

Benzodiazepinen bij de behandeling van katatonie

A.N. VAN DALFSEN, F. VAN DEN EEDE, B. VAN DEN BOSSCHE,
B.G.C. SABBE

SAMENVATTING Een patiënte met acute katatonie tijdens benzodiazepinenontwenning wordt besproken. In de literatuur is het nut van benzodiazepinenbehandeling bij acute katatonie onderzocht. Er zijn alleen retrospectieve en open onderzoeken voorhanden. Deze wijzen op een gunstig effect van benzodiazepinen. Lorazepam is het meest bestudeerde middel en momenteel de eerste keuze. Voor het specifieke geval van acute katatonie bij benzodiazepinenontwenning is het doseringsbeleid hetzelfde als voor acute katatonie door andere oorzaken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 235-239]

TREFWOORDEN behandeling, benzodiazepine, katatonie, ontwenningverschijnselen

Katatonie is een psychomotorisch syndroom met als belangrijkste symptomen stupor, katalepsie, mutisme, negativisme, staren, grimassen, stereotypie, echolalie en echopraxie. Tot 10% van de opgenomen psychiatrische patiënten lijdt hieraan (Fink & Taylor 2003). Katatonie staat in de DSM-IV-TR vermeld als een stoornis door een somatische aandoening (293.89), of als subtype van schizofrenie (295.20), of als ongenummerde specificatie bij affectieve stoornissen.

In dit artikel wordt een patiënte beschreven met acute katatonie door een somatische aandoening, in dit geval tijdens de ontwenning van clorazepinezuur. Aan de hand hiervan wordt in de literatuur het nut van het geven van benzodiazepinen (BDZ) ter behandeling van acute katatonie onderzocht. Ten tweede wordt bestudeerd of de te gebruiken dosis van BDZ voor de beschreven vorm van acute katatonie tijdens BDZ-ontwenning, dezelfde is als, of verschilt van, de dosis voor acute katatonie door andere oorzaken.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 45-jarige vrouw met diazepamafhankelijkheid wordt gedurende 6 dagen opgenomen in een perifeer ziekenhuis na een vermoeden van alcoholinname tijdens disulfiramgebruik. Tijdens de opname wordt zij behandeld met intraveneus clorazepinezuur 100 mg/dag, dat in 5 dagen wordt afgebouwd tot 20 mg oraal per dag. Op de 5de dag ontstaat een katatoniebeeld, waarvoor zij wordt doorverwezen naar de universitaire afdeling. Van de DSM-IV-TR-criteria voor katatonie vertoont zij bij opname op deze afdeling immobiliteit, stupor, negativisme (waaronder het weigeren van voedselinname), mutisme en posturing (minutenlange onnatuurlijke houdingen). Kwantificering van haar symptomen met de Bush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), een 23-itemscorelijst (schaal 0-69), geeft een score van 17 (Fink & Taylor 2003). Hiermee voldoet ze zowel volgens de DSM-IV-TR-classificatie als volgens de door Fink & Taylor voorgestelde classificatie aan de criteria van katatonie. Zij heeft geen wanen of hallucinaties. Wel is zij be-

kend met de thyreoïditis van Hashimoto.

Haar psychiatrische voorgeschiedenis vermeldt een meer dan 10 jaar durende BDZ- en alcoholafhankelijkheid. Zij heeft reeds verscheidene korte ontwenningsoptnames en een disulfiramimplantatie gehad. Tot de opname nam patiënte dagelijks disulfiram 400 mg/dag. Daarnaast misbruikte zij hoge doses diazepam (tot 100 mg per dag). Zij heeft geen bekende voorgeschiedenis van psychose of stemmingsstoornissen.

Tijdens de opname op de universitaire afdeling krijgt zij per dag propranolol 80 mg wegens tremor, levothyroxine 0,05 mg, esomeprazol 40 mg, lactuloseoplossing 20 g en clorazepinezuur 20 mg. Zij heeft een bloeddruk van 130/80 mmHg en een hartritme van 100 slagen per minuut. Zij heeft geen koorts. Om infectieuze pathologie uit te sluiten, wordt aanvullend onderzoek gedaan. De uitslag van het volledige bloedonderzoek, inclusief ionogram, leverfunctietesten, creatinefosfokinase en bloedbeeld, is normaal. Haar schildklierfunctie geeft met het oog op haar ziekte van Hashimoto en de levothyroxinesubstitutie therapie een te verwachten normale FT_4 (16,4 pmol/l, normaalwaarde: 9,7-23,4 pmol/l) en een daling van haar TSH (0,38 μ U/ml; normaalwaarde 0,47-4,7 μ U/ml). Verdere onderzoeken in de loop van de opname met serologische screening, feces- en urinekweek, blijven negatief. X-thorax en ECG vertonen geen afwijkingen. Een EEG op de 2de dag na opname toont een polymorfe, symmetrische curve met een grensnormaal grondritme en geen tekens van epilepsie. MRI-onderzoek toont een klein focaal letsel rechtsfrontaal.

