

# Niet het feit maar het tijdstip verbaast

D. Oliveira-van Norel, student, Vakgroep Farmaco-epidemiologie en Sociale Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen  
 M.H. Monster-Simons, apotheker, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch  
 A.C. van Grootheest, arts, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

*Methylfenidaat heeft een mild bijwerkingenprofiel. Voor het eerst is nu het fenomeen van Raynaud gemeld als bijwerking van methylfenidaat. Verrassend is dat niet, want vasoconstrictie is op grond van de farmacologische eigenschappen te verwachten.*

**M**ethylfenidaat (Ritalin<sup>®</sup>) wordt al meer dan dertig jaar voor de behandeling van ADHD gebruikt. ADHD staat voor *attention deficit hyperactivity disorder*. Deze term is afkomstig uit de DSM-IV, het diagnostische classificatiesysteem van de Amerikaanse psychiatrische vereniging, waarin psychiatrische ziektebeelden en de bijbehorende diagnostische criteria worden beschreven [1]. De belangrijkste kernsymptomen van ADHD zijn: concentratieproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit [1, 2]. Volgens de criteria uit de DSM-IV moet het kind minstens zes symptomen van aandachtstekort én minstens zes symptomen van hyperactiviteit/impulsiviteit vertonen om de diagnose ADHD te kunnen stellen [1, 3].

De behandeling van ADHD bestaat meestal uit een combinatie van gedragstherapie en medicamenteuze therapie. In Nederland is alleen methylfenidaat voor deze indicatie geregistreerd. De indicatie in de officiële registratietekst luidt: "sommige gevallen van hyperkinetisch syndroom bij kinderen (...) in combinatie met psychotherapeutische en/of pedagogische maatregelen [4]. De werkzaamheid van methylfenidaat is aangetoond in een groot aantal placebogecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken [5].

## Werking

Methylfenidaat is een centraal stimulerend middel dat qua structuur en farmacologische werking verwant is aan de amfetaminen en valt dan ook onder de Opiumwet. Net als de amfetaminen en efedrine is methylfenidaat een indirect werkend sympathicomimeticum. Het stimuleert de afgifte van dopamine en noradrenaline en remt de heropname. De verhoogde beschikbaarheid van noradrenaline in het lichaam zorgt voor een toename van sympathische effecten zoals verhoogde hartslag en bloeddruk, bronchodilatatie en

pupilverwijding. De stijging van de bloeddruk wordt veroorzaakt doordat noradrenaline aangrijpt op de postsynaptische  $\alpha_1$ - en  $\alpha_2$ -receptoren en zo perifere vasoconstrictie geeft.

Het is niet duidelijk waar de werkzaamheid van een stimulerend middel als methylfenidaat bij ADHD op berust, maar bij 70-80% van de kinderen heeft methylfenidaat een direct effect op het gedrag, waardoor hyperactiviteit vermindert en het concentratievermogen

## Ernstiger

*bijwerkingen worden wel in de literatuur gemeld maar zijn zeldzaam*

verbetert [3]. Verondersteld wordt dat bij lage doseringen de werking berust op een stimulatie van inhibitorische mechanismen. Wordt de therapeutische dosis overschreden dan werkt het middel wel activerend [3].

## Bijwerkingen

Methylfenidaat heeft een mild bijwerkingenprofiel. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: nervositeit, buikpijn, slapeloosheid en verminderde eetlust. Ook kan er afhankelijkheid optreden. Ernstiger bijwerkingen worden wel in de literatuur gemeld maar zijn zeldzaam [4].

