

Antipsychotica en stimulantia: een zinvolle combinatie?

M.H. DE JONG, M.L.J.M. EUSSEN, A.R. VAN GOOL

SAMENVATTING Een 31-jarige man, behandeld met olanzapine vanwege schizofrenie, werd ingesteld op methylfenidaat, nadat tevens de diagnose aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) gesteld was. ADHD-symptomen verbeterden en bijwerkingen bleven grotendeels uit. Toename van psychotische verschijnselen trad niet op. Amfetamine- en benzodiazepinegebruik namen sterk af. Stimulantia en antipsychotica hebben theoretisch een tegengestelde werking. Relevante literatuur over dit onderwerp wordt besproken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)1, 57-61]

TREFWOORDEN antipsychotica, methylfenidaat, schizofrenie

Recent zagen wij enkele volwassen patiënten die zowel een antipsychoticum als een stimulantia zoals methylfenidaat gebruikten. De indicaties hiervoor waren respectievelijk schizofrenie en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Antipsychotica blokkeren de postsynaptische dopaminereceptoren (Miyamoto e.a. 2005), terwijl stimulantia de hoeveelheid dopamine in de synapsspleet verhogen (Wilens 2008). Wij veronderstelden daarom dat het combineren van deze twee middelen te vergelijken is met ‘remmen en gas geven tegelijk’ en dus farmacologisch zinloos zou zijn (Levy & Hobbes 1996). Verder is het de vraag of het risico op psychose bij patiënten met schizofrenie vergroot wordt door toevoeging van stimulantia aan antipsychotica.

Wij beschrijven een man met schizofrenie die tijdens een onderhoudsbehandeling met olanzapine ingesteld werd op methylfenidaat. Verder geven wij een overzicht van de literatuur over het combineren van antipsychotica en stimulantia.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 31-jarige man, werd zes jaar tevoren aangemeld wegens depressieve klachten en doorgemaakt psychotrauma. Hij bleek al vele jaren drugs te gebruiken (cannabis, amfetaminen en cocaïne), maar weigerde een voorgestelde verwijzing naar de verslavingszorg. Patiënt kreeg steunende begeleiding en risperidon wegens achterdocht.

Na ongeveer twee jaar werd de diagnose waanstoornis, achtervolgingstype gesteld wegens toenemende paranoïde waanvorming. Patiënt gaf aan amfetaminen te gebruiken om wakker te kunnen blijven, zodat hij alles in zijn omgeving goed in de gaten kon houden. Hij meende dat een schilderskeet in zijn straat bedoeld was om hem te bespioneren. Ook zei hij uit achterdocht zijn zorgverzekering op. Patiënt had geen hallucinaties. Om financiële redenen – het ontbreken van een ziektekostenverzekering op dat moment – kreeg patiënt haloperidol in plaats van risperidon. Hij bleek goed te reageren op dit middel. Dat gold later ook voor olanzapine, dat verstrekt kon worden

toen de verzekering weer geregeld was. Staken van medicatie leidde bij herhaling tot snel opvlammen van de psychotische symptomen.

De wanen kregen op zeker moment een bizar karakter. Patiënt meende via de tv, satellieten en planeten afgeluisterd en in de gaten gehouden te worden. De diagnose werd gewijzigd in schizofrenie, paranoïde vorm.

Stabilisering trad op toen patiënt de voorgeschreven olanzapine consequent ging innemen. Alleen persisteerde een licht achterdochtige houding. Twee jaar geleden verhuisde patiënt vanuit het ouderlijk huis naar een beschermde woonvorm.

Afgelopen jaar rees de vraag of er niet tevens sprake was van ADHD. Patiënt rapporteerde onrust en concentratieproblemen, klachten die duidelijk afnamen na gebruik van amfetaminen. De Zelfrapportagelijst aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor volwassenheid en kindertijd (Kooij & Buitelaar 1997) leverde een duidelijke indicatie van de aanwezigheid van ADHD op. Vervolgens toonde het Diagnostisch Interview voor ADHD bij volwassenen (DIVA) (Kooij & Francken 2007) de aanwezigheid aan van de meeste DSM-IV-kenmerken van ADHD in zowel de kindertijd als de volwassenheid. Het DIVA maakt gebruik van zowel anamnestiche als heteroanamnestiche gegevens. Bij onze patiënt betrof dat informatie van moeder en uit schoolrapporten. Naast paranoïde schizofrenie werd de diagnose ADHD, gecombineerde type, gesteld.

