

Psychose tijdens behandeling met stimulantia; casusbeschrijving en literatuuroverzicht

S. Roorda, M. Nuijten, P.J.S. Michielsen, P. Sienaert

De behandeling van aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) bestaat voor een groot deel uit het farmacologisch herstellen van de dopaminerge hypoactiviteit in de hersenen, meer specifiek in de prefrontale cortex. Een verstoring van de dopaminerge neurotransmissie wordt ook gezien bij schizofrenie en psychose, waarbij er juist een hyperactiviteit van deze neurotransmitter is. Wij beschrijven een 37-jarige man met ADHD die tijdens de behandeling met stimulantia een psychose kreeg. We onderzoeken of stimulantia een risicomoderend effect hebben op het krijgen van een psychose bij volwassenen, en doorzochten de databases PubMed, Web of Science en de Cochrane Library. We includeerden vijf systematische reviews waaruit blijkt dat de incidentie van een psychose bij een behandeling met stimulantia voor ADHD ongeveer 0,1-1,2% is. Het blijft onduidelijk of therapeutische doses stimulantia het risico op psychose verhogen en of een behandeling met stimulantia na een psychose al of niet voortgezet kan worden.

Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) is een neurobiologische ontwikkelingsstoornis met een prevalentie van 5,3% en 2,6% bij respectievelijk kinderen en volwassenen.¹ De diagnose wordt gesteld op basis van een klinische evaluatie waarbij er tekortkomingen op het gebied van aandacht, impulsiviteit en hyperactiviteit worden vastgesteld. Farmacotherapie voor ADHD heeft een bewezen effect op het verminderen van de kernsymptomen en het verbeteren van de uitkomst op langere termijn.²

De stimulantia methylfenidaat en dexamfetamine zijn de meest gebruikte medicijnen voor ADHD. Zij hebben een betere effectiviteit dan atomoxetine of andere niet-stimulerende medicijnen zoals bupropion en guanfacine. Ze hebben een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel bij volwassenen en zijn hierdoor eerste keuze voor de behandeling van ADHD bij volwassenen.³

Stimulantia verhogen de beschikbaarheid van dopamine en noradrenaline in de prefrontale cortex en het striatum. Methylfenidaat blokkeert de dopamine- en noradrenalinetransporters waardoor er meer dopamine beschikbaar blijft in de synaptische spleet.⁴ Dexamfetamine werkt niet alleen door de competitieve inhibitie van deze twee transporters, maar wordt ook presynaptisch opgenomen en verstoort aldaar de opname van dopamine in presynaptische vesikels. Hierdoor is er een netto-uitstroom van neurotransmitters uit de vesikels, waardoor de beschikbaarheid van dopamine en noradrenaline in het presynaptische neuron wordt verhoogd.⁵

Psychose is een mogelijke complicatie van het gebruik van stimulantia, wat waarschijnlijk verklaard kan worden door het dopamineverhogend effect van stimu-

lantia. De dopaminehypothese stelt dat een psychose het gevolg is van een verhoogde dopamineactiviteit. Deze hypothese wordt ondersteund door de positieve correlatie tussen de klinische effectiviteit van de klassieke antipsychotica en hun potentie tot D₂-receptorblokkade. De dopaminehypothese is de laatste decennia geëvolueerd naar meer complexe neurale netwerkmodellen waarin gesuggereerd wordt dat ook verschillende andere neurotransmitters een invloed hebben op het ontstaan van psychose, waaronder GABA, glutamaat en serotonine.^{6,7} Het is aangetoond dat hoge doses stimulantia het risico op psychose verhogen, en dat de geschatte prevalentie van een psychotische stoornis bij mensen die amfetamines misbruiken, hoog is.⁸ Het blijft echter onduidelijk of dit risico ook verhoogd is bij therapeutische doses van stimulantia voor ADHD bij volwassenen. In dit artikel willen we nagaan of stimulantia het risico op psychose verhogen en of ze onderling hierin verschillen.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 37-jarige man, werd op de psychiatrische crisisdienst aangemeld door de huisarts wegens paranoïde wanen, verwarring en angst. Hij dacht dat zijn burenhem wilden mishandelen en vermoorden. Hij had de afgelopen week zijn woonkamer niet verlaten en zei niet geslapen te hebben. Hij vertelde dat hij wapens in huis haalde om zich te verdedigen.

