

Behandeling van therapieresistente katatonie met amantadine

E.C. van der Sloot, E.A.M. Kouwert

Samenvatting Katatonie is een van de ernstigste psychiatrische syndromen, met een zeer heterogeen beloop en etiologie. Wanneer katatonie samengaat met autonome instabiliteit en hyperthermie spreekt men van maligne katatonie, met onbehandeld een hoge morbiditeit en mortaliteit. De eerstekeuzebehandeling bestaat uit hooggedoseerde benzodiazepines, gevolgd door elektroconvulsiotherapie (ECT) bij onvoldoende herstel. Er is een groep patiënten die niet voldoende reageert op deze twee opties. Voor de behandeling van deze groep patiënten bestaat weinig evidentie. Wij beschrijven de casus van een patiënt met schizofrenie en katatonie episodes die noch op hoge doseringen lorazepam, noch op ECT reageerde. We voerden een proefbehandeling uit met de NMDA-receptorantagonist amantadine. Deze strategie leek aanvankelijk veelbelovend, maar de bereikte remissie was van korte duur. Herstel trad op door hooggedoseerde clozapine.

Katatonie is een syndroom dat gekenmerkt wordt door psychomotorische symptomen (zoals stupor of agitatie), afwijkend gedrag (zoals echopraxie) en verminderd contact met de omgeving (zoals mutisme en negativisme). Bij de maligne vorm van katatonie kan autonome instabiliteit en ernstige hyperthermie optreden, waarbij intensieve opname ter ondersteuning van vitale functies noodzakelijk kan zijn.¹ Onbehandeld heeft maligne katatonie een hoge mortaliteit.² Zelfs met adequate behandeling is de mortaliteit van maligne katatonie 10%.³ Katatonie kan optreden bij zowel psychiatrische als somatische aandoeningen. Binnen de psychiatrische praktijk treedt katatonie vaak op bij stemmingsstoornissen en schizofreniespectrumstoornissen.¹

De *lifetime* prevalentie van katatonie bij psychiatrische patiënten is 6-38%, afhankelijk van de gehanteerde diagnostische criteria en onderzochte populatie.³⁻⁵ De gerapporteerde prevalentie van katatonie bij opgenomen patiënten daalde de afgelopen decennia, mogelijk door onderdiagnostiek.⁶ Bij acuut opgenomen psychiatrische patiënten is de prevalentie van katatonie 10-20%.^{2,7} De prevalentie van de maligne variant wordt geschat op 0,07% van alle psychiatrische opnames.⁸

Benzodiazepines zijn de behandeling van eerste keus voor katatonie, met een effectiviteit van 80% bij de niet-maligne vorm van katatonie, tegenover 40% bij maligne katatonie.² Indien benzodiazepines in hoge doseringen onvoldoende werken, is ECT meestal een effectieve volgende stap.² De effectiviteit van ECT is bij beide vormen van katatonie 85-90%.^{2,3,9} Voor de behandeling van de kleine groep therapieresistente patiënten bestaat weinig evidentie.⁴

Wij beschrijven het beloop van een behandeling met de NMDA-receptorantagonist amantadine bij een patiënt

met therapieresistente katatonie bij een schizofrenie-spectrumstoornis.

CASUSBESCHRIJVING

Voorgeschiedenis

Patiënt A, een 50-jarige man met schizofrenie, maakte 5 jaar geleden een episode van maligne katatonie door waarvoor intensieve opname nodig was. Met 29 bitemporale ECT-sessies werd toen remissie bereikt, waarbij uiteindelijk 14 dagen lang dagelijkse ECT noodzakelijk was. Patiënt woonde in een beschermde woonvorm en stond onder controle bij een regionaal FACT-team (*flexible assertive community treatment*). Patiënt had geen betaald werk, was alleenstaand en had een beperkt sociaal netwerk van enkele familieleden.