In de dagen na opname wordt een lichte toename van de bloeddruk en temperatuur geconstateerd. Daarnaast stijgt het creatinefosfokinase (tot 619 U/L; normaalwaarde 30-135 U/L) en ook de absolute neutrofilie (van $5,44 \times 10^9/l$ tot $7,57 \times 10^9/l$; normaalwaarde $2,0-7,0 \times 10^9/l$), met een verhoging van het totaal aantal leukocyten dat binnen de grenzen van het normale blijft (van $7,9 \times 10^9/l$ tot $10 \times 10^9/l$; normaalwaarde $4,3-10 \times 10^9/l$). De sedimentwaarde stijgt (tot 33 mm/uur; normaalwaarde 0-19 mm/uur).

Als mogelijke oorzaak van de katatonie wordt in de eerste plaats gedacht aan de BDZ-ontwenning. Ook disulfiramname en alcoholontwenning zijn reeds eerder als mogelijke oorzaken van katatonie gemeld, maar dan verwacht men een kortere tijd tussen de laatste inname en het optreden van de katatonie. Ten slotte maakt de normale FT_4 -waarde het onwaarschijnlijk dat de schildklierafwijking verband houdt met de katatonie.

Ter behandeling van de katatonie wordt gestart met lorazepam. Vanwege de vooraf bestaande BDZ-afhankelijkheid en de hieruit voortkomende verminderde gevoeligheid voor BDZ, wordt gestart met een hoge dosis van 20 mg oraal per dag. Hierna verdwijnt de katatonie tijdelijk. De patiënte is ongeveer 12 uur lang goed aanspreekbaar en adequaat in gedrag. De lorazepam wordt na 2 dagen verhoogd naar 40 mg per dag, wat opnieuw een tijdelijk verdwijnen van de katatonie veroorzaakt. Vanwege het voor de tweede keer terugkomen van de katatonie wordt op de 6de dag na opname besloten over te gaan tot elektroconvulsie therapie. Na 2 sessies is er volledig herstel met een normalisatie van de bloeddruk, temperatuur en bloedwaarden.

LITERATUURONDERZOEK

Met behulp van Medline werd naar literatuur gezocht uit de periode van 1966 tot 15 maart 2005. Het literatuuronderzoek beperkte zich tot Engelstalige tijdschriften. Een combinatie van de MeSH-terminen 'catatonia' en 'benzodiazepine' leverde in totaal 100 artikelen op. Hieruit werden artikelen geselecteerd die over de behandeling van katatonie met BDZ gaan of die het ontstaan van een katatonie door BDZ-ontwenning beschrijven. Aanvullend werd gebruikgemaakt van de referenties in de geselecteerde artikelen en het recente handboek van Fink & Taylor (2003).

BESPREKING

Het is moeilijk gecontroleerd onderzoek naar het gebruik van BDZ bij de behandeling van acute

TABEL 1 Literatuuroverzicht van aan benzodiazepineontwenning gerelateerde acute katatonie

Onderzoek	Leeftijd/geslacht	Aanvankelijk benzodiazepinegebruik per dag	Duur benzodiazepinegebruik	Benzodiazepine
Deuschle & Lederbogen 2001	51/man	bromazepam 18 mg	9 jaar	lorazepam 3 mg (oraal)
Kanemoto e.a. 1999	78/man	nitrazepam 10 mg diazepam 10 mg	>10 jaar	diazepam 10 mg (oraal)
Carroll 1997	42/vrouw	lorazepam 7 mg	onbekend	lorazepam 2 mg (oraal) diazepam 80 mg (oraal)
Glover e.a. 1997	62/man	lorazepam 0,5 mg	onbekend	lorazepam 0,5 mg (i.m.)
Rosebush & Mazurek 1996	88/man	clonazepam 1,5 mg	15 jaar	lorazepam 2 mg (i.m.)
	70/man	alprazolam 2 mg	6 maanden	lorazepam 1 mg (i.m.)
	66/vrouw	oxazepam en temazepam (dosering onbekend)	10 jaar	lorazepam 1 mg (i.m.)
	53/vrouw	diazepam 40 tot 60mg	15 jaar	lorazepam 1 mg (i.m.)
	63/vrouw	diazepam 30 mg	20 jaar	lorazepam 2 mg (i.m.)
Hauser e.a. 1989	29/man	clorazepinezuur 45 mg	onbekend	diazepam 10 mg (i.v.)
	30/vrouw	clonazepam 4 mg	onbekend	lorazepam 1 mg (?)
	29/man	clorazepinezuur 30 mg	onbekend	diazepam 5 mg (i.v.)

