

Door methylfenidaat geïnduceerde leverschade

L. Allary, T. Santy, H. Tandt

Door geneesmiddelen geïnduceerde leverschade (*drug-induced liver injury*; DILI), leverschade die veroorzaakt wordt door geneesmiddelen, is verantwoordelijk voor circa 15% van alle gevallen van leverfalen. Psychofarmaca hebben een belangrijk aandeel in deze groep geneesmiddelen. Het klinisch beeld kan variëren van een asymptomatische lichte verhoging van leverenzymen tot ernstige hepatitis. Wij bespreken de casus van een 22-jarige patiënt die zich meldde met asymptomatische leverschade tijdens een vervolgspraak op een psychiatrische polikliniek, een week na het starten van behandeling met methylfenidaat. Literatuuronderzoek toont aan dat deze zeldzame bijwerking veroorzaakt wordt door een idiosyncratisch dosisonafhankelijk ziektemechanisme waarbij de metabolisatie van methylfenidaat een belangrijke rol speelt. Bloedafnames bij de start van behandeling worden aanbevolen voor vroegtijdige detectie, in het bijzonder bij risicopatiënten.

Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) is één van de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen die in de kindertijd ontstaat en bij 1 op 3 patiënten persisteert tot in de volwassenheid.¹ De prevalentie van ADHD op volwassen leeftijd wordt in Europa geschat op 2,8-4,2%.¹

Geneesmiddelengeïnduceerde leverschade, ook wel bekend als *drug-induced liver injury* (DILI), wordt gedefinieerd als leverschade die wordt veroorzaakt door geneesmiddelen, kruiden of andere chemische stoffen.² Aangezien DILI een uitsluitingsdiagnose is, wordt een uitgebreide differentiaaldiagnostiek aanbevolen, inclusief virale en auto-immune hepatitis, levercirrose en erfelijke hepatologische aandoeningen. De belangrijkste diagnostische stappen omvatten serologisch bloedonderzoek met afwijkingen in leverwaarden (alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaat-aminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) en alkalische fosfatase (AF)), echografie van de lever en MRI van de galwegen.

DILI heeft een variërende klinische presentatie van asymptomatisch beloop tot symptomen zoals nausea, pruritus, icterus en vermoeidheid.² De geschatte wereldwijde incidentie van DILI bedraagt 0,02% in de algemene bevolking, maar dit ziektebeeld is wel verantwoordelijk voor 15% van de gevallen van acuut leverfalen in de Verenigde Staten en Europa.^{2,3} Psychofarmaca worden frequent in verband gebracht met een risico op DILI waarbij de incidentie bij antidepressiva wordt geschat op 0,08% en bij antipsychotica op 1,1%.⁴ Licht verhoogde leverwaarden worden ook gemeld bij 5-50% van de patiënten die anti-epileptica als stemmingsstabilisatoren gebruiken, zoals

carbamazepine en valproïnezuur.⁵ Psychostimulantia ter behandeling van ADHD zijn hierin geen uitzondering. Methylfenidaat wordt als oorzakelijke factor beschouwd in 0,01-0,05% van alle gevallen van DILI.^{5,6}

In deze casusbespreking onderzoeken wij de onderliggende mechanismen van het optreden van DILI na het opstarten van methylfenidaat. Op basis van relevante literatuur proberen we aanbevelingen te geven voor de detectie van DILI bij behandeling met methylfenidaat.