Vóór deze episode vermeldde de voorgeschiedenis twee psychotische episodes waarvoor opname noodzakelijk was, met een tussenliggende periode van 16 jaar zonder recidief onder behandeling met clozapine, met laagfrequente begeleiding door de basis-ggz. De episode van katatonie die wij in dit artikel beschrijven, werd vermoedelijk uitgelokt door een combinatie van staken van olanzapine en beginnen met roken, waardoor de clozapinespiegel subtherapeutisch werd. Somatisch was patiënt gezond. Vijf jaar later namen wij patiënt over vanuit de High & Intensive Care (HIC) van een van onze ketenpartners op de crisisafdeling van het UMC Groningen in verband met een recidief van katatonie bij een psychotisch toestandbeeld, dat niet reageerde op hoge doseringen lorazepam (60 mg per dag). Daar zagen behandelaren een mengbeeld van katatonie en psychotische symptomen, namelijk opwindings symptomen (hyperactiviteit),

AUTEURS

Emma van der Sloot, arts in opleiding tot psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Ester Kouwert, psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Correspondentie

Emma van der Sloot (e.c.van.der.sloot@umcg.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-7-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(9):553-556

herhalende gedragingen (stereotypie en maniërisme), grimassen, desoriëntatie in trias, desorganisatie en hallucinaties. Gezien het uitblijven van effect startten zij na 6 dagen met ECT, met 10 sessies bitemporale ECT in 19 dagen. Hierop verdwenen de katatone en psychotische symptomen. Ondertussen werd lorazepam afgebouwd en clozapine weer op spiegel gebracht en kon patiënt met ontslag naar huis.

Echter, binnen 24 uur bleek heropname noodzakelijk in verband met geagiteerd gedrag jegens medebewoners. Binnen 2 weken ontstonden opnieuw katatone symptomen, waarbij opwindingsymptomen op de voorgrond stonden (hyperactiviteit en agressie). Hierop startten behandelaren een tweede ECT-kuur met 15 bitemporale behandelingen in 8 weken, eerst 2 keer per week, vervolgens 1 keer per week. Hierop trad enige verbetering op. Twee weken na het staken van deze ECT-kuur kwamen de psychotische en katatone symptomen wederom terug, waarna ons werd verzocht patiënt over te nemen voor een second opinion en intensievere ECT-behandeling.

Actuele opname

Bij binnenkomst in onze kliniek vertoonde patiënt gedesorganiseerd gedrag, motorische onrust en sterk verminderde interactie met de omgeving, met incoherente spraak en desoriëntatie. Hij voerde stereotiepe handelingen uit en ontkleedde zichzelf. Daarnaast was zijn denken verhoogd associatief en paranoïde van aard. Gedurende de opname waren er aanhoudend ernstige geheugenstoornissen, zowel voor korte termijn als autobiografisch geheugen en er was wisselend sprake van visuele en akoestische hallucinaties. Het was nodig om patiënt in een prikkelarme omgeving te verplegen, afgezonderd van de patiëntengroep. Er waren geen tekenen van maligne katatonie, patiënt had geen hyperthermie of andere afwijkende vitale parameters. Op dat moment gebruikte patiënt nog lorazepam, 7 keer per dag 5 mg en clozapine was op spiegel gedoseerd (649 ug/l bij een dagdosering van 550 mg).

Wij behandelden patiënt gedurende 8 weken met bitemporale ECT, in totaal 39 sessies. Bij een frequentie van 4 keer per week begon patiënt meer te communiceren

en nam de motorische onrust af. Na afbouw tot 2 keer per week verslechterde het beeld waarbij patiënt ging dwalen, interactie met zijn omgeving afnam en er grimassen, impulsief gedrag en negativisme ontstonden. Ondanks verhoging van de frequentie naar 4 en vervolgens 5-6 keer per week gedurende 3 weken verbeterde het beeld niet opnieuw. Er bestond een zeer wisselend klinisch beeld met onder andere onsamenhangende spraak, motorische onrust, katalepsie, echolalie en echopraxie, desoriëntatie en perseveratie.

Na overname zetten wij, in samenwerking met de neuroloog, uitgebreide diagnostiek in om somatische oorzaken uit te sluiten. Bijvoorbeeld naar lues, *Borrelia*, hiv en anti-NMDA-antistoffen, naast algemeen bloed- en urineonderzoek voor verscheidene metabole stoornissen. Tevens werden eeg-onderzoek en een MRI-scan van de hersenen verricht. Aangezien dit alles geen nieuwe inzichten opleverde, concludeerden wij dat de schizofreniespectrumstoornis ten grondslag lag aan de hardnekkige katatonie bij deze patiënt.

Wij staakten de ECT-behandeling toen er na lang en intensief behandelen geen positief effect was, terwijl de patiënt wel te lijden had onder de nadelen van de behandeling zoals ernstige postictale verwardheid. Gezien het ontbreken van effect bouwden wij lorazepam gedurende de ECT-behandeling af naar 4 keer per dag 1 mg.

