

Verslaving en ADHD: een overzicht van recent Nederlands onderzoek

K. VAN EMMERIK-VAN OORTMERSSEN, C.L. CRUNELLE, P.J. CARPENTIER

ACHTERGROND ADHD is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van verslaving.

DOEL Overzicht bieden van recent Nederlands onderzoek, gericht op het vaststellen van de prevalentie van ADHD bij verslaafde patiënten en de neurobiologische achtergrond van verminderde effectiviteit van farmacologische behandeling van deze doelgroep.

METHODE Wij beschrijven drie onderzoeken: een meta-analyse en metaregressieanalyse van de prevalentie van ADHD bij 6689 patiënten met een verslaving; een cross-sectioneel onderzoek naar de prevalentie van ADHD en enkele andere psychiatrische stoornissen bij 193 patiënten in methadononderhoudsbehandeling, en ten slotte een onderzoek waarin de beschikbaarheid en bezetting van de dopaminetransporter voor en na behandeling met methylfenidaat werd bepaald middels SPECT-scans bij 24 ADHD-patiënten met en zonder cocaïneverslaving.

RESULTATEN De geschatte prevalentie van ADHD bij patiënten met een verslaving was 23,1% (95%-betrouwbaarheidsinterval 19,4-27,2). De gevonden prevalentie werd beïnvloed door het diagnostisch instrument voor ADHD en door het gebruikte middel: cocaïnegebruik bleek geassocieerd met een lagere ADHD-prevalentie dan gebruik van andere middelen. Een vergelijkbare ADHD-prevalentie van 24,9% werd gevonden onder patiënten in methadononderhoudsbehandeling, waarbij overige comorbide psychiatrische stoornissen eveneens veelvuldig voorkwamen. Bij beeldvormend onderzoek werden een verminderde beschikbaarheid en lagere bezetting van dopaminetransporters door methylfenidaat aangetoond bij cocaïneafhankelijke patiënten met ADHD dan bij patiënten met ADHD zonder verslaving.

CONCLUSIE Deze onderzoeken bevestigen de hoge prevalentie van ADHD bij verslaafde patiënten en geven een mogelijke verklaring voor de verminderde effectiviteit van methylfenidaat bij deze doelgroep.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 861-866]

TREFWOORDEN ADHD, comorbiditeit, verslaving

Verslaving gaat vaak gepaard met comorbide psychiatrische stoornissen, zoals persoonlijkheidsstoornissen, stemmingsstoornissen en angststoornissen. Ook de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) komt vaker voor bij verslaafde patiënten (Lee e.a. 2011) dan in de algemene bevolking, hoewel de prevalentieschattingen in verschillende onderzoeken zeer uiteenlopen.

De combinatie van ADHD en verslaving is zeer ongunstig: de aanwezigheid van ADHD gaat gepaard met slechtere uitkomsten van de verslavingsbehandeling. Tegelijkertijd blijkt de klasieke ADHD-medicatie minder effectief voor verslaafde patiënten met comorbide ADHD. Diverse onderzoeken konden geen overtuigend effect van methylfenidaat laten zien (Konstenius e.a. 2010; Levin e.a. 2007).

Meerdere factoren lijken hierbij een rol te spelen. Er zijn aanwijzingen dat ADHD bij verslaafde patiënten een gecompliceerder ziektebeeld is, met vaker een voorgeschiedenis van een antisociale gedragsstoornis (*conduct disorder*) in de jeugd, en met meer psychiatrische comorbiditeit. Verder is onduidelijk welke invloed het voorafgaand middelengebruik speelt: de psychoactieve stoffen die soms jarenlang gebruikt zijn, werken in op dezelfde neurotransmittersystemen als waar de ADHD-medicatie op aangrijpt.

De hoge, maar wisselende prevalentieschattingen enerzijds en de verminderde effectiviteit van methylfenidaat anderzijds nopen tot de volgende twee vraagstellingen.

- Wat is de prevalentie van ADHD onder verslaafde patiënten en welke factoren zijn van invloed op deze prevalentie?
- Wat is de neurobiologische achtergrond van de verminderde effectiviteit van methylfenidaat bij deze patiënten?

Recent Nederlands onderzoek heeft nieuwe gegevens opgeleverd ter beantwoording van deze twee vragen. Deze gegevens presenteren wij in dit artikel. Ten eerste beschrijven wij de resultaten van een meta-analyse en een cross-sectioneel onderzoek waarin de prevalentie van ADHD onder verslaafde patiënten werd bepaald. Vervolgens presenteren we een neuro-imagingonderzoek waarin werd onderzocht hoe de dopamineneurotransmissie bij verslaafde patiënten met comorbide ADHD verschilt van die bij patiënten met ADHD zónder verslaving.