CASUSBESCHRIJVING

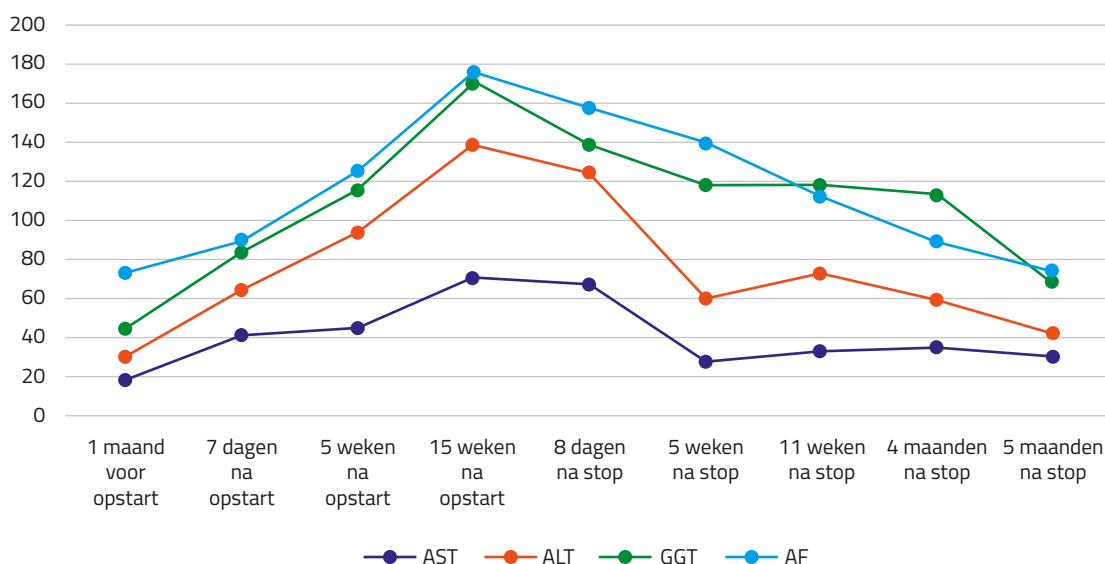
Patiënt A, een 22-jarige man, meldde zich op de polikliniek psychiatrie met de volgende symptomen: verminderde volgehouden aandacht, moeite met het opvolgen van instructies, vaak waardevolle spullen verliezen, moeite met anticiperen, verhoogde afleidbaarheid, verminderd kortetermijngeheugen, een verhoogd energieniveau, prikkelbaarheid en verminderde impulscontrole met woede-uitbarstingen tot gevolg. De diagnose van ADHD van het gecombineerde type werd gesteld op basis van een ontwikkelingsanamnese, neuropsychologisch onderzoek en het *Diagnostisch Interview voor ADHD bij Volwassenen* (DIVA 2,0). De persoonlijke psychiatrische voorgeschiedenis was blanco. Op het moment van aanmelding op de polikliniek was er geen sprake van middelengebruik.

In de familiale psychiatrische voorgeschiedenis meldde patiënt een depressieve episode bij zijn moeder. Bij aanmelding werd azathioprine 100 mg eenmaal daags al voorgeschreven door de gastro-enteroloog wegens colitis ulcerosa. Ter opvolging van deze inflammatoire

Tabel 1. Tijdsverloop van de waarden van de leverenzymen

Tijdstip	ASAT (U/l) (normaal: 13-40 U/l)	ALAT (U/l) (normaal: 7-40 U/l)	GGT (U/l) (normaal: < 73 U/l)	AF (U/l) (normaal: 46-116 U/l)
1 maand voor de start	18	30	44	73
7 dagen na starten	41	64	83	89
5 weken na starten	45	94	115	125
15 weken na starten	70	138	171	176
8 dagen na stoppen	67	124	139	157
5 weken na stoppen	28	60	118	139
11 weken na stoppen	33	73	118	112
4 maanden na stoppen	35	59	113	89
5 maanden na stoppen	30	42	68	74

Figuur 1. Grafiek van het verloop van de waarden van de leverenzymen



darmziekte verrichtte de gastro-enteroloog maandelijks bloedafnames en driemaandelijks coloscopieën. Patiënt had nooit eerder medicatie gebruikt voor behandeling van ADHD. Methylfenidaat met verlengde afgifte 20 mg werd gestart tijdens de tweede consultatie na het uitsluiten van formele contra-indicaties en bij een normale waarde van de bloeddruk en hartfrequentie. Na het starten van methylfenidaat merkte patiënt een klinisch positief effect op, met een toegenomen concentratie, verminderde afleidbaarheid, verbeterde planning, geen verlies van bezittingen en verminderde prikkelbaarheid. Bij navraag meldde hij geen bijwerkingen en ook het gewicht, de bloeddruk en de hartfrequentie bleven tijdens de opvolging binnen de normale grenzen. Zeven dagen na de start van de behandeling werden er afwijkende leverenzymenwaarden ontdekt terwijl deze voor aanvang nog normaal waren (zie **tabel 1**).

Verloop van de casus

De stijging van de leverenzymenwaarden werd toevallig vastgesteld in het kader van een maandelijks bloedonderzoek ter opvolging van colitis ulcerosa. De patiënt meldde op geen enkel moment klinische symptomen. In de daaropvolgende maanden werd een verdere stijging van de leverenzymenwaarden waargenomen, waarna in overleg met de gastro-enteroloog werd besloten om methylfenidaat te stoppen, drie maanden na initiatie. Na het stoppen van de medicatie normaliseerden de leverenzymenwaarden (zie **tabel 1** en **figuur 1**).

