

Methylfenidaat- en lisdexamfetamine-intoxicatie bij een patiënte met ADHD na gastric bypass

A. Doyle, S. Stes, E. Berkman, M. Destoop

De impact van een gastric bypass op de werking van methylfenidaat is tot op heden nog weinig onderzocht. Er wordt voornamelijk een onveranderde of verminderde werking postoperatief gerapporteerd, met slechts één eerdere casusbeschrijving van intoxicatie. We beschrijven de casus van een patiënte die klinische tekenen van methylfenidaatintoxicatie vertoonde enkele weken na een Roux-en-Y-gastric bypass, gevolgd door een soortgelijke reactie op een lage dosis lisdexamfetamine. Vervolgens geven we een samenvatting van postoperatieve veranderingen die in de literatuur zijn gerapporteerd wat betreft de effectiviteit van methylfenidaat en lisdexamfetamine, en we verkennen mogelijke mechanismen voor de veranderde werkzaamheid van methylfenidaat. Aangezien deze veranderingen nog onvolledig worden begrepen, adviseren we om patiënten die methylfenidaat of lisdexamfetamine herstarten na een gastric bypass gedurende zes maanden nauwlettend te monitoren.

Obesitas, gedefinieerd als een *body mass index* (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$, is een chronische ziekte die wereldwijd voorkomt en door de World Health Organization (WHO) wordt beschouwd als een toenemende globale epidemie. Volgens de WHO zijn er wereldwijd ongeveer 650 miljoen volwassenen met obesitas en blijven deze cijfers ieder jaar toenemen.¹

Patiënten met aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) hebben een bijzonder risico op obesitas. Vergeleken met familieleden zonder ADHD is dit risico drie keer groter. Het betreft voornamelijk volwassenen met ADHD die zonder medicamenteuze behandeling bijna 50% meer kans op overgewicht of obesitas hebben dan personen zonder ADHD.²

Zowel in België als in Nederland worden dezelfde richtlijnen gehanteerd voor bariatrische chirurgie bij volwassenen. Deze is aangewezen bij morbide obesitas (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) of bij ernstige obesitas (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) met ernstige en moeilijk te behandelen obesitasgeassocieerde medische complicaties, zoals hypertensie of diabetes. Bariatrische chirurgie wordt voorafgegaan door multidisciplinair overleg nadat een dieet gedurende minimaal één jaar geen blijvend succes had. In België blijft de *gastric bypass*, ook bekend als de Roux-en-Y-gastric bypass (RYGB), een van de meest uitgevoerde bariatrische operaties.³

Gezien het verhoogde risico op obesitas bij patiënten met ADHD wordt bariatrie steeds vaker toegepast bij deze populatie. De impact van de ingreep op de absorptie van psychofarmaca is relevant bij deze patiënten. De effectieve gevolgen blijven onvoorspelbaar, met in

de literatuur vermelding van onveranderde, verlaagde of verhoogde absorptie. Daarnaast is er kans op een versnelde absorptie, met als gevolg hogere piekspiegels. Nauwkeurige monitoring van patiënten na deze operatie wordt als essentieel beschouwd om sub- of suprathapeutische reacties te voorkomen.^{4,5}

In de huidige literatuur is weinig bekend over de impact van bariatrische chirurgie op psychotrope medicatie, waarbij ADHD-medicatie tevens weinig aan bod komt.⁶ Desondanks vormen patiënten met ADHD een doelgroep met een hogere kans op bariatrische ingrepen met daarmee geassocieerde risico's van veranderde geneesmiddelenabsorptie. Aangezien er tot nu toe slechts één andere casusbeschrijving werd gepubliceerd over methylfenidaatintoxicatie bij een patiënt met ADHD na een RYGB, vormt onze casusbeschrijving een belangrijke aanvulling op de literatuur en een verdere stap in het begrijpen van farmacologische veranderingen in geneesmiddelenabsorptie na bariatrische chirurgie.⁷ Ook onderzoeken wij het potentieel ontstaansmechanisme van een acute methylfenidaatintoxicatie bij een patiënt na een RYGB.