katatonie op te zetten. De huidige literatuur beperkt zich dan ook tot gevalsoverzichten, dan wel verzamelingen hiervan, en tot prospectieve open onderzoeken. Er is geen placebocontroleerd en gerandomiseerd onderzoek over acute katatonie. Het enige gerandomiseerde dubbelblinde placebocontroleerde onderzoek dat heeft plaatsgevonden, betreft de toevoeging van BDZ aan antipsychotica bij de behandeling van chronische katatonie bij patiënten met schizofrenie. Hierbij bleek de toevoeging niet effectief (Ungvari e.a. 1999).

De onderzoeksresultaten bij acute katatonie kunnen als volgt worden samengevat: BDZ blijken in 70-90% van de gevallen tot een complete remissie van de katatonie te leiden (Ungvari e.a. 2001). Wanneer de katatonie gepaard gaat met maligne kenmerken (hyperthermie en/of autonome disregulatie) zijn BDZ slechts bij 40% van de patiënten effectief (Hawkins e.a. 1995). De effectiviteit van BDZ kan niet worden voorspeld aan de hand van de ernst van de acute katatonie, noch aan de hand van het aantal katatoniesymptomen (Bush e.a. 1996). Voorspellend voor de uiteindelijke effectiviteit is wel de reactie op een proefbehandeling met lorazepam 2 mg intraveneus, gemeten met de BFCRS (Bush e.a. 1996). Uit prospectief onderzoek van Northoff e.a. (1995) komen verder verhoogde plasmahomovanilzuurspiegels en toe-

genomen angstsymptomen als mogelijke voorspellers van een grotere effectiviteit van de BDZ naar voren. Toegenomen dyskinetische bewegingen zouden echter een minder goed effect voorspellen (Northoff e.a. 1995).

Lorazepam is bij de behandeling van acute katatonie het meest gebruikte en best bestudeerde product (Menza & Harris 1989; Ungvari e.a. 2001). Hoewel minder bestudeerd, hebben ook andere BDZ, zoals diazepam, midazolam, oxazepam en clonazepam, een gunstig effect (Benazzi 1991; Bush e.a. 1996; Rosebush e.a. 1992; Ungvari e.a. 1994). Er is slechts één dubbelblind onderzoek dat de effectiviteit van lorazepam vergelijkt met andere BDZ, met name oxazepam. Hieruit blijkt dat beide BDZ werkzaam zijn bij acute katatonie. Lorazepam is echter vanaf de tweede dag significant effectiever dan oxazepam (Schmider e.a. 1999).

Wat betreft de dosering zijn er verschillende onderzoeken die uitwijzen dat 1-2 mg lorazepam al effectief is (Bush e.a. 1996; Ungvari e.a. 2001). Fink & Taylor (2003) adviseren om te starten met 3 tot 4 mg per dag. Wanneer dit na 2 dagen geen of onvoldoende resultaat geeft, kan verhoogd worden naar 8-16 mg per dag. Als na enkele dagen de katatonie niet of slechts tijdelijk opklaart, adviseren deze auteurs om over te gaan tot elektroconvulsiotherapie.

Met het oog op de beschreven patiënt wordt

de vraag gesteld of bij een vooraf bestaande BDZ-afhankelijkheid lorazepam werkzaam is bij de behandeling van katatonie en welke dosis het meest effectief is. Er zijn zes artikelen die de relatie beschrijven tussen BDZ-ontwenning en het ontstaan van acute katatonie (zie tabel 1). Alle beschrijven een onmiddellijk verdwijnen van de katatonie na de toediening van een lage dosis BDZ. Slechts één geeft aan dat het nuttig bleek de dosis BDZ in het verdere verloop te verhogen (Carroll 1997).

Op basis van dit literatuuronderzoek kan de vraag gesteld worden of lagere dan de in deze gevalsbeschrijving gebruikte doses niet even effectief of zelfs effectiever geweest zouden zijn.

CONCLUSIE

Uit onderzoek blijkt een gunstig effect van benzodiazepinen bij de behandeling van acute katatonie, maar gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek is noodzakelijk om dit te bevestigen. Lorazepam is het best bestudeerde product en het toepassen van een lage dosering hiervan is momenteel de eerste keuze.