Hij had sinds 19-jarige leeftijd de diagnose ADHD. Na een korte, ineffectieve behandeling met methylfenidaat werd dexamfetamine gestart. Door een partiële respons werd de dosis meermaals verhoogd. De laatste jaren

gebruikte hij dagelijks 80 mg. Daarnaast had hij een verslavingsverleden (cocaïne en amfetaminen), waarvoor hij 5 jaar geleden succesvol behandeld werd. Hij gaf aan sindsdien 'clean' te zijn. Als stressfactoren waren er belangrijke psychosociale problemen in het gezin en een recente periode van arbeidsongeschiktheid door lumbago. Er waren geen psychotische episoden bekend in de voorgeschiedenis.

De psychiater van de crisisdienst diagnosticeerde een psychose met paranoïde wanen. Er was sprake van ernstig gestoorde aandacht, lichamelijke onrust, chaotische en versnelde gedachtegang, gedesorganiseerd gedrag en een angst om vermoord te worden. Patiënt zei geen auditieve of visuele hallucinaties te hebben; hij had geen ziekte-inzicht.

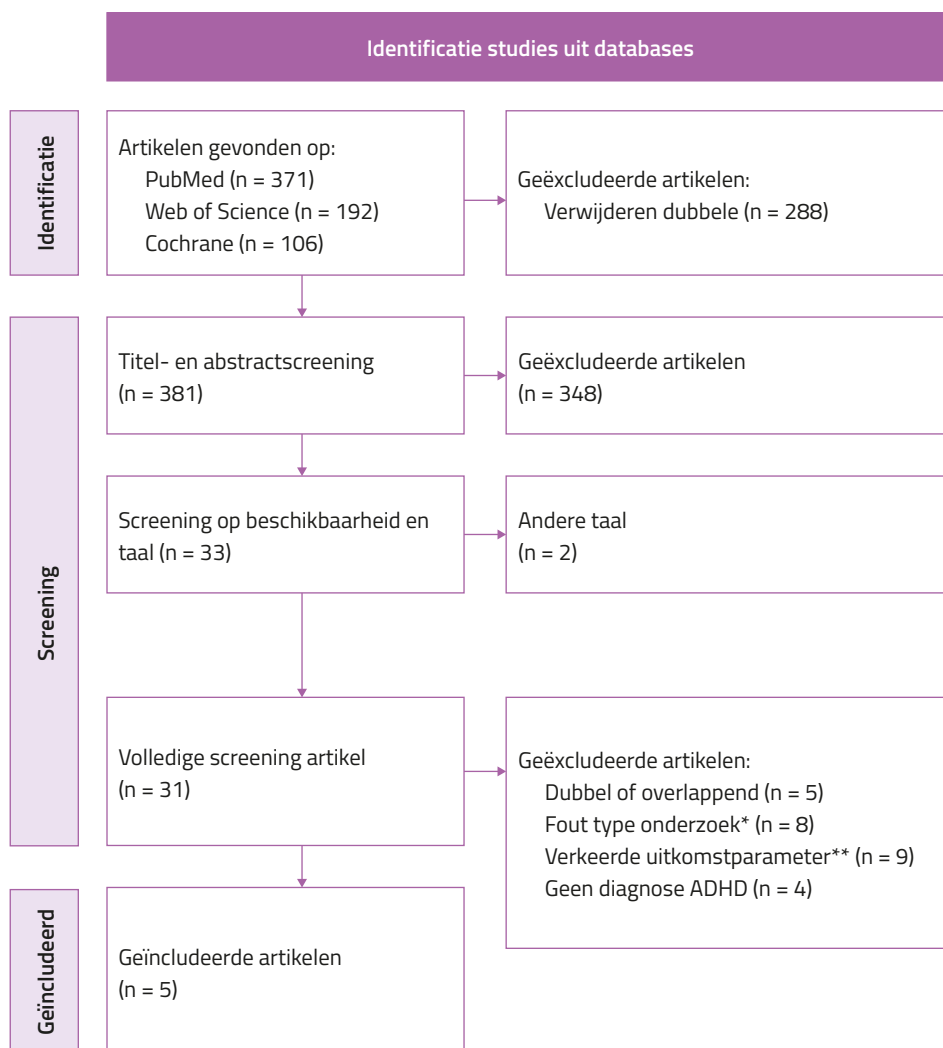
Hij werd opgenomen op de high intensive care (HIC)-unit ter observatie, beveiliging en ondersteuning. De thuismedicatie bestond uit dexamfetamine (80 mg) en oxycodon (5 mg). Oxycodon werd opgestart wegens de

