

Paroxismale verschijnselen bij fluoxetinebehandeling van angsten bij een kind met een autismespectrumstoornis

A. SIMONS, J. STEYAERT

SAMENVATTING Angsten komen veel voor bij kinderen en adolescenten met een autismespectrumstoornis en kunnen ernstig disfunctioneren en lijden veroorzaken. Een 11-jarige jongen met een autismespectrumstoornis werd vanwege angsten en stemmingsproblemen met fluoxetine behandeld met gunstige respons. Na vier weken werden klinisch paroxismale verschijnselen met afwezigheid en verwardheid gezien. Deze verschenen niet opnieuw bij weer opstarten en langzame titratie van deze medicatie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)12, 821-824

TREFWOORDEN autismespectrumstoornis, epilepsie, fluoxetine



Autismespectrumstoornissen (ASS) komen voor bij ongeveer 1% van de bevolking (DSM-5; APA 2013). Het is een ontwikkelingsstoornis die begint op jonge leeftijd en meestal levenslang een impact heeft. ASS is gekenmerkt door een combinatie van enerzijds een gebrek aan sociaal-communicatieve wederkerigheid en anderzijds stereotiepe interesses en gedrag, rigiditeit en sensorische overgevoeligheid volgens de DSM-5 (APA 2013). Wij behandelden een jongen met ASS en uitgesproken angsten en stemmingsproblemen met fluoxetine, een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), en zagen zowel een gunstige respons als paroxismale verschijnselen optreden.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 11-jarige jongen, werd wegens sterke angsten en depressieve klachten door ons gezien op onze ambulante polikliniek. De jongen was bekend wegens ASS. Een wisc-III werd drie jaar geleden afgenomen met een totaal IQ van 73, een verbaal IQ van 76 en een performaal IQ van 76. Hij kon zich verbaal en communicatief voldoende uitdrukken en volgde aangepast onderwijs. Zijn omgeving was goed afgestemd op zijn beperkingen. Er was geen voorgeschiedenis van koortsstuipen of epilepsie. Separatieangsten en angst bij overgangen en onbekende situaties waren vanaf basisschoolleeftijd aanwezig. Deze angsten waren steeds sterk verweven met zijn ASS-problematiek. De angsten waren de laatste maanden progressief

toegenomen. Een onverwachte afwezigheid van de vaste leerkracht leek de aanleiding te zijn. De angsten hadden een duidelijke impact op het dagelijks functioneren en de stemming van de patiënt. Veelvuldig piekeren, een verhoogde innerlijke onrust, spanningsgebonden buikpijnklachten en inslaapproblemen waren aanwezig. Patiënt had voortdurend behoefte aan geruststelling en toonde een toegenomen afhankelijkheid van volwassenen. Verder waren er ook anhedonie, een verhoogde prikkelbaarheid, een negatief zelfbeeld en gedachten aan de dood. Er leek sprake van een aanpassingsstoornis met gemengd angstige en sombere stemming.

Het aanleren van copingstrategieën rond angst en het verhogen van de voorspelbaarheid hadden een beperkt resultaat. Er werd vanwege duidelijke angst- en stemmingsproblemen besloten om een medicamenteuze behandeling te starten met fluoxetine. De aanvangsdosis bedroeg 10 mg per dag. De patiënt woog 45 kg en was 145 cm lang.

Al na enkele dagen merkten de ouders een opvallend verschil qua stemmingen angstniveau. Zij zagen een flexibeler en opgewekter jongen en merkten in enkele situaties duidelijk minder angst. Symptomen werden enkel klinisch bevraagd, niet gemeten. De fluoxetine werd goed verdragen. Na één week werd de dosis verdubbeld naar 20 mg per dag conform de richtlijnen (Sakolsky & Birmaher 2012). Na drie weken bevestigden ouders en kind opnieuw het

positieve effect op de angsten en stemming. Het algemene angstniveau daalde, maar de specifieke angst rond de aanwezigheid van de leerkracht bleef aanwezig.

In de vierde week meldden ouders dat hun kind zich af en toe raar voelde en soms afwezig leek. Deze momenten waren sporadisch, van korte duur en belemmerden zijn functioneren niet. De jongen bleef steeds aanspreekbaar. Er kon geen lichamelijke of uitlokkende oorzaak vastgesteld worden. Er werd besloten fluoxetine te halveren naar 10 mg per dag.