## Casus

Een 13-jarig meisje, bekend met hyperactiviteit en concentratieproblemen, consulteerde een chirurg vanwege regelmatig terugkerende blauwe handen. De klachten werden geduid als het Raynaud-fenomeen. Het meisje gebruikte al 2,5 jaar methylfenidaat (tweemaal daags 15 mg) en had sindsdien incidenteel last van blauwe handen na blootstelling aan kou en tijdens het zwemmen. Er was geen sprake van co-morbiditeit en ook gebruikte ze geen andere medicatie. De chirurg heeft de patiënt doorverwezen naar de kinderarts, die de diagnose bevestigde en deze bijwerking van methylfenidaat bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb meldde. De behandeling is ondanks de klachten voorgezet, omdat de positieve effecten van de behandeling met methylfenidaat opwogen tegen de ernst van de bijwerking. →

## Kernpunten

- Perifere vasoconstrictie na gebruik van methylfenidaat werd zowel bij de WHO als bij Lareb gemeld.
- Het fenomeen van Raynaud ontstaat bij blootstelling aan kou, stress of emoties en bij sympathicomimetische stimulatie.
- Methylfenidaat stimuleert indirect de  $\alpha_2$ -receptor; dit zou het ontstaan van fenomeen van Raynaud kunnen verklaren.



Tabel 1

## OVERZICHT VAN DOOR LAREB ONTVANGEN MELDINGEN VAN PERIFERE DOORBLOEDINGSSTOORNISSEN IN RELATIE TOT HET GEBRUIK VAN METHYLFENIDAAT

Leeftijd	Geslacht	Latentietijd	Vermoedelijke bijwerking
8	m	onbekend	vasoconstrictie in handen en voeten
11	m	20 minuten	perifere koudheid, paraesthesiën
30	m	9 dagen	sterke perifere vasoconstrictie met koude acra
13	v		fenomeen van Raynaud
11	m	na inname	koude handen

### Vergelijkbare gevallen

Er is gekeken in de databank van Lareb en de WHO of hier vergelijkbare meldingen te vinden waren. De databank van het WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring bevatte eind 2002 in totaal 2593 meldingen van mogelijke bijwerkingen geassocieerd met methylfenidaat. Het fenomeen van Raynaud werd niet gemeld als mogelijke bijwerking, maar de databank bevat wel 21 meldingen van perifere ischemie. Met een reporting-odds-ratio van 4,9 is deze combinatie vaker aanwezig dan verwacht mag worden. In de Lareb-databank waren op dat moment 52 meldingen van mogelijke bijwerkingen van methylfenidaat geregistreerd. Genoemde casus was de enige melding met het fenomeen van Raynaud als bijwerking. Wel werd perifere vasoconstrictie nog vier keer gemeld in combinatie met methylfenidaat, waarvan drie keer bij kinderen. In tabel 1 wordt een overzicht van deze meldingen gegeven.

In Medline is gezocht naar publicaties die methylfenidaat of amfetaminen in verband konden brengen met het fenomeen van Raynaud, maar dit leverde geen relevante artikelen op.

### Fenomeen van Raynaud

Het fenomeen van Raynaud is een aandoening waarbij in kleine perifere slagaders (arteriolen), gewoonlijk in de vingers en tenen, spasmen optreden waardoor de huid bleek wordt of rode tot blauwachtige vlekken vertoont. De spasmen komen snel opzetten, meestal bij blootstelling aan kou, maar ook stress of emoties kunnen vasospasmen veroorzaken [6, 7].

Is er geen aanwijsbare oorzaak voor het fenomeen van Raynaud, dan spreekt men over de primaire vorm. In de huisartspraktijk is bij het merendeel van de patiënten met het fenomeen van Raynaud de oorzaak onbekend. De primaire vorm treedt meestal voor het eerst op tussen het twintigste en veertigste levensjaar. Als er wel een onderliggende oorzaak voor de aandoening is, spreekt men over de secundaire vorm. De secundaire vorm treedt meestal pas na het veertigste levensjaar op. Als onderliggende aandoening worden genoemd: sclerodermie, systemische lupus of reumatoïde artritis. De ziekte verloopt vaak ernstiger; uiteindelijk kan deze vorm zelfs leiden tot necrose van de extremiteiten [7].

De *prevalentie* van het fenomeen van Raynaud wordt geschat op 1 tot 3% van de bevolking. De mate van vóórkomen hangt echter sterk af van de gehanteerde definities; in onderzoeken met ruimere definities worden zelfs percentages van 20-30% van de bevolking genoemd [8].