lumbago enkele weken geleden. Urinescreening was positief voor amfetaminen en opioïden. Bij opname werd de dosis dexamfetamine gehalveerd, oxycodon werd gestopt en olanzapine (20 mg) werd gestart.

Het toestandbeeld van patiënt verbeterde de eerste 3 dagen niet. Er waren insomnia, lichamelijke onrust, paranoïde en betrekkingswanen en een gedesorganiseerde spraak. Medicamenteus werd op dag 3 haloperidol (5 mg) toegevoegd. Vanaf dag 4 verminderde de lichamelijke onrust en verbeterde de slaap. Paranoïde wanen persisteerden. Patiënt werd minder angstig, maar bleef gepreoccupeerd met zijn wanen.

Op dag 7 werd de dosis dexamfetamine op verzoek van patiënt weer verhoogd, naar 80 mg daags. Wegens intermitterende lichamelijke onrust werd lorazepam (2,5 mg) toegevoegd op indicatie. Op dag 9 toonde patiënt zich wederkerig en adequaat in contact. Hij was rustiger. De waanachtige angsten bleven aanwezig.

Figuur 1. Identificatie via databases



*Geen systematische review en/of meta-analyse.

**Geen psychose of verwante symptomen, als primaire of secundaire uitkomstparameter beschreven.

Na twee weken werd hij opgenomen op een behandelafdeling voor psychose, waar hij 3 weken verbleef. De psychotische symptomen namen verder af en haloperidol en lorazepam werden afgebouwd en uiteindelijk gestopt. Patiënt werd na 5 weken ontslagen uit het ziekenhuis, met dexamfetamine (80 mg) en olanzapine (20 mg).

BESPREKING

Literatuuronderzoek

We doorzochten de databases van PubMed, Web of Science en de Cochrane Library met de zoektermen 'pharmacological treatment', 'methylphenidate', 'd-amphetamine', 'dexamphetamine', 'ADHD', 'Attention Deficit

Disorder', 'psychosis', 'psychoses', 'psychotic symptoms', 'hallucination' en 'delusion'. We includeerden enkel systematische reviews (SR) of meta-analyses waarin a. methylfenidaat, dexamfetamine, bupropion of atomoxetine werd gebruikt, b. als behandeling van ADHD, c. en werd vergeleken met placebo of geen behandeling, d. waarbij het voorkomen van psychose als complicatie gerapporteerd werd. Vijf SR voldeden aan de inclusiecriteria (**figuur 1; tabel 1**). In alle vijf includeerde men studies met methylfenidaat; in twee includeerde men ook studies met dexamfetamine.

In de verschillende SR werden in totaal 101 individuele studies met in totaal 608.244 patiënten teruggevonden waarbij de incidentie op psychose werd onderzocht of gerapporteerd.