De behandeling van katatonie die is ontstaan ten gevolge van benzodiazepineontwenning is niet anders dan de behandeling van katatonie ten gevolge van andere oorzaken.

LITERATUUR

- Benazzi, F. (1991). Parenteral clonazepam for catatonia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 36, 312.
- Bush, G., Fink, M., Petrides, G., e.a. (1996). Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 137-143.
- Carroll, B.T. (1997). Catatonia due to mixed sedative withdrawal. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 303-304.
- Deuschle, M., & Lederbogen, F. (2001). Benzodiazepine withdrawal-induced catatonia. *Pharmacopsychiatry*, 34, 41-42.
- Fink, M., & Taylor, M.A. (2003). *Catatonia. A Clinician's guide to diagnosis and treatment*. New York: Cambridge University Press.
- Glover, S.G., Escalona, R., Bishop, J., e.a. (1997). Catatonia associated with lorazepam withdrawal. *Psychosomatics*, 38, 148-150.

- Hauser, P., Devinsky, O., De Bellis, M., e.a. (1989). Benzodiazepine withdrawal delirium with catatonic features. Occurrence in patients with partial seizure disorders. *Archives of Neurology*, 46, 696-699.
- Hawkins, J.M., Archer, K.J., Strakowski, S.M., e.a. (1995). Somatic treatment of catatonia. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 25, 345-369.
- Kanemoto, K., Miyamoto, T., & Abe, R. (1999). Ictal catatonia as a manifestation of de novo absence status epilepticus following benzodiazepine withdrawal. *Seizure*, 8, 364-366.
- Menza, M.A., & Harris, D. (1989). Benzodiazepines and catatonia: an overview. *Biological Psychiatry*, 26, 842-846.
- Northoff, G., Wenke, J., Demisch, L., e.a. (1995). Catatonia: short-term response to lorazepam and dopaminergic metabolism. *Psychopharmacology*, 122, 182-186.
- Rosebush, P.I., Hildebrand, A.M., & Mazurek, M.F. (1992). The treatment of catatonia: Benzodiazepines of ECT? *American Journal of Psychiatry*, 149, 1279-1280.
- Rosebush, P.I., & Mazurek, M.F. (1996). Catatonia after benzodiazepine withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 315-319.
- Schmider, J., Standhart, H., Deuschle, M., e.a. (1999). A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biological Psychiatry*, 46, 437-441.
- Ungvari, G.S., Chiu, H.F., Chow, L.Y., e.a. (1999). Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology*, 142, 393-398.
- Ungvari, G.S., Kau, L.S., Wai-Kwong, T., e.a. (2001). The pharmacological treatment of catatonia: an overview. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 131-134.
- Ungvari, G.S., Leung, C.M., Wong, M.K., e.a. (1994). Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 285-288.

AUTEURS

A.N. VAN DALFSEN was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en is nu psychiater en werkzaam bij GGZ Regio Breda.

F. VAN DEN EEDE was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater en is nu psychiater en verricht onderzoek bij het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI)

B. VAN DEN BOSSCHE is psychiater en was ten tijde van het schrijven van dit artikel werkzaam op de PAUZ van het

Universitair Ziekenhuis Antwerpen en is nu werkzaam bij GGZ Westelijk Noord-Brabant.

B.G.C. SABBE is psychiater en hoogleraar medische psychologie en psychiatrie aan de Universiteit Antwerpen en psychiater-teamleider in de Fase, PC St.-Norbertushuis te Duffel.

Correspondentieadres: dr. A. van Dalfsen, Tinnenpotstraat 26, 2320 Hoogstraten, België.

E-mail: karjen@belgacom.net.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-5-2005.

SUMMARY

The role of benzodiazepines in the treatment of catatonia. An evidence-based case study – A.N. van Dalfsen, F. Van Den Eede, B. Van Den Bossche, B.G.C. Sabbe –
A patient who developed acute catatonia during benzodiazepine withdrawal is discussed. The case prompted us to review the literature on the role of benzodiazepines in the treatment of acute catatonia. Only retrospective and open studies were found which indicate that benzodiazepines do have a beneficial effect. Lorazepam is the most widely studied benzodiazepine and at present is the best treatment option. In the specific case of acute catatonia brought on by benzodiazepine withdrawal the recommended dosage is the same as for acute catatonia caused by something other than benzodiazepine withdrawal.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 235-239]

KEY WORDS benzodiazepine, catatonia, substance withdrawal syndrome, therapy