

Succesvolle behandeling met amantadine bij een patiënt met ECT-resistente maligne katatonie

A.N. WALSTRA, M. VAN DEN BROEK, E.J. GILTAY, J. VAN PAASSEN, M.S. VAN NOORDEN

SAMENVATTING Katatonie is een veelvoorkomend neuropsychiatrisch syndroom, waarvan maligne katatonie een levensbedreigende vorm is. Een van de hypothesen over de pathogenese gaat uit van een verstoring van meerdere neurotransmittersystemen (GABA, glutamaat en dopamine). De eerste behandelstap is benzodiazepinen, bij onvoldoende effect kan elektroconvulsieve therapie (ECT) worden gestart. Er is geen consensus over de derdelijnstherapie. Aan de hand van een casus beschrijven wij de gunstige effecten van een NMDA-receptorantagonist (amantadine) als tertiaire behandelstap bij een patiënt met therapieresistente maligne katatonie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)8, 599-602

TREFWOORDEN amantadine, elektroconvulsieve therapie, katatonie



Katatonie is een neuropsychiatrisch syndroom met een geschatte *lifetime*prevalentie van 6-38% bij psychiatrische patiënten (Luchini e.a. 2015). De belangrijkste symptomen zijn stupor, katalepsie, mutisme, negativisme, staren, grimassen, stereotypie, echolalie en echopraxie. De DSM-5 noemt 3 verschijningsvormen: als specificatie bij een psychotische of stemmingsstoornis, door een somatische aandoening, of ongespecificeerde katatonie. Deze laatste vorm wordt geclassificeerd wanneer de onderliggende oorzaak (nog) niet duidelijk is, of bij een psychiatrische stoornis anders dan een psychotische of stemmingsstoornis, zoals autisme (Tandon e.a. 2013).

De pathogenese van katatonie is nog onbekend. Het meest gebruikte verklaringsmodel gaat uit van een verstoorde neurotransmitterbalans (Dhossche e.a. 2015).

Er zijn 4 subtypes van katatonie beschreven: een stuporeuze vorm, een vorm met een opwindingsstoestand, een maligne en een periodieke vorm. Maligne katatonie ontstaat acuut en gaat gepaard met koorts en autonome instabiliteit. Vaak is er sprake van een verhoogde waarde van creatininefosfokinase, leukocytose en verlaagde ijzerwaarde (Van Harten 2005).

Zonder behandeling zou ongeveer 75% van deze patiënten overlijden (Mann e.a. 1986).

Bij maligne katatonie moet de onderliggende aandoening, als deze bekend is, behandeld worden, waarbij hemodynamische en respiratoire monitoring en het bewaken van de vocht- en elektrolytenbalans belangrijk zijn. Daarnaast dient symptomatische behandeling plaats te vinden van de katatonie. De beschikbare literatuur over de behandeling van katatonie bestaat uit gevalbeschrijvingen, kleine ongecontroleerde studies en overzichtsartikelen. De eerste behandelstap die in de literatuur genoemd wordt, is toediening van hoge doses benzodiazepinen. Bij onvoldoende respons op deze stap wordt elektroconvulsieve therapie (ECT) geadviseerd (Van Harten 2005; Carroll e.a. 2007).

Wij beschrijven een patiënt met maligne katatonie met autonome ontregeling en een door rigiditeit bedreigde ademhaling die, na onvoldoende respons op behandeling met benzodiazepinen en ECT, snel verbeterde met toediening van NMDA-receptorantagonist amantadine.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 33-jarige van oorsprong Turkse man, had schizofrenie van het paranoïde type, een posttraumatische stressstoornis (PTSS) en cannabisafhankelijkheid. Hij was opgenomen in een algemeen ziekenhuis nadat hij comateus was aangetroffen. Er werd een pneumosepsis met pleura-empyeem op basis van infectie met *Staphylococcus*

aureus vastgesteld. Als oorzaak van de bewustzijnsdaling werd een auto-intoxicatie met methadon vermoed, vanwege een positieve urinescreening zonder medisch voorschrift.

Patiënt werd geïntubeerd op de intensive care (ic), flucloxacilline werd gestart en vanwege hevige onrust werd na enkele dagen haloperidol gestart tot 3 mg per dag. Daarnaast werd een pleuradrain geplaatst.