Tabel 1. Psychose en stimulatie: systematische reviews

1ste auteur Jaar	Aantal studies met uitkomst psychose/ totaal studies (type)	Aantal deelnemers/ ADHD-status	Behandelgroep	Controlegroep	Resultaat
Krinzinger ⁹ 2019	14/64 (3 cohort; 1 RCT; 1 statusstudie; 9 casereports)	148.736; Alle leeftijden ADHD+ in exposed ADHD+/- in con- trole	Gem. of mediane exposure MPH ≥ 12 maanden	Verschillende doses MPH; MPH+GT; ATX; placebo of geen medicatie	3 studies: geen verhoogd risico op psychose 2 studies: significant verhoogd risico op psychose – Cohortstudie (n = 146.098): aHR: 1,20 (95%-BI: 1,04-1,40) – Retrospectieve statusstudie (n = 98): 6 van 98 (6%) 4 van 9 casereports beargumenteren causaliteit
Solmi ¹⁰ 2020	36/146 (3 NMA; 11 MA; 17 RCT; 5 cohort)	148.664; leeftijd 18- Alle ADHD+	MPH, DA, ATX, bupropion, modafinil	Placebo of geen medicatie	Geen enkel medicijn gaf significant verhoogd risico op psychose
Storebø ¹¹ 2023	4/212 (enkel RCT's)	919; leeftijd 18- Alle ADHD+	MPH	Placebo of geen medicatie	MPH toonde geen significant verhoogd risico op psychose; 2/580 MPH vs 1/339 placebo/controle; RR: 0,81 (95%-BI: 0,13-5,81)
Ramstad ¹² 2015	39 (10 gerandomiseerd, 17 niet-gerandomiseerd, 12 casereports)	77.358; Alle leeftijden ADHD+ in exposed ADHD+/- in controlegroep	MPH	Placebo of geen medicatie	– Gerandomiseerde studies: geen significant verhoogd risico op psychose; 10/654 MPH vs 1/508 placebo; RR: 2,07 (95%-BI: 0,58-7,35) – Niet-gerandomiseerde studies: geen significant verschil op incidentie; vergeleken met de gerandomiseerde studies
Gallagher ¹³ 2022	8/8 (5 cohort; 2 self-controlled; 1 geneste casuscontrole)	232.567; Alle leeftijden ADHD+ in exposed ADHD+/- in controlegroep	MPH of DA	Placebo of geen medicatie	MPH lijkt geen verhoogd risico te geven op psychose. DA is minder goed onderzocht maar lijkt een hoger risico te geven dan MPH: Prevalentie DA/MPH: 0,21% vs 0,10%

RCT: gerandomiseerde gecontroleerde trial; MPH: methylfenidaat; ATX: atomoxetine; DA: dexamfetamine; GT: gedragstherapie; NS: niet gespecificeerd; aHR: gecorrigeerde hazardratio; RR: relatief risico; BI: betrouwbaarheidsinterval.

Sterktes en beperkingen van het onderzoek

Alle SR wijzen op het kleine aantal methodologisch sterke studies. Een sterkte van het beschikbare onderzoek is het relatief grote aantal deelnemers, met een placebogroep of een groep deelnemers die geen behandeling kreeg. Dit beperkt de kans op vertekende factoren, maar elimineert deze niet geheel. Een beperking is echter dat door inclusie van meerdere SR er een overlap bestaat in de geïncludeerde studies van de verschillende SR. Zo vonden twee auteursgroepen, op basis van groten-deels dezelfde studies, geen verhoogd risico op psychose bij methylfenidaat.^{11,12} Ook is er een behoorlijke overlap van geïncludeerde studies in twee andere studies.^{9,13}

De auteurs van een SR vonden in twee vergelijkende studies een significante toename van psychose bij methylfenidaatbehandeling, maar in drie studies vonden zij een significante afname van psychose bij behandeling met methylfenidaat.⁹ In drie van de vijf SR vonden auteurs geen significant verhoogd risico op psychose terug bij het gebruik van methylfenidaat en dexamfetamine.¹⁰⁻¹² Ten slotte vond men in de vijfde SR ook geen overtuigend bewijs dat methylfenidaat een hoger risico geeft op psychose.¹³ De auteurs wijzen echter op een retrospectieve cohortstudie waarin een groter risico op psychose bij gebruik van dexamfetamine (0,21%) dan bij methylfenidaat (0,10%) werd geobserveerd.¹⁴ Deze observatie wordt ondersteund door onderzoek dat aantoont dat dexamfetamine meer dopamineafgifte stimuleert dan methylfenidaat.¹⁵ Hoewel het onderzoek naar andere ADHD-medicatie beperkt is, is de geïncludeerde studie hierover geruststellend.¹⁰ We kunnen concluderen dat de incidentie van een psychose bij ADHD-medicatie laag is (0,1-1,2%).^{10,13,16}

Er zijn verschillende beperkingen in het onderzoek naar een causaal verband tussen gebruik van stimulantia en het ontstaan van een psychose. De kleine kans op het ontstaan van een psychose zorgt ervoor dat onderzoek door middel van RCT's, door hun korte onderzoekduur en relatief kleine studiepopulaties, minder geschikt is.¹⁷ Niet alleen is er een lage incidentie, een psychose kan ook pas optreden maanden na introductie van het ADHD-medicijn.¹³ In drie SR rapporteert men een hoge mate van uitval om niet gerapporteerde redenen in de onderzochte studies.¹⁰⁻¹² Dit kan een onderrapportering betekenen van potentieel ernstige bijwerkingen zoals psychose. De drie auteursgroepen stellen daarom ook dat het voorkomen van psychose door stimulantia niet ontkracht kan worden vanuit de resultaten.

