

De medicamenteuze behandeling van een man met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit gecombineerd met het syndroom van Gilles de la Tourette

T. NIERS, M. VEGT, J.H.M. TULEN, G. JANZEN, M.W. HENGEVELD

SAMENVATTING Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit en het syndroom van Gilles de la Tourette komen frequent samen voor. Aan de hand van een gevalsbeschrijving van een volwassene met beide aandoeningen worden farmacotherapeutische mogelijkheden besproken. De opinie van de auteurs aangaande de plaats van antipsychotica, stimulantia, clonidine (α -2-receptoragonist) en combinaties hiervan, wordt gegeven.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 109-113]

TREFWOORDEN aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis, farmacotherapie, syndroom van Gilles de la Tourette

Bij 10 tot 30% van de kinderen met een aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) worden tics gevonden (Rothenberger 1996). En bij gemiddeld 60% van de patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) komt ADHD voor (Freeman e.a. 2000).

Stoornissen in de centrale dopaminerge en noradrenerge transmissie spelen een belangrijke rol in de pathofysiologie van zowel GTS als van ADHD (Sheppard e.a. 1999). Beide aandoeningen kenmerken zich door stoornissen in de impulsbeheersing, psychomotoriek, aandacht, stemming en arousal.

Eerstekeus medicamenten voor beide aandoeningen hebben echter een tegengestelde werking op de centrale dopaminerge en noradrenerge transmissie: antipsychotica voor GTS hebben een dopamine- en soms ook een zwak noradrenalinereceptor blokkerende werking terwijl

stimulantia voor ADHD de centrale dopaminerge en noradrenerge activiteit verhogen (Varley e.a. 2001). Dit roept de vraag op, welke farmacotherapie voor patiënten met zowel ADHD als GTS (ADHD + GTS) het meest geschikt is. Aan de hand van een gevalsbeschrijving en de literatuur betreffende gecontroleerde of vergelijkende behandelonderzoeken bij kinderen en volwassenen met ADHD + GTS (in de databases Medline en Cochrane) wordt deze vraag besproken.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 43-jarige man, bij wie 10 jaar eerder de diagnose ADHD van het overwegend hyperactief-impulsieve type is gesteld, meldt zich op de ADHD/GTS-polikliniek van het Erasmus MC Rotterdam in verband met woedeaanvallen. Bij navragen blijken er sinds de kleuterleeftijd episo-

des met verschillende motorische en fonetische tics te zijn geweest. Coprolalie is nooit aanwezig geweest. Thans is er sprake van echopraxie en, zij het minder vaak, van echolalie. Patiënt meldt een drang te hebben tot het aanraken van een draaiend fietswiel, het tellen van de afstanden die hij aflegt en het aanbrengen van symmetrie in zijn omgeving en in zijn eigen bewegingen ('evening-up'). Deze drang gaat niet gepaard met angst en heeft niet tot doel angst te reduceren.

Vanaf de kindertijd heeft patiënt moeite zijn aandacht ergens bij te houden, is hij snel afgeleid, overbeweeglijk en impulsief. Tot 23-jarige leeftijd heeft hij tegen de tics haloperidol en oxazepam gebruikt, waarvan hij zich het effect niet kan herinneren. Er is thans geen sprake van alcohol- of drugsmisbruik. De familieanamnese ontbreekt omdat patiënt op jonge leeftijd werd geadopteerd.

Bij psychiatrisch onderzoek wordt een goed verzorgde, gespannen man gezien, die gemakkelijk contact maakt. De aandacht is goed te trekken en te behouden. Het korte- en het langetermijngeheugen functioneren goed. De intelligentie wordt bovengemiddeld geschat. Het waarnemen is ongestoord. Het denken is versneld maar coherent en niet verhoogd associatief. Inhoudelijk is er een preoccupatie met zijn moeite om met spanningen om te gaan. Er is sprake van drang, niet van dwanghandelingen of dwanggedachten. De stemming is neutraal. De psychomotoriek is onrustig door wriemelen, trommelen met de vingers en wrijven in het gelaat. Er zijn motorische tics in gelaat en nek zichtbaar en patiënt raakt regelmatig zijn kruis aan. Snuiven is thans de enige fonetische tic.

De diagnoses ADHD van het overwegend hyperactief-impulsief type en GTS worden gesteld.

