

Kasuistik

Ugeskr Læger 2022;184:V08220506

Maligt neuroleptikasyndrom forårsaget af olanzapin, risperidon og haloperidol

Patrick Vincent Marloth¹, Martin Riis Ladefoged² & Magnus Spangsberg Boesen¹

1) Neurologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V08220506

Maligt neuroleptikasyndrom er en sjælden, men potentielt dødelig komplikation til brug af neuroleptika/antipsykotika, og mortaliteten ligger på 10-20% ved behandling og på ca. 75% uden behandling [1, 2]. Førstegenerationsantipsykotika (f.eks. haloperidol) medfører større risiko for udvikling af syndromet, men det kan ses ved brug af alle antipsykotika og særligt ved kombinationsbehandling samt ved brug af kvalmestillende præparater (f.eks. domperidon).

Symptomerne debuterer som regel hurtigt efter opstart med antipsykotika (i de fleste tilfælde inden for to uger), men kan dog også ses efter flere års behandling. Symptomerne er typisk bevidsthedspåvirkning, muskelrigiditet, febrilia og autonom dysfunktion (takykardi, labilt blodtryk, takypnø, hjerterytmie). Paraklinisk findes ofte betydeligt forhøjet koncentration af kreatininkinase.

Vigtige differentialdiagnoser er meningitis, encefalitis, systemiske infektioner, serotonergt syndrom, malign katatoni, malign hypertermi og stofintoksikation (f.eks. kokain, ecstasy eller amfetamin). Maligt neuroleptikasyndrom er en klinisk diagnose, og der findes ikke specifikke test til at stille den.

Behandlingen består i at seponere den udløsende årsag (antipsykotika eller kvalmestillende) samt symptomatisk behandling, herunder behandling af elektrolytforstyrrelser, søvnstabilisering, sikring af sufficient ernæring og væskeindtag samt behandling af uro med sedativa (f.eks. benzodiazepin) og eventuelt amantadin, bromocriptin og dantrolen for muskelrigiditet og rbdomyolyse. I sjældne og behandlingsresistente tilfælde kan patienterne behandles med elektrokonvulsiv terapi.

SYGEHISTORIE

En 27-årig mand, kendt med uspecificeret mental retardering med manglende sprog, men med gangfunktion samt evne til at spise med kniv og gaffel, blev indlagt fra sit bosted. Efter flere års behandling med olanzapin 12,5 mg dagligt pga. udadreagerende adfærd og søvnbesvær udviklede han gradvist tiltagende urinretention, svedeture og hjertebanken samt tiltagende udadreagerende adfærd, hvorfor han blev skiftet fra olanzapin til risperidon 2 mg dagligt.

I løbet af de efterfølgende dage mistede han gangfunktionen og fik nedsat bevidsthedsniveau. Objektivt udviklede han febrilia, muskelrigiditet i alle fire ekstremiteter og gulsot. Paraklinisk fandtes forhøjede lever- og infektionstal samt forhøjet kreatininkoncentration på 4.500 enheder pr. liter (11 gange højere end øvre referenceinterval). På dette tidspunkt fik han stillet diagnosen maligt neuroleptikasyndrom. MR-skanning af cerebrum var upåfaldende, og rygmarvsvæskeundersøgelsen var normal.

Patienten var i bedring, men pga. udadreagerende og aggressiv adfærd over for personalet fik han samlet 10 mg haloperidol over et døgn, hvorefter han fik tilbagefald. Da han ikke kunne indtage føde, blev han intuberet og havde et længere forløb på intensivafdelingen. Da tilstanden ikke blev bedre, valgte man at opstarte elektrokonvulsiv terapi (i alt fem behandlinger) samt tillægge amantadin og dantrolen.

To og en halv måned efter at patienten mistede gangfunktionen, og en måned efter sidste elektrokonvulsive behandling var patienten udskrevet fra intensivafdelingen og havde genvundet sit vanlige kognitive niveau, men havde fortsat rigiditet og sad i kørestol.