In de vijfde week merkten ouders dat hun zoon plots volledig afwezig was, staarde en niet meer reageerde op prikkels. Even later liet hij zijn hoofd zakken en viel hij gedurende drie uren in slaap. Motorische fenomenen, speekselvloed of urineverlies waren niet aanwezig. Bij het ontwaken was de jongen gedurende enkele uren gedesoriënteerd in tijd en personen en was hij wankel op de benen. Er was geen koorts, zweten, misselijkheid of diarree. De dag erna merkte men hier niets meer van. Op de derde dag keerde hetzelfde beeld terug. De medicatie werd volledig gestopt. Differentieeldiagnostisch werd er gedacht aan atypische absenceaanvallen, een delier of een serotonerg syndroom ten gevolge van fluoxetine. Er werden echter geen somatische afwijkingen gevonden. Patiënt nam geen andere medicatie in. Het klinisch neurologisch onderzoek en een eeg waren normaal. De jongen was over het algemeen meer vermoeid, minder alert en minder actief. Ongeveer een week na het staken van de medicatie was dit beeld volledig opgeklaard en functioneerde de patiënt zoals voorheen.

De angsten en stemmingsklachten verschenen na het staken van het medicijngebruik opnieuw, tot grote spijt van ouders en patiënt. Op verzoek van ouders en patiënt werd enkele weken later fluoxetine 5 mg per dag weer opgestart. Nadien volgde een verhoging van 2,5 mg per 2-4 weken tot 20 mg/dag. We volgden patiënt meer dan 12 maanden. Bijwerkingen kwamen niet meer voor. Er was binnen enkele weken na het opnieuw opstarten weer een duidelijke verbetering van de stemming van de patiënt. Er was een matig effect op de angstklachten.

BESPREKING

Angst bij autismespectrumstoornissen bij kinderen en adolescenten

PREVALENTIE, COMORBIDITEIT EN PRESENTATIE

Angsten komen veel voor bij kinderen en adolescenten met ASS. Prevalentiecijfers variëren van 11 tot 84% voor verhoogde angstproblemen (White e.a. 2009) en van 42 tot 55% voor een comorbide angststoornis (De Bruin e.a. 2007;

AUTEURS

ANN-SOFIE SIMONS, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Ziekenhuis Leuven; thans: kinder- en jeugdpsychiater, Communicatiegroep Hasselt en CCG Tongeren.

JEAN STEYAERT, kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven en Leuven Autism Research KU Leuven; tevens: afd. Klinische Genetica, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

CORRESPONDENTIEADRES

Ann-Sofie Simons, Communicatiegroep Hasselt, Kramerslaan 15, bus 5,3, 3500 Hasselt, België.
 E-mail: simons.annsofie@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-7-2014.

Simonoff e.a. 2008). Specifieke fobieën, obsessieve-compulsieve stoornissen en sociale angststoornissen blijken het meest voor te komen (Van Steensel e.a. 2011). Een biologische voorbeschiktheid voor de comorbiditeit van angststoornissen werd bij ASS tot op heden niet beschreven. Het is klinisch vaak niet eenvoudig om te bepalen of angstproblemen een comorbide angststoornis representeren of secundair zijn aan de ASS-problematiek. De wijze waarop de angst van een kind of adolescent zich presenteert, lijkt afhankelijk van de mate van cognitief functioneren, verbale mogelijkheden, inzicht in en voeling met de eigen beleving en de ernst van de ASS-problematiek (Van Steensel e.a. 2011; White e.a. 2009).

BEHANDELING

Er is beperkte evidentie over de behandeling van angstsymptomen en angststoornissen bij kinderen en adolescenten met ASS. Een goede evaluatie van de klachten, gedrag en context en specifieke op autisme gerichte interventies zijn belangrijk. Onderzoek naar cognitieve gedragstherapie (CGT) gericht op kinderen met ASS zonder verstandelijke beperking ($IQ > 70$) toont een positief effect (Sukholdolsky e.a. 2013). In een recente systematische cochrane review door Williams e.a. (2013) besluit men dat er onvoldoende gegevens zijn om het effect en de bijwerkingen van SSRI's te evalueren bij kinderen en adolescenten met ASS. Er ontbreken gerichte studies naar SSRI's als behandeling van angsten bij ASS. Van risperidon en aripiprazol, atypische antipsychotica, is effect aangetoond bij uitagerend en repetitief gedrag bij kinderen met ASS (Correll e.a. 2011). Er is echter weinig onderzoek over hun effect op angsten bij ASS.

BIJWERKINGEN VAN FLUOXETINE EN SSRI'S

ssri's worden over het algemeen goed verdragen door en zijn veilig in gebruik bij kinderen en jongeren voor behandeling op korte termijn (Correll e.a. 2011). De bijwerkingen van ssri's worden opgesomd in **TABEL 1** (Sadolksy & Birmaher 2012). Disinhibitie of gedragsactivatie komt frequenter voor bij kinderen dan bij adolescenten en volwassenen. Deze bijwerking wordt vooral gezien in de eerste weken na start van de medicatie (Safer & Zito 2006). Onderzoeken suggereren een hogere incidentie van bijwerkingen (agitatie, irritatie en impulsiviteit) bij personen met ass (Kolevzon 2006).