CASUSBESCHRIJVING

Aanmelding en follow-up tot operatie

Patiënte A, een 23-jarige vrouw, meldde zich aan op het psychiatrisch spreekuur voor het verbeteren van haar ADHD-medicatie. De diagnose ADHD werd reeds eerder multidisciplinair vastgesteld. Bij aanmelding gebruikte

patiënte geen andere medicatie buiten een anticonceptiemiddel. Ze meldde zich met uitgesproken vermoeidheid en ernstige ADHD-symptomen met disfunctioneren in meerdere levensdomeinen. Hoewel ze in de voorgeschiedenis een depressieve stemmingsstoornis had, was deze in remissie bij aanmelding. Daarnaast had patiënte last van overgewicht sinds haar zestiende, met bij aanmelding morbide obesitas. Verschillende pogingen om af te vallen hadden onvoldoende effect, daarom had ze zich ook voor bariatrische chirurgie aangemeld.

Over een periode van vier maanden werd langwerkende methylfenidaat getitreerd tot de dosis van 63 mg eenmaal daags 's ochtends. Deze medicatie gaf geen bijwerkingen, behalve misselijkheid gedurende de eerste twee weken, en sloeg aan met een sterk behandeldeffect op de ADHD-symptomen. Een maand na het opstarten werd ook stabilisatie waargenomen van moeilijkheden in andere levensdomeinen en verdwenen de vermoeidheidsklachten.

Vier maanden na aanmelding onderging patiënte een RYGB; deze verliep zonder complicaties. Het postoperatief herstel was ongecompliceerd en van het oorspronkelijk gewicht van 112 kg werd een gewichtsverlies van 16 kg vastgesteld.

Vermoeden van methylfenidaatintoxicatie

Patiënte onderbrak na de operatie tijdelijk de langwerkende methylfenidaat, maar herstelde deze een maand later in de dosering van 63 mg. Twee weken na opnieuw opstarten meldde ze tijdens het psychiatrisch consult geen zorgwekkende symptomen, maar wel af en toe moeite met het stoppen van haar woordenvloed als nieuwe bijwerking.

Nog eens twee weken later zocht ze contact vanwege plots opgekomen lichamelijke onrust. Ze had moeite met stilzitten en inslapen. Een dag later ontstonden ook lichte afasieklachten met woordwisselingsproblemen en visusproblemen met een felle wazigheid bilateraal, waardoor haar zicht verstoord werd. De wazigheid was aanhoudend en was niet oplosbaar door interventies zoals ogen scherp proberen te stellen. Haar partner merkte hierbij op dat haar pupillen bilateraal mydriatisch waren. Tijdens deze klachten had zij lichte arteriële hypertensie en tachycardie met een verschil van 50 hartslagen per minuut boven haar normale meetwaarden.

De huisarts besloot de langwerkende methylfenidaat te stoppen. De visusklachten hielden aan tot de volgende dag, terwijl de klachten van lichte afasie, lichamelijke onrust en insomnie pas na twee dagen verdwenen. Een controlebloedafname enkele dagen later toonde normale waarden voor het bloedbeeld, elektrolyten, nier- en leverfunctie.

Herstart van ADHD-medicatie

Een maand na de vermoedelijke intoxicatie en medicatiestop werd langwerkende methylfenidaat weer opgestart op een lagere dosis van 18 mg, maar na drie

dagen ervoer patiënte opnieuw logorroë, insomnie en lichamelijke onrust.

Na vier weken medicatiestop werd kortwerkende methylfenidaat 10 mg eenmaal daags voorgeschreven, maar opnieuw traden na enkele dagen logorroë en aanhoudende onrust met insomnie op. Na nogmaals vier weken medicatiestop werd lisdexamfetamine 20 mg eenmaal daags voorgeschreven, maar hierop keerden na eenmalige inname de eerdere visusklachten terug, die ondragelijk bleken voor patiënte. Zij ervoer ook een positief effect met verhoogde efficiëntie in haar functioneren en het kunnen aanvangen van uitgestelde taken. Hoewel inslapen 's nachts goed verliep, werd ze midden in de nacht wakker met aanhoudende onrust en insomnie. Na eenmalige inname werd ook deze medicatie gestaakt vanwege de terugkeer van visusklachten. Na opnieuw vier weken medicatiestop werd dexamfetaminesulfaat 5 mg eenmaal daags gestart. Het effect van de medicatie was overwegend positief. Patiënte ervoer verbetering in haar aandacht, efficiëntie en functioneren op het werk. Het gaf echter geen rust in haar hoofd, een effect dat preoperatief wel aanwezig was met langwerkende methylfenidaat. Aanvankelijk waren er ook nadelige effecten, zoals lichamelijke onrust met toegenomen hypervigilantie in de namiddag en soms logorroë. Deze negatieve klachten verdwenen na twee maanden.