DISKUSSION

Patienten havde alle klassiske symptomer på malignt neuroleptikasyndrom inklusive markant forhøjet kreatinkinasekoncentration. Han fik det initialt bedre efter seponering af olanzapin og risperidon, men han fik tilbagefald efter injektion af haloperidol. Den dopaminantagonistiske effekt af risperidon er fire gange større end olanzapin, og haloperidol er ti gange mere potent i forhold til olanzapin (Tabel 1) [3].

TABEL 1 Hyppigst brugte medicin som kan forårsage malignt neuroleptikasyndrom.

Type af medicin	Medikament	Dopamin-D ₂ -receptor-affinitet: K _i ^a , nM	Serotonin-5-HT _{2A} -receptor-affinitet: K _i ^a , nM
1.-generationsantipsykotika ^b	Haloperidol	2,0	70
2.-generationsantipsykotika ^c	Clozapin	144	5,2
	Olanzapin	21	2,7
	Quetiapin	245	135
	Risperidon	4,9	0,2
	Paliperidon	2,8	1,2
	Lurasidon	1,0	0,5
	Amisulprid	2,8	-
	Aripiprazol ^d	0,3	3,4
Kvalmestillende	Domperidon	0,4	-
	Metoclopramid	9,2	-

HT = hydroxytryptamin; K_i = den »inhibitoriske konstant«.

a) K_i angiver den koncentration af stoffet, som er nødvendig for at halvere enzymaktiviteten, dvs. jo lavere værdi desto kraftigere virkning.

b) 1.-generationsantipsykotika udøver deres primære virkning ved at blokere dopamin-D₂-receptoren og dermed giver de større risiko for udvikling af ekstrapyramidale bivirkninger end 2.-generationsantipsykotika.

c) 2.-generationsantipsykotika blokerer både dopamin-D₂-receptoren og serotonin-5-HT_{2A}-receptoren.

d) Aripiprazol er til forskel fra de øvrige antipsykotika en partiel dopamin-D₂-agonist.

Elektrokonvulsiv terapi kan bruges, såfremt andre behandlinger ikke har haft effekt. Rationalet er, at elektrokonvulsiv terapi er effektiv til behandling af malign katatoni, og en metaanalyse har fundet lavere dødelighed efter denne behandling hos patienter med malignt neuroleptikasyndrom [4]. Behandlingseffekten skal dog opvejes i forhold til mulige komplikationer som kardiovaskulære komplikationer (ventrikelflimren, hjertestop), status epilepticus eller aspirationspneumoni, og disse ser ud til at være specifikke for elektrokonvulsiv terapi i relation til malignt neuroleptikasyndrom [5].

Det er uklart, om patienter med tidligere malignt neuroleptikasyndrom kan genoptage antipsykotisk behandling, men hvis behandlingen skønnes nødvendig, bør vælges antipsykotika i lavest mulige dosis.

Korrespondance *Magnus Spangsberg Boesen*. E-mail: magnus.spangsberg.boesen@regionh.dk

Antaget 27. september 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. november 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V08220506

SUMMARY

Neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine, risperidone and haloperidol

Patrick Vincent Marloth, Martin Riis Ladefoged & Magnus Spangsberg Boesen

Ugeskr Læger 2022;184:V08220506

Neuroleptic malignant syndrome is a rare neuropsychiatric complication caused by antipsychotic drugs. Symptoms include decreased consciousness, fever, muscle rigidity and autonomic dysfunction. Creatine kinase concentration is often elevated. This is a case report of a 27-year-old man who developed neuroleptic malignant syndrome after administration of olanzapine, risperidone and haloperidol. He was treated with benzodiazepine, dantrolene, amantadine and electroconvulsive therapy with good recovery.

REFERENCER

1. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(1):18-25.
2. Modi S, Dharaiya D, Schultz L, Varelas P. Neuroleptic malignant syndrome: complications, outcomes, and mortality. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):97-103.
3. Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(29):3385-3403.
4. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther*. 1991;7(2):111-120.
5. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(5):650-9.