Patiënt werd ingesteld op methylfenidaat met verlengde afgifte (36 mg per dag), terwijl de olanzapine in een dosering van 15 mg per dag gehandhaafd bleef. De ADHD-klachten namen af, terwijl de bijwerkingen binnen acceptabele grenzen bleven. Dit werd gedocumenteerd met behulp van de symptoom- en bijwerkingenlijst voor ADHD (Kooij 2003). Met deze lijst meet men de ernst van ADHD-symptomen over 11 items en van bijwerkingen van methylfenidaat over 6 items, beide op een 4-puntsschaal (0 = niet; 3 = continu overheersend).

Recidief van psychose trad niet op. Ter controle hiervan werd regelmatig een Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) afgenomen. De scores op de meetinstrumenten staan in tabel 1.

Tijdens de instelperiode ging patiënt begeleid zelfstandig wonen. Vóór het instellen op methylfenidaat gebruikte hij veel amfetaminen, maar geen cannabis of cocaïne meer. Patiënt meldde dat hij nog slechts incidenteel amfetaminen gebruikte sinds de instelling op methylfenidaat. Ook het gebruik van benzodiazepinen had hij sterk verminderd.

LITERATUURONDERZOEK

In psycINFO en Ovid MEDLINE zochten wij literatuur met als trefwoorden: 'schizophrenia', 'psychotic disorders', 'attention deficit disorder with hyperactivity', 'methylphenidate', 'amphetamines', 'antipsychotic agents', 'drug therapy, combination' en

TABEL 1 Scores op de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) en op de symptoom- en bijwerkingenlijst voor ADHD

	Tijd na start methylfenidaat (weken)					
	0	2	4	9	17	27
PANSS (totaal)	65	60	54	53	51	48
PANSS (subschaal positieve symptomen)	13	13	12	12	11	11
Symptomen ADHD	15	9	7	7	9	6
Bijwerkingen methylfenidaat	3	4	3	3	2	2
Dosering olanzapine (mg/dag)	15	15	15	15	15	15
Dosering methylfenidaat (mg/dag)	0	36	36	36	36	36
Dosering oxazepam (mg/dag)	40	40	40	10	0-10	0

ADHD = aandachtsstekortstoornis met hyperactiviteit.

verwante termen. De referentielijsten van de gevonden artikelen doorzochten we op de aanwezigheid van andere voor ons onderzoek relevante literatuur.

We vonden geen prospectief, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek over de behandeling met methylfenidaat van comorbide ADHD bij volwassenen met schizofrenie bij gelijktijdig gebruik van antipsychotica. Wél vonden we diverse beschrijvende, observationele en epidemiologische onderzoeken uit de kinder- en jeugdpsychiatrie over combinaties van antipsychotica en stimulantia en daarnaast experimenteel onderzoek naar cognitief functioneren van volwassen patiënten met schizofrenie.

Elman e.a. (1998) beschrijven de klinische verschillen tussen adolescenten met schizofrenie, met ($n = 37$) en zonder ($n = 40$) een voorgeschiedenis van ADHD. De patiënten met een voorgeschiedenis van ADHD vertoonden een slechter algemeen functioneren, gedefinieerd in termen van werk of scholing, dan de patiënten zonder ADHD in de voorgeschiedenis. Van patiënten met ADHD in de voorgeschiedenis werd 13,5% doorbehandeld met methylfenidaat. Verergering van psychose of resistentie tegen neuroleptica tijdens gebruik van methylfenidaat werd niet geobserveerd.

In een niet-gecontroleerde open-labeltrial waarin olanzapine werd voorgeschreven aan patiënten ($n = 20$) met vroeg begonnen (*childhood onset*) schizofrenie (Ross e.a. 2003), gebruikten 8 patiënten óók methylfenidaat. Bevindingen over dit gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en olanzapine worden niet vermeld.

In een andere niet-gecontroleerde open-labelstudie beschrijft men positieve effecten van quetiapine op gedragsproblemen en agressie bij adolescenten ingesteld op methylfenidaat vanwege ADHD (Kroneberger e.a. 2007).

In een beschrijvend onderzoek werden 5 jeugdigen met vroeg begonnen schizofrenie die haloperidol of clozapine gebruikten, ingesteld op stimulantia wegens comorbide ADHD (Tossell e.a. 2004). Na twee weken follow-up waren de ADHD-symptomen globaal verbeterd. Verergering van

psychotische symptomen werd niet vastgesteld. Bij follow-up (minimaal 6 maanden later) bleken twee patiënten gestopt te zijn met het gebruik van stimulantia wegens respectievelijk verergering van hallucinaties en woede-uitbarstingen.