Differentiaaldiagnose

Aan de hand van aanvullende onderzoeken werden verschillende oorzaken van leverschade uitgesloten. Virale hepatitis (hepatitis A/B/C/E, herpes zoster en mononucleosis infectiosa) werd uitgesloten op basis van

een normale virale serologische uitslag. Auto-immune hepatitis werd onwaarschijnlijk geacht gezien een normaal totaal immunoglobuline G, afwezigheid van anti-leverniermicrosoomantilichamen en anti-mitochondriale antilichamen tegen glad spierweefsel. Coeliakie, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie en de ziekte van Wilson werden eveneens uitgesloten op basis van een normaal bloedonderzoek. Beeldvorming (abdominale echografie en MR-cholangiografie) toonde geen aanwijzingen voor levercirrose of primaire scleroserende cholangitis. Daarnaast werd DILI als gevolg van methylprednisolon uitgesloten aangezien er geen normalisatie van de leverenzymenwaarden optrad na het staken van corticosteroiden.

Tijdens de behandeling met methylfenidaat werden er twee immunomodulatoren geïnitieerd, namelijk vedolizumab en filgotinib. Voor geen van beide geneesmiddelen worden volgens de geregistreerde samenvatting van de productkenmerken (SKP) afwijkende leverenzymenwaarden of hepatotoxiciteit als bekende bijwerking vermeld. Op basis van alle onderzoeksresultaten, het temporele verband en de medicamenteuze voorgeschiedenis beschouwden we methylfenidaat als de meest waarschijnlijke oorzaak van de leverschade.

BESPREKING

Prevalentie en klinisch beeld van leverschade door methylfenidaat

Tot op heden zijn wereldwijd slechts enkele tientallen gevallen van leverschade bij therapeutische doseringen van methylfenidaat beschreven, waarbij het in de meeste gevallen een lichte, asymptomatische en reversibele verhoging van leverenzymen betrof, zoals in deze casus.⁶⁻¹⁰ In een grootschalige Duitse studie werden over een periode van 10 jaar 60 meldingen van leverschade gerapporteerd, waarvan slechts in 20 gevallen een causaal verband met methylfenidaat kon worden vastgesteld.⁶ In België werden in 2022 alleen al 5.652.316 individuele dagdosissen methylfenidaat voorgeschreven aan kinderen en adolescenten, terwijl er geen exacte cijfers beschikbaar zijn voor volwassenen.¹¹ Gezien het hoge voorschrijfvolume en het beperkt aantal gerapporteerde gevallen wordt aangenomen dat het risico op leverschade door methylfenidaat zeer laag is.⁶ Er zijn echter ook zeldzame gevallen van klinisch significante leverschade zoals bij intraveneus gebruik bij verslavingsproblematiek of bij patiënten met een bestaande leveraandoening, waaronder chronische hepatitis C.^{7,12} In één casusbeschrijving rapporteerde men zelfs een fulminante hepatitis waarbij levertransplantatie nodig was.⁸ Hoewel acuut leverfalen bij methylfenidaatbehandeling uiterst zeldzaam is, blijft vroege detectie van DILI essentieel. Indien het geneesmiddel niet tijdig wordt stopgezet, leidt dit in ongeveer 75% van de idiosyncratische DILI-reacties tot ernstig leverfalen waarbij transplantatie nodig is of met overlijden als gevolg.⁸