Veertien dagen na opname ontstond een progressief ziektebeeld gekenmerkt door transpiratie, tachycardie, koorts, echolalie, onaangepast lachen, rigiditeit en een dwangstand van het hoofd. Een anamnese afnemen was niet mogelijk. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een intoxicatie, primair somatisch lijden (meningitis, encefalitis), delier, maligne antipsychoticasyndroom en katatonie.

Toxicologisch onderzoek toonde spiegels binnen de therapeutische waarden van psychofarmaca. Middels liquorpunctie werd een meningitis uitgesloten, een CT-scan van het brein toonde geen afwijkingen. Bloedonderzoek toonde een verhoogde activiteit van creatinekinase (CK; 178 tot 395 U/l, normaalwaarden 0-171 U/l) en een verhoogd leukocytenaantal aan ($14,5 \times 10^9/l$). Psychofarmaca werden gestaakt, met uitzondering van mirtazapine. Het leukocytenaantal steeg gedurende de opname tot maximaal $17 \times 10^9/l$, terwijl de activiteit van CK normaliseerde. De dalende CK-waarde in combinatie met het persisteren van de klachten na het staken van psychofarmaca maakte een maligne antipsychoticasyndroom minder waarschijnlijk. Limbische encefalitis werd onwaarschijnlijk geacht vanwege het ontbreken van insulten en acute nieuwe psychiatrische of cognitieve klachten. Hierop werd de diagnose maligne katatonie gesteld.

Intraveneuze toediening van lorazepam tot 1 mg 6 dd werd gestart. Vanwege uitblijven van effect werd patiënt 11 dagen na het ontstaan van de katatonie overgeplaatst naar ons academisch ziekenhuis. Dagelijkse bilaterale ECT werd gestart vanwege het risico van lichamelijke uitputting bij tachycardie (130/min) en hyperthermie (38°C). Gebruik van benzodiazepinen werd gestaakt. Na 7 ECT-sessies toonde patiënt angst en onrust, olanzapine 5 mg dd had geen effect. Transpiratie en tremoren namen toe, de temperatuur steeg naar 39,6°C. Er was tevens sprake van toenemende respiratoire insufficiëntie en uitputting. De patiënt werd op de ic geseedeerd en geïntubeerd. Alle psychofarmaca werden gestaakt, terwijl ECT de dag na overplaatsing voortgezet werd op de ic.

Aanvullende diagnostiek naar de onderliggende oorzaak werd ingezet. Virale verwekkers van meningitis, metabole en endocriene stoornissen werden uitgesloten. Een MRI-scan van het cerebrum toonde diffuus wittestofschade

AUTEURS

*Gedeeld eerste auteurschap; beide auteurs hebben evenveel bijgedragen.

ALETTE WALSTRA*, arts in opleiding tot psychiater, Curium-LUMC, Leiden.

MARIANNE VAN DEN BROEK*, arts in opleiding tot psychiater, LUMC, Leiden.

ERIK GILTAY, psychiater, afd. Psychiatrie, LUMC, Leiden.

JUDITH VAN PAASSEN, intensivist, afd. Intensive Care, LUMC, Leiden.

MARTIJN VAN NOORDEN, psychiater, LUMC, Leiden.

CORRESPONDENTIEADRES

Martijn van Noorden, LUMC, afd. Psychiatrie, postzone B1, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: m.svan_noorden@lumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-2-2016.

periventriculair beiderzijds, naast diffusierestrictie (passend bij celrijke afwijkingen zoals encefalitis of bloeding) in deze gebieden. Tevens vermoedden we multipele microbloedingen in het corpus callosum en enkele corticaal verspreide microbloedingen. Dit paste het meest bij postanoxische schade of het gevolg van toxische middelen (methadon en/of cannabis) (Gheuens e.a. 2010).

Tijdens het dagelijks multidisciplinair overleg met intensivisten en psychiaters werd besloten na 23 sessies, waarvan 21 met goede insultduur (van den Broek e.a. 2010), de ECT te staken omdat het risico van complicaties (o.a. contracturen, trombose, decubitus) toenam. Daarbij waren eventuele cognitieve bijwerkingen van ECT niet te beoordelen vanwege het ontbreken van een anamnese.