De prikkelbaarheid en de daarmee samenhangende woedeaanvallen worden het primaire behandeldoel en worden geïnterpreteerd als symptoom van de ADHD. Omdat ten tijde van de behandeling het voorschrijven van methylfenidaat in verband met mogelijke verergering van

de tics niet aangewezen lijkt, wordt de behandeling gestart met 25 mg desipramine per dag, dat spoedig wordt gestaakt wegens een toename van de prikkelbaarheid. Een behandeling met clonidine in een opbouwschema tot tweemaal daags 150 µg volgt. Vanwege bijwerkingen als moeheid, duizelingen na het opstaan en hartkloppingen wordt dit middel afgebouwd. Vervolgens wordt gestart met methylfenidaat in een opbouwschema tot 60 mg per dag. Aanvankelijk is er een gedaalde eetlust en valt patiënt 4 kg af. De polsfrequentie stijgt gering en de bloeddruk blijft gelijk. Patiënt bemerkt een duidelijk gunstig effect op zijn concentratie, hyperactiviteit en impulsiviteit. Hij vindt dat hij zichzelf beter in de hand h en beter kan anticiperen op situaties waarin hij een woedeaanval kan krijgen. Patiënt vindt tevens dat zijn tics verminderd zijn, wat echter niet door anderen geobjectiveerd kan worden.

BESPREKING

Tiapride, sulpiride en pimozide zijn volgens Robertson & Stern (2000) de meest aangewezen antipsychotica voor de medicamenteuze behandeling van tics bij kinderen met GTS. Risperidon is effectief gebleken bij zowel kinderen als volwassenen met GTS (Bruggeman e.a. 2001; Dion e.a. 2002). Stimulantia zijn de middelen van eerste keuze bij de behandeling van kinderen en volwassenen met ADHD (Tourette's Syndrome Study Group 2002).

De behandeling van ADHD in combinatie met GTS is minder eenduidig. In de jaren zeventig en begin jaren tachtig was een ticstoornis een contra-indicatie voor het gebruik van methylfenidaat wegens de kans op verergering van tics (Lowe e.a. 1982). In recente placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen met ADHD + GTS is vastgesteld dat tics even vaak verergeren bij gebruik van methylfenidaat als bij gebruik van een placebo (Gadow e.a. 1995; Gadow e.a. 1999; Tourette's Syndrome Study Group 2002). In een vergelijkend onderzoek tussen dexamfetamine (0,20-0,64 mg/kg), methylfenidaat (0,43-1,20 mg/kg) en een

placebo was er slechts een significante toename van tics in de groep die dexamfetamine 0,64 mg/kg gebruikte (Castellanos e.a. 1997). Stimulantia zijn effectief tegen ADHD-kernsymptomen bij kinderen met ADHD + GTS (Spencer e.a. 2001).

Desipramine, een tricyclisch antidepressivum, is effectief gebleken tegen ADHD-symptomen bij kinderen met ADHD + GTS, maar is helaas niet meer in Nederland verkrijgbaar (Singer e.a. 1995; Spencer e.a. 2002).

Met clonidine, een α -2-receptoragonist, zijn in enkele placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen met ADHD + GTS wisselend positieve en negatieve resultaten behaald ten aanzien van ADHD-symptomen en tics (Connor e.a. 1999; Gunning 1992; Singer e.a. 1995). Een recent groot-schalig onderzoek van de Tourette's Syndrome Study Group (2002) toonde aan dat clonidine (gemiddeld 0,25-0,28 mg/dag) zowel effectief was tegen overbeweeglijk en impulsief gedrag als tegen tics bij kinderen met ADHD + GTS. Sedatie was een vaak voorkomende bijwerking. De combinatie van methylfenidaat en clonidine was effectiever dan methylfenidaat of clonidine alleen, veroorzaakte minder sedatie dan clonidine alleen en was veilig bij kinderen waarbij een cardiaal lijden was uitgesloten.

Met zowel guanfacine, een minder sederende α -2-receptoragonist dan clonidine, als selegiline, een specifieke MAO-B-remmer, is één placebogecontroleerd onderzoek verricht bij kinderen met ADHD + GTS (Feigin e.a. 1996; Scahill e.a. 2001). Beide middelen bleken matig effectief op tics en ADHD-symptomen.

I hoeverre de resultaten van bovengenoemd de onderzoeken van toepassing zijn op de behandeling van volwassenen met ADHD + GTS is onduidelijk.

CONCLUSIE

Bij een patiënt met ADHD + GTS zal de ernst van de symptomen en de mate waarin er sprake is van sociaal disfunctioneren bepalend zijn of farmacotherapie wordt toegepast. De behandeling

zal zich dan in eerste instantie moeten richten op de meest invaliderende symptomen die met ADHD of GTS samenhangen. Bij gebrek aan gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen met ADHD + GTS kan voor deze groep geen rationeel medicatieadvies worden gegeven. Gegevens over de effectiviteit van psychofarmaca bij kinderen met ADHD + GTS kunnen echter een houvast zijn bij het maken van een keuze uit de verschillende farmaca bij volwassenen.

W bij een volwassene de tics het meest invaliderend zijn, verdienen antipsychotica als tiapride, sulpiride, pimozide en risperidon de voorkeur wegens hun bewezen effectiviteit bij kinderen (en deels bij volwassenen) met GTS.

Indien met name de ADHD-symptomen op de voorgrond staan, zijn methylfenidaat en dexamfetamine de middelen van eerste respectievelijk tweede keuze. Tijdens de behandeling met stimulantia van kinderen met ADHD + GTS bleek een toename van tics niet vaker op te treden dan bij behandeling met een placebo.