Wij besloten een proefbehandeling te starten met de NMDA-receptorantagonist amantadine. De dosering bouwden wij op van 100 mg tot 400 mg in 8 dagen, verdeeld over 3 orale giften verspreid over de dag (100-100-200 mg) om overmatige sedatie tegen te gaan. Hierop ontstond na 4 weken opzienbarende remissie. Patiënt was weer georiënteerd in trias en er was wederkerige en coherente communicatie. De geheugenstoornissen verdwenen en hij functioneerde zelfstandig betreffende zelfzorg en in activiteiten op en buiten de opnameafdeling. Er waren niet langer opwindingsymptomen of bizarre gedragingen. Daarop kon patiënt terugkeren naar de verwijzende ggz-instelling voor verder herstel. Drie weken na overplaatsing keerden de katatonie-symptomen echter terug, waarbij zowel de ernst als het klinische beeld van agitatie en desorganisatie gelijk

was aan toen patiënt bij ons kwam voor behandeling. Patiënt stond op het punt naar een andere afdeling te gaan, mogelijk dat stress de terugval uitgelokt had. Patiënt kreeg bijwerkingen, namelijk een uitgebreide roodblauwe verkleuring op de benen, geduid als livedo reticularis. Daarop bouwden de behandelaren de amantadine af. Ten tijde van een SARS-CoV-2-infectie stegen de clozapinespiegels, vermoedelijk door het remmende effect van de infectie op het metabolisme van clozapine door het CYP1A2-enzym. Hierop volgde een afname van de katatone symptomen, waarna werd ingezet op het hoog doseren hiervan (streefspiegel 900 ug/l). Patiënt herstelde daarop uiteindelijk volledig.

BESPREKING

Benzodiazepines en ECT zijn de behandelingen van keuze bij katatonie, hoewel er geen gerandomiseerde studies zijn die de effectiviteit van ECT of medicatie hebben onderzocht. In de richtlijn Acute psychiatrie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie zijn aanbevelingen gebaseerd op reviewartikelen en casusbeschrijvingen.¹⁰ In de beperkte literatuur bestaat consensus dat bij uitblijven van effect van hooggedoseerde benzodiazepines, of bij zeer ernstige vormen van katatonie, bilaterale ECT de aangewezen behandeling is. Hoewel er weinig studies naar zijn verricht, schat men de effectiviteit van ECT op 85%.¹¹

In Italië onderzocht men voorspellende kenmerken voor non-respons en in een groep van 59 patiënten met een stemmingsstoornis met katatonie was er bij 90% sprake van psychotische kenmerken.¹¹ De onderzoekers vonden meer neurologische comorbiditeit in de non-responsgroep, bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson. In de non-responsgroep werden vaker anticholinergica en dopamineagonisten voorgeschreven, vanwege extrapiramidale symptomen, in afwezigheid van de ziekte van Parkinson. Wat betreft klinische symptomen van katatonie bleken echofenomenen, zoals echolalie, voorspellend voor non-respons.¹¹ In India verrichtte men een soortgelijk onderzoek, waarbij ook werd gerapporteerd dat echofenomenen voorspellend zijn voor een slechtere respons op ECT. In dit onderzoek lijken ook een langere ziekteduur en ernstiger beloop slechtere respons op ECT te voorspellen.¹² In 1974 beschrijft Morrison dat schizofrenie als onderliggende aandoening een risicofactor is voor slechte respons op ECT.¹³

Wanneer we met oog op de genoemde voorspellers van non-respons de ziektegeschiedenis van onze patiënt doornemen, zijn er veel risicofactoren voor een ongunstig beloop aanwezig. De primaire diagnose was schizofrenie, echopraxie en echolalie waren wisselend aanwezig, er waren langdurige katatone symptomen en tot slot was de ernst van de katatonie dusdanig dat patiënt vele maanden opgenomen was, waarvan een groot deel afgezonderd met één-op-éénverpleging.

In geval van non-respons op benzodiazepines en ECT dient uitgebreide diagnostiek plaats te vinden naar onderliggende somatische oorzaken voor katatonie en het aanwezig zijn van een neurologische aandoening moet worden uitgesloten, zoals de ziekte van Parkinson of een non-convulsieve status epilepticus.³ In het geval van gebruik van antipsychotica moet men in de differentiaaldiagnose rekening houden met het maligne antipsychoticasyndroom. Er is controversie over het gebruik van antipsychotica bij katatonie. Enerzijds kan het gebruik ervan een risicofactor zijn voor het ontstaan van katatonie, anderzijds kunnen deze middelen bij psychotische stoornissen verbetering opleveren.³ Uiteindelijk herstelde patiënt door het hoog doseren van clozapine, wat een argument kan zijn voor het behandelen van de onderliggende psychotische stoornis.