De *diagnose* fenomeen van Raynaud wordt gesteld op grond van lichamelijk onderzoek en de anamnese. Het klassieke beeld bestaat uit een tri- of bifasische verkleuring van de vingers of tenen. Eerst vinden er perifere arteriële spasmen plaats (witte fase) gevolgd door deoxygenatie van het bloed in gedilateerde capillairen (blauwe fase) en een rode kleur bij het weer opwarmen van de handen. De blauwe fase ziet men alleen bij een ernstig verloop en is dus niet essentieel voor de diagnose. Omdat de spasmen gewoonlijk alleen onder specifieke omstandigheden ontstaan (met name bij blootstelling aan kou, stress of emoties) is de arts meestal niet aanwezig op het moment van de aanval en wordt de diagnose gesteld op grond van de beschrijving

---

*Het mechanisme voor het  
primaire fenomeen van Raynaud  
is onbekend, maar houdt waarschijnlijk  
verband met autoregulatie van de haarvaten*

---

van de patiënt. Bij de anamnese dient gevraagd te worden naar beroep, medicatie, roken en het voorkomen van de ziekte in de familie. Verder wordt er onderzoek verricht om geassocieerde aandoeningen, zoals sclerodermie en reumatoïde artritis, uit te sluiten [7].

Er is een aantal *risicofactoren* vastgesteld voor de primaire vorm van het fenomeen van Raynaud. Dit zijn het vrouwelijk geslacht (de ziekte komt tienmaal zoveel voor bij vrouwen), familiair voorkomen en het wonen in een koud klimaat [7].

Het *mechanisme* voor het ontstaan van de primaire vorm van het fenomeen van Raynaud is onbekend, maar er is waarschijnlijk een defect in de autoregulatie van de haarvaten. Dit kan een combinatie zijn van een te grote afgifte van vasoconstrictieve stoffen, een te sterke respons op vasoconstrictieve stoffen of een verminderde respons op vasodilerende stoffen.

Vasoconstrictie van de perifere vaten wordt gemedieerd door  $\alpha_1$ - en  $\alpha_2$ -receptoren. Bij het Raynaud-fenomeen zijn vooral de postsynaptische  $\alpha_2$ -receptoren in de kleine arteriën, arteriolen en de subcutane vasculatuur van belang. De door koude geïnduceerde vasoconstrictie (thermoregulatiefunctie, behoud van lichaamswarmte) wordt door de postsynaptische  $\alpha_2$ -receptoren gemedieerd en niet door de  $\alpha_1$ -receptoren [7]. Patiënten met het fenomeen van Raynaud vertonen een overdreven sterke vasoconstrictie na stimulatie van de  $\alpha_2$ -receptor, door kou en door  $\alpha_2$ -agonisten of een combinatie van beide.

Methylfenidaat verhoogt de concentratie noradrenaline en kan zo, indirect, perifere vasoconstrictie veroorzaken, via zowel  $\alpha_1$ - als  $\alpha_2$ -receptoren. Stimulatie

van deze  $\alpha_2$ -receptor kan de hypothetische relatie tussen het fenomeen van Raynaud en methylfenidaat verklaren.

### Beschouwing

Het fenomeen van Raynaud is geen bekende bijwerking bij het gebruik van methylfenidaat. Toch is deze bijwerking wel te verwachten op grond van het sympaticometisch effect van methylfenidaat, methylfenidaat verhoogt immers de concentratie noradrenaline. In de registratietekst van Ritalin wordt wel een aantal andere sympaticomimetische, cardiovasculaire bijwerkingen genoemd: tachycardie, palpitatie, aritmie en verandering in bloeddruk. Perifere vasoconstrictie wordt hier echter niet beschreven. Bij gebruik van andere amfetamines wordt vasoconstrictie wel als mogelijke bijwerking genoemd. Bij personen die daarvoor gevoelig zijn, kan dit het fenomeen van Raynaud uitlokken. Bij deze patiënten is immers een sterke  $\alpha_2$ -gemedieerde vasoconstrictie in de perifere bloedvaten te zien.