PREVALENTIE VAN ADHD BIJ PATIËNTEN MET EEN VERSLAVING

Diverse onderzoeken hebben de prevalentie van ADHD bij verslaafde patiënten in kaart gebracht. De uitkomsten lopen sterk uiteen: van 2% (Hannesdottir e.a. 2001) tot 83% (Matsumoto e.a. 2005). Het was tot dusver onduidelijk wat de verklaring is voor deze grote verschillen; wellicht speelt een aantal factoren hierbij een rol, zoals de aard van de verslaving (alcohol of andere midde-

len), de setting (ambulante versus klinisch opgenomen patiënten), en de wijze van diagnostiek van deze patiënten.

Om een betrouwbaarder schatting te maken van de prevalentie van ADHD onder patiënten met een verslaving voerden Van Emmerik-van Oortmerssen e.a. (2012) een meta-analyse uit. Door middel van een systematisch literatuuronderzoek werden onderzoeken geselecteerd die rapporteerden over de prevalentie van ADHD in diverse verslaafde populaties. Voorwaarde voor inclusie was dat de ADHD-diagnostiek verricht was met een (semi)gestructureerd diagnostisch instrument of met een systematisch klinisch interview op basis van DSM-criteria. Van elk onderzoek werden gegevens verzameld over de steekproefgrootte, demografische, klinische en methodologische kenmerken, en de prevalentie van ADHD. Door middel van een metaregressieanalyse werd onderzocht welke van de genoemde factoren een rol speelden bij de hoogte van de ADHD-prevalentie.

Er werden 29 onderzoeken met in totaal 6689 patiënten in het onderzoek geïncludeerd. Meta-analyse van deze onderzoeken leverde een ADHD-prevalentie op van 23,1% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 19,4-27,2). Uit de metaregressieanalyse bleek dat cocaïnegebruik geassocieerd was met een lagere ADHD-prevalentie dan gebruik van andere middelen. Wanneer bij de diagnostiek van ADHD gebruikgemaakt werd van *Diagnostic Interview for Children and Adolescents* (DICA) en *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Lifetime version* (SADS-L), werd een hogere prevalentie van ADHD gevonden. Verrassend genoeg bleken leeftijd, geslacht en setting in de analyse geen duidelijke invloed te hebben op de prevalentie. Deze bevindingen bevestigen dat ADHD een frequente comorbide stoornis is onder verslaafde patiënten (aanwezig bij bijna één op de vier verslaafde patiënten), onafhankelijk van leeftijd, geslacht en setting.

Een vergelijkbare prevalentie van ADHD werd gevonden in een Nederlands onderzoek onder opiaatverslaafde patiënten in onderhoudsbehandeling met methadon (Carpentier e.a. 2011).

Hiervoor werd de populatie van de methadonpost van Novadic-Kentron te Eindhoven onderzocht. De onderzoeksgroep van 193 deelnemers was representatief voor de Nederlandse methadonpopulatie: overwegend mannen van middelbare leeftijd die langdurig (gemiddeld 11 jaar) onderhoudsbehandeling met methadon kregen.

Als diagnostisch instrument werd nog gebruikgemaakt van het semigestructureerd interview voor ADHD (Kooij e.a. 2004). Dit onderzoeksinstrument is de voorloper van het Diagnostisch Interview voor ADHD bij volwassenen (DIVA), het eerste Nederlandse gestructureerde interview op dit gebied (Kooij 2009). Slechts bij een beperkt aantal deelnemers waren partners of familieleden beschikbaar voor een heteroanamnestische bevestiging van de diagnose.

Bij 68 deelnemers (35,2%) werd een retrospectieve diagnose ADHD op kinderleeftijd gesteld; persisterende ADHD werd bij 48 deelnemers (24,9%) aangetoond. Slechts bij enkele patiënten was deze diagnose voorheen al gesteld. In vergelijking met de deelnemers zonder ADHD hadden patiënten met ADHD significant hogere problemscores op diverse levensgebieden, een lagere kwaliteit van leven, meer comorbide verslavingsdiagnosen en meer psychiatrische comorbiditeit. Dit laatste betrof zowel as I- als as II-diagnosen; drie kwart van de patiënten met ADHD had bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van een antisociale gedragsstoornis. Deze verhoogde kwetsbaarheid voor comorbide psychiatrische stoornissen kan een bijkomende verklaring zijn waarom de aanwezigheid van ADHD een negatieve invloed heeft op de prognose van de verslaving (Carpentier e.a. 2012).