De literatuur over volgende behandelstappen bij therapieresistente katatonie is beperkt. Verschillende alternatieven worden onderzocht, waarbij amantadine veelbelovend lijkt.³ Al in 1999 publiceerden Duitse auteurs een casusbeschrijving over twee patiënten met katatonie die intraveneus met amantadine behandeld werden, nog voordat ECT geprobeerd was. Binnen 24 uur was er complete remissie bereikt in beide gevallen.¹⁴

In 2007 verscheen een overzichtartikel waarin de auteurs zochten naar zowel gepubliceerde als ongepubliceerde casussen, waarbij de NMDA-antagonisten amantadine en/of memantine werden voorgeschreven om katatonie te behandelen. De auteurs beschrijven in totaal 25 patiënten, het overgrote deel met de diagnose schizofrenie, waarbij in alle gevallen klinische verbetering optrad.¹⁵

In 2016 voerde een groep Noord- en Zuid-Amerikaanse onderzoekers een prospectief cohortonderzoek uit naar de klinische presentatie en behandelresultaten bij katatonie. Zij beschrijven 68 patiënten die werden opgenomen vanwege katatonie, veroorzaakt door zowel neurologische als psychiatrische aandoeningen. Zij concluderen dat amantadine een veilig en effectief middel is wanneer er contra-indicaties zijn voor ECT, zoals epilepsie. In dit onderzoek kregen echter alleen de neurologische patiënten amantadine in plaats van ECT, derhalve zegt het weinig over werkzaamheid bij de psychiatrische patiënten.¹⁶

In 2017 is een systematische review gepubliceerd naar alternatieve behandelingen voor katatonie met 18 casussen waarbij amantadine (100-600 mg) als alternatieve behandeling werd gekozen, meestal als monotherapie.¹⁷ De meeste van deze patiënten hadden schizofrenie. Over het algemeen trad remissie snel op, soms al binnen enkele dagen.^{17,18} In geen van deze artikelen waren er patiënten die in de huidige episode ECT of benzodiazepines hadden gekregen.^{14,15,17}

De British Association for Psychopharmacology publiceerde in 2023 een evidence-based richtlijn voor de behandeling van katatonie.³ Hierin worden de NMDA-receptorantagonisten amantadine en memantine als

eerstekeuzealternatief voor benzodiazepines en ECT aanbevelen. Daarnaast worden aanbevolen: dopamine-agonisten, anticonvulsiva en antipsychotica, mits er sprake is van een psychotische stoornis.³

Beperkingen

De literatuur over de behandeling van katatonie kent belangrijke beperkingen. Er zijn slechts prospectieve en retrospectieve cohortstudies en verzamelingen casusbeschrijvingen beschikbaar. Tevens is er sprake van publicatiebias.^{15,17} Vaak worden bijwerkingen of nadelen van een behandeling niet gerapporteerd en is de follow-up kort. Bovendien zijn er vele mogelijke confounders voor effectiviteit die een rol kunnen spelen bij casusbeschrijvingen en cohortonderzoek zoals het placebo-effect, natuurlijk beloop of comedatie.¹⁷ Dit laatste geldt ook voor onze casus. Walstra e.a. merkten eerder in dit tijdschrift terecht op dat het nodig is alle casussen te publiceren in verband met lage prevalentie van therapieresistentie en de nu nog beperkte onderzoeken hiernaar.⁴

Pathofysiologie van katatonie

Overmatige NMDA- en glutamaterge activiteit in het cortico-striato-thalamo-corticale circuit (CSTC) is één van de pathofysiologische theorieën van katatonie.^{3,18} Het CSTC-circuit is betrokken bij motivationele processen en motoriek en wordt in verband gebracht met verschillende hypo- en hyperkinetische bewegingsstoornissen, zoals de ziekte van Parkinson en de ziekte van Huntington.¹⁹ Overmatige activiteit van de NMDA-receptoren in dit circuit leidt tot verminderde GABA-erge en dopaminerge activiteit.³ De farmacodynamische werkingsmechanismes van amantadine zijn nog niet volledig bekend. Amantadine lijkt onder andere dopaminerge en antiglutamaterge activiteit te hebben.²⁰ De NMDA-receptorantagonisten zouden de overmatige activiteit van de NMDA-receptoren remmen en bovendien het effect van NMDA in het striatum zelf verminderen. Daarnaast lijken ze zowel een direct stimulerend effect te hebben op dopaminerelease als de heropname van dopamine te verminderen en op deze manier de hypodopaminerge staat op te heffen.^{3,18} Bij onze patiënt was de respons van korte duur. Er is geen vergelijkbaar resultaat in de literatuur te vinden, maar hypothetisch kan er sprake zijn van spontaan beloop, met tijdelijk herstel en terugval van katatonie.