In deze casus is een verband tussen het gebruik van methylfenidaat en het optreden van het fenomeen van Raynaud waarschijnlijk. Het feit dat de klachten optreden ondanks de jeugdige leeftijd, doet vermoeden dat er naast blootstelling aan kou nog andere factoren een rol spelen. Het gebruik van methylfenidaat, dat op grond van zijn farmacologische eigenschappen, mogelijk

tussen de 0 en 19 jaar dat methylfenidaat en andere amfetamine-achtigen voorgeschreven krijgt, was 0,74% in 1999 [9]. Ten slotte komt ADHD vier keer zo vaak voor bij jongens als bij meisjes, terwijl de primaire vorm van het fenomeen van Raynaud tienmaal zo vaak voorkomt bij vrouwen.

### Conclusie

De beschreven casus is de eerste melding van het fenomeen van Raynaud als vermoede bijwerking van methylfenidaat. Aandacht voor deze bijwerking is gewenst, omdat het gebruik van methylfenidaat toeneemt, ook bij hogere leeftijdsgroepen [10] ●

### LITERATUUR

- 1 Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
- 2 Gunning WB. Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:854-8.
- 3 Farmacotherapie bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit bij kinderen. Geneesmiddelenbulletin 1996;16:20.
- 4 Productinformatie Ritalin®. CBG, www.cbg-meb.nl. 1998 aug 11. Geraadpleegd op 2003 mrt 24.
- 5 Hugtenburg JG. Psychofarmaca bij kinderen: een aanpak, naast andere. Pharm Weekbl. 2002;137:839-42.
- 6 Smilde TJ, Wollersheim H. Therapeutische (on)mogelijkheden bij het fenomeen van Raynaud. Ned Tijdschr Geneesk. 1996;140:352-7.
- 7 Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet 2001;357:2042-8.
- 8 Bartelink ML, Wollersheim H, De Van LE, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon. Neth J Med. 1992;41:149-52.
- 9 Schirm E, Tobi H, Zito JM, et al. Psychotropic medication in children: a study from the Netherlands. Pediatrics. 2001;108:E25.
- 10 Faber A, Hugtenburg J, Schirm E, et al. Methylfenidaat rukt onstuitbaar op. Gebruik door Nederlandse kinderen en ervaringen van ouders. Pharm Weekbl. 2003;138:374-8.

### De vraag is waarom

*Raynaud-achtige klachten niet vaker worden gezien bij methylfenidaatgebruikers*

vasoconstrictie veroorzaakt, is in dit geval waarschijnlijk de uitlokkende factor.

De vraag is waarom Raynaud-achtige klachten niet vaker worden gezien bij gebruikers van methylfenidaat. Vasoconstrictie is immers op grond van de farmacologische eigenschappen te verwachten.

Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het Raynaud-fenomeen meestal gezien wordt tussen het twintigste en het veertigste levensjaar; bij kinderen wordt deze diagnose wellicht onvoldoende overwogen. Ook is het zo dat methylfenidaat slechts bij een beperkte groep kinderen gebruikt wordt. Het aantal kinderen

*Correspondentie kan worden gericht aan  
mevr. drs. M.H. Monster-Simons, Nederlands Bijwerkingen  
Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's Hertogenbosch.*



### CELECOXIB VEROORZAAKT MINDER DARMSCHADE

Klassieke NSAID's veroorzaken zelfs in combinatie met maagzuurremmers negen keer zo veel beschadigingen aan de dunne darm als de COX-2-remmer celecoxib. Dit blijkt volgens een persbericht van fabrikant Pfizer op 29 maart 2004 uit een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij 339 gezonde proefpersonen. De deelnemers kregen gedurende twee weken óf tweemaal daags 200 mg celecoxib, óf tweemaal daags 500 mg naproxen en dagelijks 20 mg omeprazol, óf

placebo. Beschadigingen aan de dunne darm werden onderzocht met capsule-endoscopie. Hierbij slikt de patiënt een capsule die een kleine camera bevat. De camera zendt videobeelden uit, waarmee artsen de darm kunnen bekijken. Naproxen bleek bij gezonde vrijwilligers de darm vaker te beschadigen, ook bij gelijktijdig gebruik van een maagzuurremmer. Bij patiënten die langer NSAID's gebruiken is het risico op beschadigingen waarschijnlijk nog groter. Het persbericht van



de fabrikant concludeert dat celecoxib relatief veilig is en minder beschadigingen veroorzaakt in de dunne darm.