In tegenstelling tot tricyclische antidepressiva verhogen ssri's de epilepsiedrempel niet (Alper e.a. 2007). Er is groeiend bewijs uit studies dat ssri's een anticonvulsief effect vertonen (Cardamone e.a. 2013). Epilepsie komt wel vaker voor bij personen met ass met prevalentiecijfers van 5-46% (Viscidi e.a. 2014). Overdoseringen met ssri's hebben meestal een relatief gunstig verloop, maar kunnen soms leiden tot een serotoninesyndroom en epilepsieaanvallen (Buckley e.a. 2014). Sterke reductie van de metabolisme van fluoxetine door cyp2d6 en cyp2c9, cytochroom P450-subenzymen, kan bij normale doses leiden tot hoge plasmaconcentraties en bijgevolg onverwachte toxiciteit induceren (Blazquez e.a. 2014). cyp2d6-gendeficiëntie (*poor metaboliser*) en fluoxetinotoxiciteit zijn beschreven (Sallee e.a. 2000). Interacties met andere medicatie kunnen de werking van cyp2d6 en cyp2c9 beïnvloeden of de serotonerge werking versterken (Buckley e.a. 2014).

CONCLUSIE

Angstsymptomen en angststoornissen komen veel voor bij kinderen en adolescenten met ass en kunnen ernstig lijden veroorzaken. Een goede evaluatie van klachten, gedrag en context en specifieke op autisme gerichte interventies zijn een belangrijke eerste stap. Een positief effect van cgr voor de behandeling van angstproblemen werd gerapporteerd bij voldoende cognitieve mogelijkheden. Gericht onderzoek naar psychofarmaca ontbreekt.

Bij onze patiënt zagen we na enkele dagen behandeling met fluoxetine een gunstige respons op de angst- en stemmingsklachten mogelijk verklaard door disinhibitie. We zagen paroxismale verschijnselen van afwezigheid en verwardheid optreden na 4 tot 6 weken behandeling. Deze verschenen niet opnieuw bij weer opstarten en langzame titratie van deze medicatie. We konden noch het exacte klinische beeld, noch de onderliggende verklaring op metabool, farmacokinetisch of farmacodynamisch vlak achterhalen. Een bijkomend bloedbeeld op verschillende momenten met bepaling van de leverzymen, de fluoxe-

TABEL 1 Bijwerkingen van SSRI's (naar Sakolsky & Birmaher 2012)

Vaak voorkomend
Verstoorde slaap
Nausea
Buikpijn
Diarree
Eetlustveranderingen
Hoofdpijn
Duizeligheid
Levendige dromen
Droge mond
Rusteloosheid
Acathisie
Seksuele disfunctie
Gedragsactivatie
(Hypo)manie
Zeldzaam voorkomend
Verhoogd bloedingsrisico
Serotoninetoxiciteit
Abnormaal hartritme (citalopram)
Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag

tine- en norfluoxetineplasmawaarden had achteraf gezien aanvullende informatie kunnen geven. Vanuit onze klinische ervaring loont het de moeite om fluoxetine bij uitgesproken angsten en stemmingsproblemen bij jongeren en kinderen met ass te proberen. We raden aan om traag te titreren en doelsymptomen en bijwerkingen systematisch te evalueren.

LITERATUUR

- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345-54.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5e ed.). Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Blazquez A, Mas S, Plana MT, Gasso P, Mendez I, Torra M. Plasma fluoxetine concentrations and clinical improvement in an adolescent sample diagnosed with major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder or generalized disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 318-26.
- Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014; 348: g1626.
- Cardamone L, Salzberg MR, O'Brien TJ, Jones NC. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1531-54.
- Corell CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 655-70.
- De Bruin EI, Ferdinand RF, Meester S, de Nijs PF, Verheije F. High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord* 2006; 37: 877-86.
- Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective Serotonin Reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 407-14.
- Safer JD, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age-group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 159-69.
- Sakolsky D, Birmaher B. Developmentally informed pharmacotherapy for child and adolescent depressive disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2012; 21: 313-325.
- Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 27-34.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 921-9.
- Steensel FJ van, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2011; 14: 302-17.
- Sukhodolsky DG, Bloch MH, Panza KE, Reichow B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety in children with high functioning autism: A meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 32: 1341-50.
- Viscidi EW, Johnson AL, Spence SJ, Buka SL, Morrow EM, Triche EW. The association between epilepsy and maladaptive behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism* 2014; 18: 996-1006.
- White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev* 2009; 29: 216-29.
- Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD004677.

SUMMARY

Paroxysmal events after anxiety treatment with fluoxetine in a child with autism spectrum disorder

A. SIMONS, J. STEYAERT

Anxiety is common in children and adolescents with autism spectrum disorders and can cause severe dysfunction and suffering. An 11-year-old boy with an autism spectrum disorder and suffering from anxiety and mood problems responded positively to treatment with fluoxetine. After four weeks he developed clinically observable paroxysmal events accompanied by absence and confusion.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)12, 821-824

KEYWORDS autism spectrum disorder, epilepsy, fluoxetine