Amantadine, een NMDA-receptorantagonist, werd gestart in een opbouwschema van 100 tot 400 mg in vijf dagen (Caroll e.a. 2007), toegediend via de maagsonde. Vier dagen na de start van de amantadine was een opvallende verbetering in contact en bewustzijn waarneembaar. Hart-, ademhalingsfrequentie en temperatuur normaliseerden snel. Patiënt kon worden gedetubeerd en 9 dagen na het starten van amantadine werd volledige remissie bereikt. Vanwege het risico op opnieuw optreden van katatonie werd clozapine gestart om de psychotische verschijnselen te behandelen. Patiënt had een amnesie voor de gehele episode.

Hij werd 7 weken na opname via de SEH in goede lichamelijke conditie ontslagen naar een psychiatrisch ziekenhuis. Er waren nog wel visuele hallucinaties aanwezig.

DISCUSSIE

Naast de bekende symptomen van katatonie (Van Harten 2005) is er bij maligne katatonie sprake van bewustzijnsverandering en autonome instabiliteit. Vaak worden een verhoogde CK-waarde, een leukocytose en een verlaagde ijzerwaarde gevonden (Van Harten 2005). Er zijn meerdere oorzaken van katatonie bekend, zoals affectieve, psychotische, neurologische en metabole stoornissen, of gebruik van toxische stoffen (Van Harten 2005). Een van de hypothesen van de pathofysiologie gaat uit van een verstoring van de neurotransmitters: GABA-hypoactiviteit, dopaminerge hypoactiviteit en glutamaathyperactiviteit (Carroll e.a. 2007; Dhossche e.a. 2015).

Benzodiazepinen werken op de GABA-receptor en zijn effectief bij 60-70% van de patiënten met katatonie (Luchini e.a. 2015). Als tweedelijns therapie wordt ECT toegepast, werkzaam op neurotransmitters dopamine en GABA (Dhossche e.a. 2010; Baldinger e.a. 2014). Remissie wordt bij 80-100% bereikt met een van deze behandelstappen (Luchini e.a. 2015). Bij therapieresistente katatonie is er echter geen consensus over de volgende behandelstap. In deze casus raakte de katatonie in remissie zonder complicaties na starten van amantadine.

Carroll e.a. (2007) hebben een voorstel gedaan voor een behandelalgoritme van katatonie. Stap 1 is behandeling met lorazepam tot 6 mg of zoveel als de patiënt tolereert gedurende 1-3 dagen. Stap 2 is ECT. Bij onvoldoende effect adviseren zij te starten met amantadine 100 mg per dag, op te hogen per 3 à 4 dagen tot 400 mg per dag. Stap 4 is memantine en stap 5 topiramaat of een ander anticonvulsivum.

De hypothese over het effect van amantadine bij katatonie berust op NMDA-receptorantagonisme. Het middel remt glutamaatgemedieerde zenuwprickeling. Mogelijk treedt hiermee een compensatie op van de bij katatonie verminderde GABA-gemedieerde neuronale remming (Carroll e.a. 2007). In de beperkte literatuur over behandelingen met glutamaatantagonisten amantadine of het verwante memantine (Carroll e.a. 2007; Tuerlings e.a. 2010; Hervey e.a. 2012; Prata e.a. 2012) worden responspercentages van katatonie op amantadine als eerste behandelstap van 0 tot

100% beschreven. Het gaat hierbij om observationele studies met kleine aantallen patiënten. Bijwerkingen van het relatief goedkope amantadine zijn enkeloedeem en psychische klachten, zoals depressie, angst en hallucinaties. In de literatuur bestaat consensus over ECT als standaardbehandeling van katatonie wanneer met benzodiazepinen geen remissie bereikt is (Van Harten 2005; Sienaert e.a. 2014). Naar schatting zijn gemiddeld 12 tot 20 bilaterale sessies nodig om remissie te bereiken (Luchini e.a. 2015). Het risico op complicaties zoals contracturen, trombose en decubitus neemt toe naarmate katatonie langer voortduurt.