CONCLUSIE

Het herstel trad bij onze patiënt op door hoogtherapeutisch gedoseerde clozapine. Er is literatuur beschikbaar waarin aanwijzingen zijn voor werkzaamheid van clozapine bij katatonie bij patiënten met schizofrenie, al is het bewijs afkomstig uit kleine cohortstudies en casusbeschrijvingen.^{3,21} Een theoretische verklaring hiervoor is dat bij hogere doseringen clozapine de

glutamaterge neurotransmissie kan beïnvloeden via NMDA-receptorantagonisme.^{17,22,23} Andere onderzoekers suggereren dat clozapine ook het functioneren van het GABA-erge systeem zou kunnen herstellen bij katatonie.²⁴ Het blijft opmerkelijk dat dezelfde strategie eerder onwerkzaam was. Een verklaring hiervoor blijft gissen, mogelijk trad enig spontaan herstel op, of was de hoge spiegel eerder onvoldoende lang aangehouden. Voor behandelaren van patiënten met een soortgelijk beloop adviseren wij om samenwerking te zoeken met collega's, zowel binnen als buiten de psychiatrie. Hierdoor verspreidt kennis over behandeling van therapieresistente katatonie zich sneller en kunnen wij leren van proefbehandelingen zoals deze.

LITERATUUR

- 1 Walther S, Strik W. Catatonia. *CNS Spectr* 2016; 21: 341-8.
- 2 De Knijff DWW, Van Est M, Henrichs JH, e.a. Katatonie of maligne katatonie: een onderscheid met belangrijke consequenties. *Tijdschr Psychiatr* 2004; 46: 323-27.
- 3 Rogers JP, Oldham MA, Fricchione G, e.a. Evidence-based consensus guidelines for the management of catatonia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2023; 37: 327-69.
- 4 Walstra AN, Van den Broek M, Giltay EJ, e.a. Succesvolle behandeling met amantadine bij een patiënt met ECT-resistente maligne katatonie. *Tijdschr Psychiatr* 2016; 58: 599-602.
- 5 Van Harten PN. Katatonie, een syndroom om te herinneren. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2015; 116: 71-8.
- 6 Van der Heijden FMMA, Tuinier S, Arts NJM. Catatonia: disappeared or under-diagnosed? *Psychopathology* 2005; 38: 3-8.
- 7 Bron J, De Waard Y, De Kuijper G. Katatonie. *Tijdschrift voor Artsen Verstandelijk Gehandicapten* 2019; 37-2: 86-93.
- 8 Allen S, Shoaib H, Spitzberg A, e.a. electroconvulsive therapy for malignant catatonia due to clozapine withdrawal – a case series. *Psychiatry Res Case Rep* 2023; 2: 100175.
- 9 Luchini F, Medda P, Giorgi Mariani M, e.a. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World J Psychiatry* 2015; 5: 182-92.
- 10 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn Acute psychiatrie. Module behandeling acute katatonie. Laatst herzien 2018.
- 11 Tripodi B, Barbuti M, Novi M, e.a. Clinical features and predictors of non-response in severe catatonic patients treated with electroconvulsive therapy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2021; 25: 299-306.
- 12 Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 425-30.
- 13 Morrison JR. Catatonia: prediction of outcome. *Compr Psychiatry* 1974; 15: 317-24.
- 14 Northoff G, Lins H, Böker H, e.a. Therapeutic efficacy of N-methyl D-aspartate antagonist amantadine in febrile catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 484-6.
- 15 Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, e.a. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 406-12.
- 16 Espinola-Nadurille M, Ramirez-Bermudez J, Fricchione GL, e.a. Catatonia in neurologic and psychiatric patients at a tertiary neurological center. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016; 28: 124-30.
- 17 Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, e.a. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 48: 1-19.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.