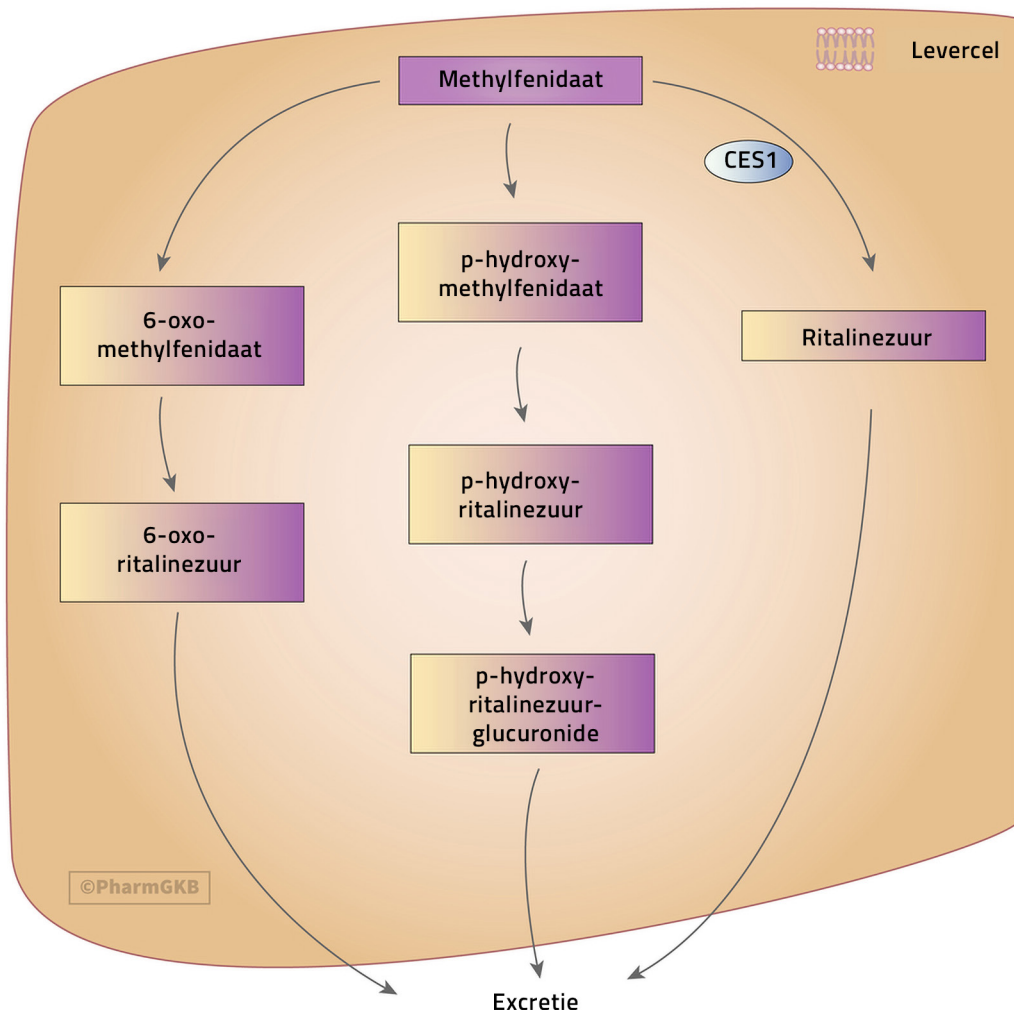
Mechanisme van leverschade bij DILI

DILI wordt onderverdeeld in 2 categorieën, namelijk *intrinsieke* en *idiosyncratische* leverschade. Ze verschillen wat betreft de dosis-responsrelatie, voorspelbaarheid, frequentie en onderliggende werkingsmechanismen. Intrinsieke DILI is relatief zeldzaam en wordt gekenmerkt door een kortere latentieperiode. Dit mechanisme is doorgaans voorspelbaar en dosisafhankelijk.¹³ Het is aangetoond dat zowel genetische predispositie als omgevingsfactoren de schadelijke effecten van hepatotoxische stoffen mede bepalen.¹³ Typische voorbeelden van geneesmiddelen die intrinsieke leverschade veroorzaken, zijn onder meer acetylsalicylzuur en paracetamol. Idiosyncratische DILI daarentegen heeft een onvoorspelbaar werkingsmechanisme dat onafhankelijk van de toegediende dosis optreedt. Ze heeft een wisselende, maar vaak lange latentieperiode.¹³ De klinische presentatie varieert van asymptomatische leverenzymverhogingen tot ernstige manifestaties zoals icterus, hepatische encefalopathie en acuut leverfalen.^{3,6,8,13} Het schadelijk effect wordt vooral bepaald door gastheerafhankelijke factoren zoals immuunreacties of persoonlijke gevoeligheid. Hepatocellulaire schade wordt gedefinieerd als een ALAT-waarde van meer dan 3 maal de bovengrens van de referentiewaarde.¹³ Histopathologisch kunnen beide types van DILI zich presenteren met een hepatocellulair, cholestatisch of gemengd patroon.^{2,13} Deze berust op een multifactorieel mechanisme waarbij zowel metabole als immuungemedieerde processen een rol spelen. Er zijn gemeenschappelijke processen die in beide types bijdragen tot leverschade zoals mitochondriale disfunctie, oxidatieve stress en verstoring van het galzuurtransport.³ Bij een intrinsieke DILI is er de blootstelling aan het geneesmiddel en zijn metabolieten, waarbij de toxische drempel bepaald wordt door de dosis en de levermetabolisatie. Daarnaast speelt bij een idiosyncratisch mechanisme de immuunrespons een essentiële rol: beschadigde hepatocyten activeren aangeboren en adaptieve immuunreacties, wat leidt tot weefselontsteking. Deze immuungeïnduceerde stress veroorzaakt uiteindelijk apoptose van de hepatocyten.³ De balans tussen ontsteking en weefselherstel bepaalt de omvang van de weefselschade en de klinische uitkomst. Risicofactoren voor DILI zijn onder meer inflammatoire darmaandoeningen, een voorgeschiedenis van leverlijden, verstoring van de mucosale barrière, middelenmisbruik en interactie met andere hepatotoxische medicatie. Ontstekingsziekten veroorzaken doorgaans niet op zichzelf DILI, maar veranderen het metabolisme, verhogen de oxidatieve stress en verstoren de darmbarrière.¹⁴ Ten gevolge hiervan is de kans groter dat geneesmiddelen met een hepatotoxisch potentieel klinisch significante DILI of ernstigere gevolgen veroorzaken.^{14,15}