Uit Nederlands epidemiologisch onderzoek blijkt dat de combinatie van antipsychotica en stimulantia bij kinderen regelmatig gebruikt wordt. Van 924 kinderen ingesteld op stimulantia (91% vanwege ADHD) kregen er 67 (7,3%) antipsychotica als comedicaatie (Faber e.a. 2006).

In een wat oudere placebogecontroleerde studie bij 16 patiënten met schizofrenie werd een kortdurende verergering van psychotische verschijnselen gevonden na eenmalige intraveneuze toediening van stimulantia (Janowsky & Davis 1976).

In een dubbelblinde en placebogecontroleerde studie bij 21 volwassen patiënten met schizofrenie, ingesteld op een klassiek antipsychoticum, werd enig positief effect gevonden op het cognitief functioneren na toediening van eenmalig dexamfetamine intraveneus (Goldberg e.a. 1991). Beperkte toename van psychotische symptomen werd gezien bij 4 patiënten.

In een vergelijkbaar onderzoek bij 10 patiënten met schizofrenie werd eveneens een positief effect op het cognitief functioneren gevonden zonder dat psychotische symptomen toenamen (Barch & Carter 2005).

In één artikel tot slot beschrijft men een patiënte met schizofrenie die ingesteld werd op methylfenidaat wegens comorbide narcolepsie (Kishi e.a. 2004). De symptomen van narcolepsie verbeterden. Patiënte weigerde het gebruik van antipsychotica. Haar psychotische symptomen bleven tijdens gebruik van methylfenidaat onveranderd.

BESPREKING

Het combineren van antipsychotica en stimulantia gebeurt zowel in de kinder- en jeugdpsychiatrie als in de volwassenenpsychiatrie. In de kinder- en jeugdpsychiatrie worden naast de

stimulantia voor ADHD de antipsychotica waarschijnlijk meestal voorgeschreven voor comorbide autismespectrumstoornissen en gedragsproblemen. In de volwassenenpsychiatrie zal het gaan om psychotische en bipolaire stoornissen en cluster B-persoonlijkheidsstoornissen, die alle regelmatig comorbide voorkomen bij ADHD.

Symptomen van ADHD persisteren bij veel patiënten tot in de volwassenheid (Faraone e.a. 2006; Mannuzza e.a. 2003). Er bestaat onduidelijkheid of ADHD vaker voorkomt in de voorgeschiedenis van patiënten met schizofrenie. Uit een geboortecohortonderzoek komt dat niet duidelijk naar voren (Welham e.a. 2009), maar volgens één onderzoek heeft 23% van patiënten met schizofrenie ADHD in de voorgeschiedenis, tegenover 3% van gezonde controles (Hellgren e.a. 1987).

Er is geen bewijs in de literatuur dat combineren van antipsychotica en stimulantia veilig en zinvol is bij volwassen patiënten met schizofrenie met comorbide ADHD. Een gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek naar additie van methylfenidaat bij patiënten met schizofrenie en ADHD zou deze lacune kunnen opvullen. Voldoende lange follow-up is in een dergelijk onderzoek essentieel.

Op theoretische gronden kan men veronderstellen dat de combinatie zinloos is, omdat de twee middelen elkaar op receptorniveau tegenwerken. Waarschijnlijk is de neurotransmissie echter veel gecompliceerder dan een eenvoudig mechanisme van agonisten en antagonist. Ook valt te veronderstellen dat antipsychotica en stimulantia hun werking in afzonderlijke delen van het brein hebben. Van de combinatie antipsychotica en levodopa, twee middelen waarvan men ook kan veronderstellen dat ze elkaar antagoneren, wordt verondersteld dat er een therapeutisch effect uitgaat (Jaskiw & Popli 2004).

Ten slotte is correcte diagnostiek belangrijk. ADHD is een stoornis die voor het eerst optreedt in de kinderleeftijd. Een heteroanamnese is hierbij zeer waardevol. Persisterende symptomen van ADHD in de volwassenheid moet men differentiëren van neurocognitieve symptomen van schizo-

frenie, middelengebruik en medicatie-effecten. Wellicht geeft ook een gunstige reactie op amfetaminen, zoals bij onze patiënt, een aanwijzing voor het bestaan van een comorbide ADHD. Ons praktijkvoorbeeld suggereert dat, na goede voorlichting van patiënt en familie en onder goede controle, symptomatische verbetering bereikt kan worden door stimulantia toe te voegen aan antipsychotica zonder onacceptabele bijwerkingen en zonder terugkeer of verergering van psychose.