Daarnaast bemoeilijkt de overlap tussen ADHD-symptomen en (prodromale) psychotische symptomen het onderzoek naar een causaal verband.¹⁸ Overlappende symptomen zoals aandachtsstoornissen, executieve disfunctie en emotieregulatieproblemen zijn belangrijke differentiaaldiagnostische symptomen om beide aandoeningen te kunnen diagnosticeren. De mogelijkheid bestaat dat hierdoor een (prodromaal) psychotisch proces ten onrechte gediagnosticeerd wordt als ADHD. RCT's en meta-analyses daarover corrigeren dit deels

door de strengere in- en exclusiecriteria, maar door de overlap van symptomen blijft misdiagnose mogelijk. Naast een overlap in symptomen lijken ADHD en de ernst van de symptomen geassocieerd te zijn met een hoger risico op het krijgen van een psychose, of schizofrenie, onafhankelijk van het gebruik van ADHD-medicatie.²⁰ Deze belangrijke confounders bemoeilijken het onderzoek naar het risico op psychose omdat in veel studies, zoals de meeste cohortstudies, hiermee geen rekening wordt gehouden. In een cohortstudie toonden men aan dat methylfenidaat en dexamfetamine het risico op een psychose verhogen.¹⁴ Echter, deze auteurs concluderen dit op basis van een vergelijkende studie waarin deelnemers in de controlegroep niet noodzakelijk ADHD hadden. Ook in een studie van Amerikaanse zorgverzekeringsgegevens is het niet duidelijk of er gecorrigeerd is voor de ernst van de ADHD.²¹ Het zou dus kunnen dat ernstiger ADHD een vergroot risico geeft op het krijgen van ADHD-medicatie én psychose. Hierdoor zal het lijken dat het krijgen van ADHD-medicatie een grotere kans op psychose geeft, hoewel de eigenlijke etiologische factor de ernst van de ADHD is.

Overwegingen over de casus

Als we terugkijken op onze casus lijkt hier diagnostisch sprake te zijn van ofwel een 'kortdurende (reactieve) psychotische stoornis' ofwel een 'psychose door een middel of medicatie'. Stimulantia worden vaak misbruikt (5-35%) en intoxicatie met stimulantia kan een sympathicomimetisch syndroom veroorzaken, dat naast cardiovasculaire effecten ook een psychose kan veroorzaken.²² Aangezien onze patiënt een voorgeschiedenis van drugsgebruik had, was een drugsscreening aangewezen, wat hij weigerde. Hoewel recent drugsgebruik niet uitgesloten kon worden, was de kans op aanhoudend gebruik hiervan echter klein door opname op een gesloten afdeling. Onze patiënt gaf aan oxycodon volgens voorschrift (max. 4 per dag) te hebben ingenomen, maar een mogelijke psychose door een overdosis of ontwenning van oxycodon is niet uitgesloten.

Aangezien de etiologie van het toestandsbeeld onduidelijk was, en we rekening hielden met de mogelijkheid dat dexamfetamine hierin een rol speelde, verlaagden we bij opname de dosis dexamfetamine. Na 7 dagen werd de premorbide dosis (80 mg) weer herstart daar de wanen en hallucinaties verbeterden, maar de lichamelijke onrust en aandachtsmoeilijkheden aanhielden. Deze overlappende symptomen werden eerder aan de bekende ADHD dan aan de psychose toegeschreven. Ondersteuning hiervoor gaf onder andere een heteroanamnese van een familielid die deze symptomen bij patiënt herkende wanneer deze zijn ADHD-medicatie niet genomen had.