DILI ten gevolge van methylfenidaat

In preklinische studies wordt leverschade doorgaans pas vastgesteld bij hoge blootstellingsniveaus aan geneesmiddelen.^{3,7} Dierexperimenteel onderzoek bij muizen

Figuur 2. Metabolisme van methylfenidaat in de lever²⁰



toont aan dat een eenmalige dosis van 75 tot 100 mg/kg methylfenidaathydrochloride hepatotoxiciteit veroorzaakt.¹⁶ Ter vergelijking: bij behandeling van ADHD wordt momenteel een maximale dagdosis van 2 mg/kg voor kortwerkend methylfenidaat aanbevolen.¹⁷ De piek in leverenzymenwaarden in serum treedt gemiddeld 16 uur na toediening op, terwijl histopathologische tekenen van schade pas na 24 tot 48 uur zichtbaar zijn.^{5,7,16} De relatie tussen dosis en hepatotoxiciteit is echter onvoorspelbaar en niet lineair. Dit gebrek aan dosisafhankelijke progressie van leverschade kan deels verklaard worden door de metabolisatie en farmacokinetiek van methylfenidaat.¹⁶

Bij volwassenen bedraagt de halfwaardetijd 3,5 uur.¹⁸ Rilatine MR, zoals toegediend in deze casus, is een formulering met verlengde afgifte en heeft een farmacokinetisch profiel dat twee pieken vertoont.¹⁸ Het werd ontwikkeld met het sferoïdale orale geneesmiddel-absorptiesysteem: 50% van de korrels zorgt voor een directe afgifte met een eerste piek na 2 uur, terwijl de resterende 50% van de korrels enterisch gecoat is, wat resulteert in een tweede piek 4 uur na inname.¹⁸

Methylfenidaat ondergaat uitgebreide presystemische levermetabolisatie na orale toediening.^{18,19} In de lever wordt het via het enzym carboxylesterase CES1A1 gehydrolyseerd tot de inactieve metaboliet ritalinezuur. Tussen 60 en 80% van de toegediende dosis wordt in deze vorm uitgescheiden in de urine. Daarnaast worden via microsomale oxidatie en aromatische hydroxylering ook 2 inactieve metabolieten gevormd (zie **figuur 2**). CES1A1 is echter het belangrijkste enzym en is verantwoordelijk voor het stereoselectieve *first-pass*metabolisme van methylfenidaat.¹⁸⁻²⁰

In deze casus beïnvloedt de darm-leveras de activiteit van CES1A1. Bij inflammatoire darmziekten leidt een verhoogde intestinale permeabiliteit tot toegenomen hepatische blootstelling aan endotoxines, wat een adaptieve immuunrespons induceert.²¹ Activatie van pro-inflammatoire cytokinen veroorzaakt oxidatieve stress in de lever en draagt bij aan de hepatocellulaire schade. Psychostimulantia remmen bovendien het weefselherstel.^{3,21} Daarnaast onderdrukken deze cytokinen de expressie van CES1A1, wat resulteert in een verminderde afbraak van methylfenidaat.²² Het is dan ook aannemelijk dat colitis ulcerosa en een verhoogde

blootstelling aan methylfenidaat in deze casus synergetisch bijdragen aan het ontstaan van leverschade.³