LITERATUUR

- Barch, D.M., & Carter, C.S. (2005). Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 77, 43-58.
- Elman, I., Sigler, M., Kronenberg, J., e.a. (1998). Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 35, 280-286.
- Faber, A., Kalverdijk, L.J., De Jong-van den Berg, L.T.W., e.a. (2006). Parents report on stimulant-treated children in the Netherlands: initiation of treatment and follow-up care. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 432-440.
- Faraone, S.V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36, 159-165.
- Goldberg, T.E., Bigelow, L.B., Weinberger, D.R., e.a. (1991). Cognitive and behavioral effects of the coadministration of dextroamphetamine and haloperidol in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 78-84.
- Hellgren, L., Gillberg, C., & Enerskog, I. (1987). Antecedents of adolescent psychoses: a population-based study of school health problems in children who develop psychosis in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 3, 351-355.
- Janowsky, D.S., & Davis, J.M. (1976). Methylphenidate, dextroamphetamine, and levamfetamine. *Archives of General Psychiatry*, 33, 304-308.
- Jaskiw, G.E., & Popli, A.P. (2004). A meta-analysis of the response to chronic l-dopa in patients with schizophrenia: therapeutic and heuristic implications. *Psychopharmacology*, 171, 365-374.
- Kishi, Y., Konishi, S., Koizumi, S., e.a. (2004). Schizophrenia and narcolepsy: a review with a case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58, 117-124.

- Kooij, J.J.S. (2003). *ADHD bij volwassenen. Inleiding in de diagnostiek en behandeling*. Amsterdam: Harcourt Book Publishers.
- Kooij, J.J.S., & Buitelaar, J.K. (1997). *Zelfrapportage lijst aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor volwassenheid en kindertijd*. Den Haag: <http://www.kenniscentrumadhdbijvolwassenen.nl>
- Kooij, J.J.S., & Francken, M.H. (2007). *Diagnostisch Interview voor ADHD bij volwassenen (DIVA)*. Den Haag. <http://www.kenniscentrumadhdbijvolwassenen.nl>
- Kroneberger, W.G., Giaque, A.L., Lafata, D.E., e.a. (2007). Quetiapine addition in methylphenidate treatment-resistant adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct/oppositional-defiant disorder, and aggression: a prospective, open-label study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17, 334-347.
- Levy, F., & Hobbes, G. (1996). Does haloperidol block methylphenidate? Motivation or attention? *Psychopharmacology*, 126, 70-74.
- Mannuzza, S., Klein, R.G., & Moulton, J.L. 3rd (2003). Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *Journal of Attention Disorders*, 7, 93-100.
- Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E., e.a. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10, 79-104.
- Ross, R.G., Novins, D., Farley, G.K., e.a. (2003). A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 301-309.
- Tossel, J.W., Greenstein, D.K., Davidson, A.L., e.a. (2004). Stimulant drug treatment in childhood-onset schizophrenia with comorbid ADHD: an open-label case series. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 14, 448-454.
- Welham, J., Isohanni, M., Jones, P., e.a. (2009). The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 603-623.
- Wilens, T.E. (2008). Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, S46-S53.

AUTEURS

M.H. DE JONG is arts in opleiding tot psychiater bij De Grote Rivieren te Dordrecht.

M.L.J.M. EUSSEN is kinder- en jeugdpsychiater en opleider kinder- en jeugdpsychiatrie bij De Grote Rivieren te Dordrecht.

A.R. VAN GOOL is psychiater bij De Grote Rivieren te Dordrecht en verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentieadres: M.H. de Jong, De Grote Rivieren, Postbus 753, 3300 AT Dordrecht.

E-mail: m.h.d.jong@degroterivieren.nl.

Geen strijdige belangen meegegeed.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-5-2009.

SUMMARY

Antipsychotic agents and stimulants: a judicious combination? – M.H. de Jong, M.L.J.M. Eussen, A.R. Van Gool –

A 31-year-old male, diagnosed with schizophrenia and receiving maintenance treatment with olanzapine, was prescribed methylphenidate for comorbid attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The ADHD symptoms diminished and there were hardly any side-effects. No increase in psychotic symptoms occurred. The patient used far fewer amphetamines and benzodiazepines. In theory, stimulants and antipsychotics produce opposite effects. Relevant literature on the subject is discussed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)1, 57-61]

KEY WORDS antipsychotics, methylphenidate, schizophrenia