MINDER EFFECT VAN METHYLFENIDAAT BIJ PATIËNTEN MET ADHD EN VERSLAVING

Dopamine speelt een rol bij processen die gerelateerd zijn aan zowel verslaving als ADHD. Een tekort aan dopamine D₂-receptoren in mesolimbische gebieden die betrokken zijn bij motiva-

tie en beloning verhogen de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van een verslaving (Blum e.a. 2000). Tegelijkertijd speelt dopamine een rol bij executieve functies die bij ADHD aangedaan zijn; methylfenidaat vermindert ADHD-symptomen door verhoging van dopamineoverdracht via blokkade van de dopaminetransporter (Del Campo e.a. 2011).

Twee mogelijke verklaringen voor de verminderde werking van methylfenidaat bij verslaafde patiënten met ADHD zijn:

- een verhoogde beschikbaarheid van de dopaminetransporter (DAT) in het brein en/of
- een verminderde binding van methylfenidaat aan de DAT.

In een recent beeldvormend onderzoek brachten Crunelle e.a. (2013) de DAT-beschikbaarheid in kaart voor en na behandeling met methylfenidaat bij patiënten met ADHD met en zonder comorbide cocaïneverslaving. Zij maakten hierbij gebruik van *single photonemissiecomputertomografie* (SPECT) met de radioactieve tracer ¹²³I-FPCIT. Volwassen mannen (n = 16) met de diagnose ADHD en volwassen mannen met de diagnose ADHD en cocaïneverslaving (n = 8; abstinente ten tijde van het onderzoek) kregen gedurende twee weken een vaste dosis van 54 mg methylfenidaat met verlengde afgifte per dag. De beide groepen patiënten verschilden niet significant van elkaar in leeftijd of IQ. Van de 8 cocaïneafhankelijke mannen met ADHD hadden er 7 (88%) het hyperactief/impulsieve of gecombineerde subtype ADHD, terwijl alle mannen met alleen ADHD het gecombineerde of aandachtstekortsubtype hadden.

Alle deelnemers ondergingen bij aanvang een SPECT-scan om de DAT-beschikbaarheid te meten en een follow-uponderzoek om na twee weken behandeling de bezetting van de DAT door methylfenidaat te bepalen. In tegenstelling tot de verwachtingen bleken de patiënten met ADHD en een comorbide cocaïneverslaving minder DAT's beschikbaar te hebben in het striatum dan patiënten met ADHD zonder verslaving. Daarnaast bleek methylfenidaat minder DAT's te bezetten bij patiënten met ADHD en een comorbide cocaïne-

verslaving dan bij de patiënten met ADHD zonder cocaïneverslaving, hoewel beide groepen eenzelfde dosis methylfenidaat kregen en even hoge plasma-waarden van methylfenidaat (of de metaboolt ervan) hadden voor de SPECT-scan.

Bij de patiënten met ADHD en een cocaïneverslaving was er gemiddeld 34% verbetering van de ADHD-symptomen na behandeling met methylfenidaat, terwijl de symptoomreductie bij de patiënten met ADHD zonder cocaïneverslaving 56% was. Dit verschil was niet statistisch significant, maar het was wel opmerkelijk dat patiënten met ADHD en een cocaïneverslaving na behandeling nog even veel ADHD-symptomen hadden als de ADHD-patiënten zonder verslaving vóór methylfenidaatbehandeling.

Een andere belangrijke bevinding was dat de bezettingsgraad van de DAT's door methylfenidaat afnam met de duur van het cocaïnegebruik. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat cocaïnegebruik verantwoordelijk is voor langdurige schade aan de bloed-hersenbarrière, zodat methylfenidaat als het ware uit de hersenen 'lekt'. Een alternatieve hypothese is dat het cocaïnegebruik de structuur van de DAT zelf beschadigt, zodat methylfenidaat niet meer goed kan binden. Interessant genoeg werd geen verband gevonden tussen de bezettingsgraad van de DAT door methylfenidaat en verbetering van de ADHD-symptomen. Dit doet veronderstellen dat ook hogere doseringen methylfenidaat waarschijnlijk niet effectief zullen zijn bij patiënten met ADHD en cocaïneverslaving.

De resultaten van dit onderzoek, de verminderde DAT-beschikbaarheid en de relatief lagere DAT-bezetting door methylfenidaat bij patiënten met ADHD en een cocaïneverslaving, bieden een mogelijke verklaring voor de verminderde effectiviteit van deze medicatie bij patiënten met ADHD en een comorbide verslaving. Gezien deze teleurstellende behandelresultaten is het zinnig om bij deze patiëntengroep ook de werkzaamheid te evalueren van geneesmiddelen die niet primair op de DAT aangrijpen, zoals atomoxetine.