BESPREKING

In de beschreven casus herkennen we de klachten van onze patiënte als kenmerken van methylfenidaatintoxicatie, met een geagiteerde toestand en neurologische verschijnselen.^{8,9} We bespreken eerst relevante literatuur en onderzoeken vervolgens hypothesen over hoe aan RYGB gerelateerde veranderingen de effectiviteit van stimulantia kunnen beïnvloeden.

Zoekmethode

Er is weinig literatuur over veranderingen in de farmacokinetiek van methylfenidaat na bariatrische chirurgie. We gebruikten de volgende zoektermen in PubMed: ('gastric bypass' OR 'roux en y' OR 'roux-en-y' OR 'bariatric surgery') AND (('methylphenidate') OR ('lisdexamfetamine') OR (('ADHD' OR 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder') AND ('medication'))).

Van de zeven resultaten betrof één een patiënt-controlestudie over de farmacokinetiek van lisdexamfetamine voor en na RYGB en in twee casusbeschrijvingen beschreef men veranderde effectiviteit van methylfenidaat na RYGB. De overige resultaten werden uitgesloten omdat methylfenidaat of lisdexamfetamine niet getest werd of omdat de focus niet lag op medicatie-effectiviteit na RYGB.

Dezelfde zoektermen gebruikten we ook in de database van APA Psychnet, maar daar werden geen resultaten gevonden.

Patiënt-controlestudie met lisdexamfetamine

In 2021 vergeleek men in een patiënt-controlestudie 10 patiënten 9 tot 24 maanden na RYGB met 10 patiënten zonder bariatrische chirurgie.¹⁰ Na een eenmalige dosis lisdexamfetamine werden plasmaconcentraties onderzocht, waarbij geen significante verschillen in farmacokinetische parameters werden gevonden.

Twee casusbeschrijvingen met veranderd effect van methylfenidaat

Azran e.a. beschreven een 52-jarige man met morbide obesitas en ADHD.¹¹ Voor de RYGB werd hij een jaar effectief behandeld met kortwerkend methylfenidaat (20 mg driemaal daags). Na de operatie verdwenen de behandel-effecten, zelfs bij titratie naar 50 mg viermaal daags, met een effectduur van slechts één uur. Bij overstap naar een transdermale methylfenidaatpleister herstelde het effect en hield het tien uur aan.

Ludvigsson e.a. beschreven een 40-jarige man met morbide obesitas en ADHD.⁷ Voor de RYGB werd hij effectief behandeld met langwerkend methylfenidaat (54 mg 's ochtends, 36 mg 's middags). Twee weken na de operatie veroorzaakte dezelfde dosering symptomen van methylfenidaatintoxicatie, en opnieuw bij overschakelen op kortwerkende methylfenidaat. De klachten verdwenen na stopzetting van de medicatie. Zes maanden later werd kortwerkend methylfenidaat (18 mg 's ochtends) succesvol geïntroduceerd zonder intoxicatieklachten. De dosering werd geleidelijk verhoogd naar 36 mg 's ochtends en 18 mg 's middags, waarbij de ADHD-klachten voldoende in remissie waren zonder terugkeer van intoxicatiesymptomen.

Potentiële mechanismen van veranderde effectiviteit

Er bestaat tot op heden nog geen onderzoek naar de impact van een RYGB op het klinische effect van methylfenidaat. Voorlopig adviseert men voorzichtigheid en nauwkeurige postoperatieve monitoring.¹²

Een RYGB kan leiden tot een toegenomen gastrische zuurtegraad, verminderde blootstelling aan verteringszappen en enzymen (zoals galzuren), en een verminderde contacttijd met de maag- en dunne darmmucosa. Deze factoren beïnvloeden de desintegratie, dissolutie, gastro-intestinale transitijd en absorptie van medicatie.⁵ Aangezien methylfenidaathydrochloride (MPH) voornamelijk in de dunne darm wordt geabsorbeerd, kan een RYGB de effectiviteit ervan sterk beïnvloeden. Potentieel theoretische verklaringsmechanismen die bijdragen aan de variabiliteit in effect zijn:

- Morfologisch wordt bij een RYGB een significante hoeveelheid van de dunne darm geëxcludeerd voor absorptie, waardoor de afname van absorptieoppervlakte een verminderde effectiviteit van MPH zou kunnen verklaren.
- Ook is opmerkelijk in zowel onze casus als in die van Ludvigsson e.a. dat, naarmate er meer tijd verstrijkt tussen operatie en toediening van medi-

catie, de (over)gevoeligheid voor de medicatie weer vermindert. Na 6 maanden zagen we een succesvolle introductie van dexamfetamine waarbij intoxicatieverschijnselen uitblijven. Potentieel is er dus postoperatief een tijdelijke gevoeligheid voor intoxicatie waarbij de maag- en darmmucosa herstellende is en een nieuwe homeostatische balans bereikt moet worden.

- Hoewel niet aanwezig in onze casus is na een RYGB chronische diarree ook een potentiële oorzaak van veranderde absorptie en effectiviteit; dit is in de literatuur reeds omschreven in studies over orale contraceptie.⁵
- Bij orale inname van MPH zien we voorafgaand aan absorptie in het bloed een gedeeltelijke afbraak ervan in het maag-darmstelsel. Deze afbraak verklaart mede de lage absolute biologische beschikbaarheid van 30% van orale toedieningen.^{13,14} Een hypothetische impact op deze biologische beschikbaarheid zou ook een sterke verklaring kunnen zijn voor variabiliteit van effect na een RYGB.

In een in-vitro-experiment naar de oplosnelheid van MPH na een RYGB bleek methylfenidaat iets meer op te lossen in het RYGB-model dan bij de controlegroep. De toename in dissolutiesnelheid zou zich hypothetisch kunnen vertalen naar een potentieel verhoogde beschikbaarheid voor absorptie en bijgevolg een (licht) toegenomen klinisch effect. Dit onderzoek had echter ook een bias naar snellere absorptie in het RYGB-model, aangezien daar medicatie in geplette vorm werd toegediend.¹⁵ De impact van de pH op de absorptie van MPH zou ook relevant kunnen zijn in het verklaringsmechanisme. Onderzoek toont aan dat, na een RYGB, in de gevormde *gastric pouch* en de gemodificeerde dunne darm de pH veranderd is in vergelijking met de preoperatieve situatie. Metingen in andere delen van het darmstelsel ontbreken tot op heden.¹⁶ Veranderingen in de pH in het maag-darmstelsel zouden de mate van niet-enzymatische afbraak van MPH kunnen veranderen. Een stijging van de pH in de dunne darm zou ertoe leiden dat een grotere hoeveelheid MPH wordt gehydrolyseerd vóórdat de medicatie het ileum bereikt, met als gevolg lagere beschikbaarheid en potentieel verminderd klinisch effect. Een pH lager dan 7 daarentegen zou intraluminaal de niet-enzymatische hydrolyse tot ongeveer 10% moeten beperken.¹⁷ Dit zou dan kunnen leiden tot een toegenomen presystemische beschikbaarheid, met daarmee een sterker klinisch effect.

De literatuur toont aan dat veranderingen in effectiviteit en farmacokinetiek ook kunnen worden onderzocht via een bloedspiegelbepaling. Spiegelbepalingen van methylfenidaat en amfetamines zijn echter pas beschikbaar na minstens drie dagen, wat hun klinische bruikbaarheid beperkt. Daarom worden deze bepalingen niet aanbevolen, tenzij ze nodig zijn voor medisch-juridische doeleinden.¹⁸

De inclusie van spiegelbepalingen wordt daarentegen sterk aangeraden bij wetenschappelijk onderzoek.

Eenzijds is er nog maar weinig bekend over deze veranderingen, anderzijds toont het beperkte onderzoek eraan aan dat er een aanzienlijke interpersoonlijke variatie bestaat. Een kleine studie bij acht patiënten liet bijvoorbeeld zien dat, na een RYGB of *sleevegastrectomie*, de maximale plasmaconcentratie van dexamfetamine verhoogd was bij toediening van lisdexamfetamine, maar niet bij methylfenidaat.¹⁹ Aangezien dit in tegenspraak is met de klinische observaties bij de door ons beschreven methylfenidaatintoxicatie, bevestigt het dat verder onderzoek noodzakelijk is om definitieve conclusies te trekken over veranderde farmacokinetiek. Farmacokinetische veranderingen postoperatief kunnen dagen tot maanden duren. Uit de meerderheid van farmacologische studies blijkt dat bij de meeste medicamenten na zo'n zes maanden een nieuwe stabiliteit in farmacokinetiek wordt bereikt.²⁰

CONCLUSIE

Tot op heden is er onvoldoende verklaring voor waarom een gastric bypass zowel kan leiden tot intoxicatieverschijnselen als tot een verminderde effectiviteit van methylfenidaat.