Patiënt kreeg wegens onvoldoende effect van methylfenidaat en lagere doses dexamfetamine een relatief hoge dosis die boven de Europese richtlijnen valt (5-60 mg).²³ Recent onderzoek toont aan dat, bij patiënten met ADHD, dexamfetamine een hogere incidentie geeft

van psychose dan methylfenidaat (*reporting* oddsratio (ROR): 1,94)²⁴ en dat de kans op opname voor psychose toeneemt bij hogere doses dexamfetamine (> 30 mg) (gecorrigeerde oddsratio (aOR): 5,28).²⁵ Een overweging bij deze casus is bijgevolg om de dosis dexamfetamine na een bewezen psychose te verlagen naar een minimaal effectieve dosis.

Een soortgelijke klinische *rechallengetest* (hoewel geen volledig staken van het medicijn) met dexamfetamine bij een psychose vonden wij niet in de literatuur terug. Dat er hierna geen verslechtering van het psychotisch toestandbeeld optrad, is geruststellend. Onze patiënt rapporteerde een verbetering van zijn lichamelijke onrust en afleidbaarheid na het opnieuw instellen van de premorbide dosis dexamfetamine.

CONCLUSIE

Onze casusbeschrijving vestigt de aandacht op een tamelijk zeldzame mogelijke complicatie bij het gebruik van stimulantia bij volwassenen met ADHD. Een psychotische episode bij het gebruik van stimulantia zou naar schatting in 0,1-1,2% van de gevallen voorkomen.^{10,13,16}

Methylfenidaat is het beste onderzocht en lijkt het risico op psychose niet significant te verhogen. Dit risico lijkt enigszins hoger met dexamfetamine dan met methylfenidaat.¹⁴ Het blijft onduidelijk of er een oorzakelijk verband is tussen het gebruik van stimulantia en psychose. Argumenten hiervoor zijn studies met een significant verhoogd relatief risico op psychose bij gebruik van stimulantia, en casusbeschrijvingen waarbij het stoppen van de stimulantia binnen enkele dagen tot resolutie van psychotische symptomen leidt.^{10,13,14}

Op dit moment is er onvoldoende bewijs om vanwege het risico op psychose de behandelrichtlijnen voor ADHD te wijzigen. Evenmin is er voldoende bewijs om de behandeling met stimulantia na het optreden van een psychose langdurig te staken. Het blijft echter belangrijk om bij de behandeling van ADHD waakzaam te blijven voor deze zeldzame, maar ernstige bijwerking.

LITERATUUR

- 1 Song P, Zha M, Yang Q, e.a. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2021; 11: 04009.
- 2 Shaw M, Hodgkins P, Caci H, e.a. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: Effects of treatment and non-treatment. *BMC Med* 2012; 10: 99.
- 3 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, e.a. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 727-38.
- 4 Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, e.a. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci* 2012; 32: 841-9.
- 5 Heal DJ, Smith SL, Gosden J, e.a. Amphetamine, past and present – A pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 479-96.
- 6 Tost H, Alam T, Meyer-Lindenberg A. Dopamine and psychosis: Theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 689-700.
- 7 Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 1-58.
- 8 Janowsky DS, Risch C. Amphetamine psychosis and psychotic symptoms. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 65: 73-7.
- 9 Krininger H, Hall CL, Groom MJ, e.a. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 107: 945-68.
- 10 Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, e.a. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020; 19: 214-32.
- 11 Storebø OJ, Storm MRO, Ribeiro JP, e.a. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 3: CD009885.
- 12 Ramstad E, Storebø OJ, Gerner T, e.a. Hallucinations and other psychotic symptoms in response to methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol* 2018; 6: 52-71.
- 13 Gallagher KE, Funaro MC, Woods SW. Prescription stimulants and the risk of psychosis: a systematic review of observational studies. *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42: 308-14.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Stijn Roorda, arts in opleiding tot specialist, afd. Psychiatrie, KU Leuven.

Miranda Nuijten, psychiater, Team Jongvolwassenen Ambulant, GGZ Westelijk Noord-Brabant.

Philip Michielsen, psychiater en A-opleider, GGZ Westelijk Noord-Brabant.

Pascal Sienaert, psychiater, Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, Opnamedienst voor depressie en bipolaire stoornissen en hoogleraar Psychiatrie, KU Leuven.

Correspondentie

Stijn Roorda (stijnroorda@hotmail.com).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-5-2025.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(6):349-353