Op basis van het literatuuronderzoek wordt aangenomen dat DILI door methylfenidaat een idiosyncratisch mechanisme volgt en dus onafhankelijk van dosis optreedt.^{3,6,9} Dit impliceert dat leverschade slechts optreedt bij een kleine subgroep van patiënten die therapeutisch worden behandeld, waarbij individuele risicofactoren een belangrijke rol spelen. Hierdoor is de kans op detectie van dergelijke gevallen in klinische onderzoeken bijzonder laag. In premarketingstudies werd methylfenidaat dan ook niet geassocieerd met hepatotoxiciteit. De eerste meldingen hiervan verschenen pas nadat het op de markt gebracht was.^{7,10}

Adviezen voor de praktijk

Over het algemeen wordt methylfenidaat dus goed getolereerd. Hoewel het risico op DILI zeer laag is, wordt er toch gepleit voor bloedafnames ter bepaling van de leverenzymen als aanvulling op de huidige opvolging van bijwerkingen. Aangezien DILI vaak asymptomatisch verloopt, is een bloedafname een laagdrempelige, maar essentiële methode voor vroegdetectie. Er wordt geadviseerd voor het starten van methylfenidaat bloed af te nemen als nulmeting. Na starten van methylfenidaat wordt binnen 2-4 weken een nieuwe bepaling van de leverenzymen aangeraden. Bij patiënten met risicofactoren wordt verdere monitoring door maandelijkse bloedafnames aangeraden.^{6,23}

Staken van methylfenidaat is noodzakelijk zodra ALAT 3 x de normaalwaarde of hoger bedraagt, AF 2 x de normaalwaarde of hoger bedraagt of de verhouding tussen ALAT en AF meer dan 2 x de normaalwaarde bedraagt.²⁴ Een rechallenge met hetzelfde product, hetzelfde type methylfenidaat van een ander merk of een ander type methylfenidaat wordt afgeraden aangezien men aanneemt dat bij de meeste idiosyncratische DILI de schade wordt veroorzaakt door de molecule van het geneesmiddel en de effecten daarvan op het immuunsysteem, niet door de hulpstoffen van het merk.^{24,25}

CONCLUSIE

DILI bij methylfenidaat is een zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerking. Detectie wordt bemoeilijkt door het onvoorspelbare, idiosyncratische ziektemechanisme en het brede klinische spectrum, variërend van lichte verhoging van leverenzymen met spontaan herstel tot fulminante hepatitis waarbij levertransplantatie noodzakelijk is. Gelet op de hoge prevalentie van ADHD en het gebruik van methylfenidaat als eerstelijnsbehandeling, is waakzaamheid aangewezen.

Hoewel het risico zeer laag is, pleiten we voor een regelmatige monitoring van leverenzymen na het starten van methylfenidaat, als aanvulling op de standaardopvolging van bijwerkingen, hartfrequentie, bloeddruk en gewicht. In aanwezigheid van risicofactoren zijn maandelijkse leverfunctietests sterk aanbevolen om ernstige leverschade tijdig te voorkomen.

Een beperking van onze casusbeschrijving is de generaliseerbaarheid naar de algemene populatie. Het literatuuronderzoek is gebaseerd op de algemene informatie over DILI, andere casusbeschrijvingen en kleinschalige onderzoekspopulaties. Eveneens is er nog weinig bekend over deze zeldzame bijwerking en ontbreken er richtlijnen over het voorkomen van DILI ten gevolge van methylfenidaat.

LITERATUUR

- 1 Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, e.a. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry 2019; 56: 14-34.
- 2 Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. Clin Mol Hepatol 2012; 18: 249-57.
- 3 Chen M, Suzuki A, Borlak J, e.a. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. J Hepatol 2015; 63: 503-14.
- 4 Todorović Vukotić N, Đorđević J, Pejić S, e.a. Antidepressants- and antipsychotics-induced hepatotoxicity. Arch Toxicol 2021; 95: 767-89.
- 5 Larrey D, Ripault M-P. Chapter 25 – Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drugs of abuse. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, red. Drug-induced liver disease (3de ed.). Boston: Academic Press; 2013. p. 443-62.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Lisa Allary, arts in opleiding tot psychiater, Universiteit Gent.

Thomas Santy, psychiater, AZ Sint-Lucas, Brugge.

Hannelore Tandt, psychiater, Centrum voor angst-, dwang en stemmingsstoornissen, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent.

Correspondentie

Lisa Allary (lisa.allary@ugent.be).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-5-2026.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2026;68(08):463-467