Indien zowel de tics als de ADHD-symptomen op de voorgrond staan, is clonidine te overwegen. Bij kinderen met ADHD + GTS was dit middel effectief zowel tegen overbeweeglijk en impulsief gedrag (maar niet tegen aandachtstekort) als tegen tics. Een belangrijk nadeel is de vaak optredende sedatie. In één onderzoek bleek de combinatie van methylfenidaat en clonidine effectiever dan methylfenidaat of clonidine alleen, en ontstond minder sedatie.

Een andere mogelijkheid is een combinatie van methylfenidaat en een antipsychoticum. Hiervan zijn echter geen behandelonderzoeken bekend. Wegens het tegengestelde effect op de dopaminerge en noradrenerge transmissie en daarmee op de aandacht, lijkt dit uit theoretisch oogpunt niet de voorkeur te hebben (Levy & Hobbes 1996). De effectiviteit van guanfacine en selegiline is onvoldoende aangetoond bij kinderen met ADHD + GTS.

LITERATUUR

- Bruggeman, R., van der Linden, C., Buitelaar, J.K., e.a. (2001). Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 50-56.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Elia, J., e.a. (1997). Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 589-596.
- Connor, D.F., Fletcher, K.E., & Swanson, J.M. (1999). A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1551-1559.
- Dion, Y., Annable, L., Sandor, P., e.a. (2002). Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 31-39.
- Feigin, A., Kurlan, R., McDermott, M.P., e.a. (1996). A controlled trial of deprenyl in children with Tourette's syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*, 46, 965-968.
- Freeman, R.D., Fast, D.K., Burd, L., e.a. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 436-447.
- Gadow, K.D., Sverd, J., Sprafkin, J., e.a. (1995). Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 444-455.
- Gadow, K.D., Sverd, J., Sprafkin, J., e.a. (1999). Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 330-336.
- Gunning, B. (1992). Trial group 2: a controlled trial of clonidine in hyperactive children. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus MC Rotterdam, afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie.
- Levy, F., & Hobbes, G. (1996). Does haloperidol block methylphenidate? Motivation or attention? *Psychopharmacology*, 126, 70-74.
- Lowe, T.L., Cohen, D.J., Detlor, J., e.a. (1982). Stimulant medications precipitate Tourette's syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 247, 1729-1731.
- Robertson, M.M., & Stern, J.S. (2000). Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9(Suppl. 1), 160-175.
- Rothenberg, A. (1996). Ticstoornissen en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit. In J.K. Buitelaar & B.J.M. van de Wetering (Red.), *Syndroom van Gilles de la Tourette. Een leidraad voor diagnostiek en behandeling* (pp. 31-40). Assen: Van Gorcum.
- Scahill, L., Chappell, P.B., Kim, Y.S., e.a. (2001). A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1067-1074.
- Sheppard, D.M., Bradshaw, J.L., Purcell, R., e.a. (1999). Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? *Clinical Psychology Review*, 19, 531-552.
- Singer, H.S., Brown, J., Quaskey, S., e.a. (1995). The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*, 95, 74-81.
- Spencer, T., Biederman, J., Coffey, B., e.a. (2001). Tourette Disorder and ADHD. *Advances in Neurology*, 85, 57-77.
- Spencer, T., Biederman, J., Coffey, B., e.a. (2002). A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 649-656.
- Tourette's Syndrome Study Group. (2002). Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*, 58, 527-536.
- Varley, C.K., Vincent, J., Varley, P., e.a. (2001). Emergence of tics in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medications. *Comprehensive Psychiatry*, 42, 228-233.

AUTEURS

T. NIERS is AGIKO psychiatrie bij de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

M. VEGT is psychiater en werkzaam bij de polikliniek ADHD/GTS bij volwassenen, afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

J.H.M. TULEN is psychofysiologe en universitair hoofddocent, afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

G. JANZEN is psychiater en werkzaam bij het Psychiatrisch Ziekenhuis Duin en Bosch te Castricum.

M.W. HENGVELD is hoogleraar psychiatrie en hoofd van de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentieadres: T. Niers, Erasmus MC Rotterdam, Centrumlocatie, afdeling Psychiatrie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

E-mail: t.niers@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-7-2003.

SUMMARY

Treatment of a man suffering from both Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Tourette's syndrome – A case study – T. Niers, M. Vegt, J.H.M. Tullen, G. Janzen, M.W. Hengeveld –

Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Tourette's syndrome frequently occur together in one and the same person. The case of a man with both disorders serves as a basis for a discussion of the pharmacotherapeutic options available for treating adults suffering from these two disorders simultaneously. The authors give advice regarding the use of anti psychotics, stimulants, clonidine (an α -2-adrenoceptor agonist) and combinations of these.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 109-113]

KEY WORDS attention deficit hyperactivity disorder, pharmacotherapy, Tourette syndrome