In het geval van onze patiënt was er daarnaast een risico van complicaties van langdurige intubatie en autonome ontregeling en konden cognitieve bijwerkingen van ECT niet geëvalueerd worden. Achteraf gezien, hadden we kunnen overwegen om ECT eerder te stoppen en amantadine te starten.

Gezien de effectiviteit bij onze patiënt en de bevindingen bij eerdere casuïstische beschrijvingen zou onderzocht moeten worden of amantadine als eerdere behandelstap bij maligne katatonie een plaats verdient. Dit is moeilijk wetenschappelijk te onderzoeken gezien de lage prevalentie van maligne katatonie. Bovendien is er veel casuïstiek beschreven die werkzaamheid van ECT bij maligne katatonie ondersteunt.

CONCLUSIE

Maligne katatonie is een zeldzaam ziektebeeld dat zowel psychiatrische als somatische onderliggende oorzaken kan hebben. Er is nog weinig bekend over behandel mogelijkheden wanneer benzodiazepinen en ECT ineffectief blijken. De NMDA-receptorantagonist amantadine kan als derde stap overwogen worden. Complicaties van maligne katatonie kunnen levensbedreigend zijn; het bereiken van snelle remissie is dan ook van groot belang. Systematisch onderzoek naar de behandeling van maligne katatonie is vanwege de lage prevalentie niet goed mogelijk. Daarom is het publiceren van observationeel onderzoek van de verschillende behandelmodaliteiten in de vorm van casuïstiek en case-series essentieel.

LITERATUUR

- Baldinger P, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, Lanzenberger R. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014; 30: 116-21.
- Broek van den WW, Birkenhäger TK, Boer de D, Burggraag JP, Gemert van B, Groenland THN, e.a. Richtlijn elektroconvulsietherapie, 2de herziening. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 2010. p. 108-11.
- Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WM, Kraus MF, e.a. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 406-12.
- Dhossche DM, Stoppelbein L, Rout UK. Etiopathogenesis of catatonia: generalization and working hypothesis. *J ECT* 2010; 26: 253-8.
- Dhossche DM, Sienaert P, Heijden van der FMMA. Mechanismen van katatonie. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 99-103.
- Gheuens S, Michotte A, Flamez A, Keyser de J. Delayed akinetic catatonic mutism following methadone overdose. *Neurotoxicology* 2010; 31: 762-4.
- Harten van PN. Katatonie, een syndroom om te herinneren. *Tijdschr Psychiatr* 2005; 47: 371-82.
- Hervey WM, Stewart JT, Catalano G. Treatment of catatonia with amantadine. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 86-7.
- Luchini F, Medda P, Mariani MG, Mauri M, Toni C, Perugi G. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World J Psychiatry* 2015; 22: 182-92.
- Mann C, Caroff SN, Beleier HR, Welz KRW, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1374-81.
- Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. *Front Psychiatry* 2014; 5: 181.
- Prata DP, Gafoor R, Kay V, Arranz M, Munroe J, McGuire P. Short-term treatment of catatonia with amantadine in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 596-72.
- Tandon R, Heckers S, Bustillo J, Barch DM, Gaebel W, Gur RE, e.a. Catatonia in DSM-5. *Schizophr Res* 2013; 150: 26-30.
- Tuerlings JH, Waarde van JA, Verwey B. A retrospective study of 34 catatonic patients: analysis of clinical care and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 631-5.

SUMMARY

Successful amantadine treatment of a patient with ECT-resistant catatonia

A.N. WALSTRA, M. VAN DEN BROEK, E.J. GILTAY, J. VAN PAASSEN, M.S. VAN NOORDEN

Catatonia is a common neuropsychiatric syndrome. There is a life-threatening subtype of this disease known as malignant catatonia. One of the hypotheses regarding the pathogenesis is an imbalance of multiple neurotransmitters (GABA, glutamate and dopamine). The first step in treatment is to administer benzodiazepines; if the response is insufficient, the treatment can be replaced by electroconvulsive therapy (ECT). So far, there is no consensus with regard to the tertiary treatment step. On the basis of a case report we describe the beneficial effects of administering an NMDA receptor antagonist, amantadine, as the tertiary step for treating a patient with treatment-resistant malignant catatonia.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)8, 599-602

KEY WORDS amantadine, catatonia, electroconvulsive therapy