CONCLUSIE

De resultaten van het in dit overzicht gepresenteerde onderzoek van Nederlandse bodem sluiten aan bij internationale bevindingen en bevestigen de belangrijke rol van ADHD als comorbide stoornis bij verslaafde patiënten. De bevindingen onderschrijven ook het belang van adequate screening en diagnostiek naar ADHD bij patiënten met een verslaving, aangezien de stoornis vaak niet herkend wordt. Toekomstig onderzoek zal zich richten op de ontwikkeling van een effectiever behandel aanbod voor deze patiëntengroep.

LITERATUUR

- Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, e.a. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000; 32 (Suppl. i-iv), 1-112.
- Campo N Del, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 15: 145-57.
- Carpentier PJ, Knapen LJ, van Gogh MT, Buitelaar JK, de Jong CA. Addiction in developmental perspective: influence of conduct disorder severity, subtype, and attention-deficit hyperactivity disorder on problem severity and comorbidity in adults with opioid dependence. *J Addict Dis* 2012; 31: 45-59.
- Carpentier PJ, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA. influence of attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder on opioid dependence severity and psychiatric comorbidity in chronic methadone-maintained patients. *Eur Addict Res* 2011; 17: 10-20.
- Crunelle CL, van den Brink W, Veltman DJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Dom G, Schoevers RA, e.a. Low dopamine transporter occupancy as a possible reason for the lack of effect of methylphenidate in the treatment of ADHD patients with cocaine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.05.002. (Epub ahead of print).

- Emmerik-van Oortmerssen K van, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, e.a. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend* 2012; 122: 11-9.
- Hannesdottir H, Tyrfinngsson T, Piha J. Psychosocial functioning and psychiatric comorbidity among substance-abusing Icelandic adolescents. *Nord J Psychiatry* 2001; 55: 43-8.
- Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108: 130-3.
- Kooij JJ. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson Assessment And Information; 2009.
- Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind-cross-over trial. *Psychol Med* 2004; 34: 973-82.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011; 31: 328-41.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007; 87: 20-9.
- Matsumoto T, Kamijo A, Yamaguchi A, Iseki E, Hirayasu Y. Childhood histories of attention-deficit hyperactivity disorders in Japanese methamphetamine and inhalant abusers: preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 102-5.

AUTEURS

KATELIJNE VAN EMMERIK-VAN OORTMERSSEN, arts, Arkin en Amsterdam Institute for Addiction Research (AIAR), afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

CLEO CRUNELLE, postdoctoraal onderzoeker, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit van Antwerpen, België, en AIAR, afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

PIETER-JAN CARPENTIER, psychiater, Reinier van Arkel groep, 's-Hertogenbosch.

Correspondentieadres: Katelijne van Emmerik-van Oortmerssen, Arkin, afd. Onderzoek, Klaprozenweg 111, 1033 NN Amsterdam.

E-mail: Katelijne.van.oortmerssen@arkin.nl

Geen strijdige belangen meegegeed.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-2-2013.

SUMMARY

Substance use disorders and ADHD: an overview of recent Dutch research – K. van Emmerik-van Oortmerssen, C.L. Crunelle, P.J. Carpentier –

BACKGROUND ADHD is an important risk factor for the development of substance use disorders (SUD).

AIM To provide an overview of recent Dutch research into the prevalence of ADHD in SUD populations and the neurobiological substrate of the reduced effect of pharmacological treatment of this patient group.

METHOD We describe three studies: a meta-analysis and meta-regression analysis of the prevalence of ADHD in 6689 SUD patients; a cross-sectional study of the prevalence of ADHD and several other psychiatric disorders in 193 methadone maintenance patients, and finally a study in which the availability and occupation of dopamine transporters before and after methylphenidate treatment were measured using SPECT scans in 24 ADHD patients with and without cocaine addiction.

RESULTS The prevalence of ADHD in SUD patients is estimated to be 23.1% (95% confidence interval 19.4-27.2). This prevalence is influenced by the diagnostic instrument for ADHD and by the substance of abuse: cocaine is associated with a lower ADHD prevalence than other substances. The prevalence found among methadone maintenance patients was similar, namely 24.9%; additional comorbid psychiatric disorders were also frequently present. In the imaging study, lower availability of dopamine transporters and lower occupation by methylphenidate were found in cocaine-dependent ADHD patients than in ADHD patients without SUD.

CONCLUSION These studies confirm the high prevalence of ADHD in SUD patients, and provide a possible explanation for the reduced efficacy of methylphenidate in this patient population.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 861-866]

KEY WORDS ADHD, comorbidity, substance use disorders