Het blijft belangrijk om onderzoek te doen naar zowel het voorkomen van veranderde effectiviteit van stimulantia als het onderliggende ontstaansmechanisme. Een longitudinale studie waarbij men een cohort patiënten volgt na een gastric bypass en de effectiviteit van methylfenidaat documenteert, zou een aanzienlijke meerwaarde bieden. Bovendien is het waardevol om tijdens dergelijke studies ook bloedspiegels van de medicatie te bepalen, met als doel meer inzicht te krijgen in de wijzigingen in de farmacokinetiek. Toekomstige casusbeschrijvingen over dit onderwerp zouden idealiter zowel veranderingen in dosering als ervaren afwijkingen gedetailleerd beschrijven, volgens een duidelijke tijdslijn. We concluderen dat patiënten die behandeld worden met methylfenidaat of lisdexamfetamine en een gastric bypass ondergaan klinisch nauwlettend gevolgd dienen

te worden gedurende minstens zes maanden. Naast herinschatting van medicamenteuze effectiviteit dient er aandacht te zijn voor potentiële symptomen van intoxicatie, zoals plotse insomnie of agitatie, logorroë, afasie, tachycardie, wazig zicht door mydriase of opkomende psychotische symptomen. Verder adviseren we in deze periode maandelijks bloeddruk en pols te controleren. In geval van vermoedelijke intoxicatie is een bloedafname aangewezen met minstens controle van volledig bloedbeeld, elektrolyten, nier- en leverfunctie.

LITERATUUR

- 1 WHO. Obesity and overweight [Fact sheet] 2024. www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
- 2 Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, e.a. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 128: 789-818.
- 3 Louwagie PNM, Dossche D, Camberlin C, e.a. Obesitas chirurgie: is het werkzaam, veilig en kosteneffectief? – Synthese. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2019.
- 4 Alalwan AA, Friedman J, Alfayez O, e.a. Drug absorption in bariatric surgery patients: A narrative review. *Health Sci Rep* 2022; 5: e605.
- 5 Kingma JS, Burgers DMT, Montpellier VM, e.a. Oral drug dosing following bariatric surgery: General concepts and specific dosing advice. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 4560-76.
- 6 Fernandes Santos C, Gomes R. Specificities of the Use of Psychotropic Drugs in Bariatric Surgery. *Eur Psychiatry* 2022; 65: S478-9.
- 7 Ludvigsson M, Haenni A. Methylphenidate toxicity after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12: e55-7.
- 8 Spiller HA, Hays HL, Aleguas A Jr. Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management. *CNS Drugs* 2013; 27: 531-43.
- 9 Janssen Pharmaceuticals I. Concerta prescribing information [bijsluiter]. 2023.
- 10 Steffen KJ, Mohammad AS, Roerig JL, e.a. Lisdexamfetamine pharmacokinetic comparison between patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass and nonsurgical controls. *Obes Surg* 2021; 31: 4289-94.
- 11 Azran C, Langguth P, Dahan A. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1245-7.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Aileen Doyle, psychiater, OLO-Rotonde, Brasschaat en Praktijk Bunderbos, Wommelgem.

Steven Stes, psychiater, Universitair Ziekenhuis Antwerpen en praktijk Intenties, Antwerpen.

Evelien Berkmans, abdominaal chirurg, Sint-Franciscusziekenhuis, Heusden-Zolder.

Marianne Destoop, psychiater en onderzoeker, CAPRI Universiteit Antwerpen en Zorggroep Multiversum, Boechout.

Correspondentie

Aileen Doyle (adoyle@olo-rotonde.be).

Strijdige belangen: A. Doyle meldde dat Takeda bezoek aan ADHD-congres mogelijk maakte.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-1-2025.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(4):244-247