

Nancy Broos,  
Roald Gerritsen,  
Eugène van Puijenbroek

Mw. N. Broos MSc, apotheker,  
Nederlands Bijwerkingen Centrum  
Lareb, 's-Hertogenbosch

Drs. R. Gerritsen, arts, Nederlands  
Bijwerkingen Centrum Lareb,  
's-Hertogenbosch

Dr. E.P. van Puijenbroek, huisarts,  
Nederlands Bijwerkingen Centrum  
Lareb, 's-Hertogenbosch

## Dankbetuiging

De auteurs bedanken de nationale farmacovigilantiecentra die gegevens hebben aangeleverd. De meningen en conclusies in dit artikel zijn echter niet noodzakelijkerwijs die van deze centra of van de WHO.

## Wat wisten we?

Atomoxetine is effectief bij de behandeling van ADHD bij kinderen. Er wordt gedacht dat gebruik van dit geneesmiddel, in tegenstelling tot het gebruik van stimulantia, niet kan leiden tot een (verergering van een) ticstoornis.

## Wat is er nieuw?

Atomoxetine kan mogelijk de drempel tot het manifesteren van een ticstoornis verlagen of een reeds bestaande ticstoornis verergeren. Dit effect lijkt dosisafhankelijk te zijn.

## Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Wanneer kinderen met ADHD zich presenteren met tics, kan het gebruik van atomoxetine mogelijk een rol spelen.

# Tics tijdens het gebruik van atomoxetine, symptoom of bijwerking?

## Samenvatting

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving een melding van een zesjarige jongen die twee weken na start van atomoxetine (Strattera) last kreeg van oogknipper-, snuif- en snurktics. In de bijwerkingendatabank van Lareb werden nog zes patiënten gevonden waarbij atomoxetine geassocieerd werd met het optreden of verergeren van tics. Een literatuurstudie leverde, naast een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie naar atomoxetine en tics bij patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette van de fabrikant van atomoxetine, vijf casereports betreffende negen patiënten op. Tics kunnen ook samenhangen met de ADHD zelf; 7-10% van de patiënten met ADHD ontwikkelt een ticstoornis in de eerste twee jaar na diagnose. Deze vermoede bijwerking kan echter mogelijk farmacologisch verklaard worden door het remmen van de presynaptische norepinefrinetransporter door atomoxetine in het subcorticale gebied van de hersenen. Er lijkt sprake te zijn van een dosisafhankelijk effect.

## Inleiding

Atomoxetine (Strattera) is geregistreerd voor de behandeling van aandachts-tekortstoornis met hyperactiviteit (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) bij kinderen van zes jaar en ouder.<sup>1</sup> Het geneesmiddel werd in 2002

in de vs geregistreerd en is sinds december 2004 ook beschikbaar op de Nederlandse markt. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, buikpijn en verminderde eetlust met incidenties van respectievelijk 19%, 18% en 16%.<sup>1</sup>

Bij ADHD komen, los van het gebruik van medicatie, veelvuldig tics voor.<sup>2</sup> Een mogelijke invloed van het gebruik van geneesmiddelen op het ontstaan of verergeren van deze symptomen is daarom moeilijk te kwantificeren. In de productinformatie van atomoxetine wordt vermeld dat het gebruik niet leidt tot verergering van tics bij patiënten met ADHD en comorbide chronische, motorische tics of het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS).<sup>1</sup> Desondanks ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb enige tijd geleden een melding van een zesjarige jongen die twee weken na start van atomoxetine last kreeg van oogknipper-, snuif- en snurktics. In dit artikel zullen we deze casus beschrijven en een overzicht geven van de beschikbare informatie over tics bij het gebruik van atomoxetine bij Lareb, de Europese bijwerkingendatabank EudraVigilance, de bijwerkingendatabank van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de beschikbare literatuur.

### Ziektegeschiedenis

Bij een vierjarige jongen worden ADHD en elementen van een oppositioneel-opstandige gedragsstoornis gediagnosticeerd. Er zijn geen overtuigende bewijzen voor een aan autisme verwante problematiek. In eerste instantie wordt hij behandeld met methylfenidaat 3× daags 7,5 mg. Dit leidt tot een verbeterd concentratievermogen en minder hard praten, maar de hyperactiviteit blijft aanwezig. Anderhalf jaar later wordt methylfenidaat vervangen door dexamfetamine in een dosering van 1× daags 8 mg. Ook met dit geneesmiddel wordt echter niet het beoogde effect bereikt; de jongen blijft hyperactief, kan zich slecht concentreren en is impulsief. Daarnaast heeft hij een onbekende tijd na de start van dexamfetamine tics, zoals grommen en snurken, ontwikkeld. Van stimulantia, zoals dexamfetamine en methylfenidaat, is bekend dat het gebruik tot (verergering van) tics kan leiden.<sup>3</sup> Vijf maanden later wordt de dexamfetamine gestaakt, waarna de tics verdwijnen. Hierna wordt gestart met atomoxetine 25 mg per dag. Twee weken na de start van dit middel ontwikkelt de jongen oogknipper-, snuif- en snurktics. Na zes weken wordt ook de effectiviteit van atomoxetine als matig beoordeeld vanwege het uitblijven van een duidelijk effect op de ADHD-symptomen. Vervolgens wordt risperidon gestart in een dosering van 1× daags 0,25 mg in verband met heftige boze buien. De risperidon heeft

een positief effect, de conflicten zijn minder frequent en minder heftig en de jongen gehoorzaamt beter. Binnen enkele weken na staken van atomoxetine en starten van risperidon zijn de tics volledig verdwenen.

### Tics

Volgens de DSM-IV-TR is een tic een onvrijwillige, plotse, snelle, herhaalde, niet-ritmische stereotiepe motorische beweging of vocale uiting.<sup>4,5</sup> Het uitvoeren van tics wordt door de patiënt ervaren als 'niet te weerstaan', maar soms kunnen tics (tijdelijk) bewust onderdrukt worden.<sup>6</sup> Een ticstoornis is vaak wisselend in aard, frequentie en intensiteit.<sup>2</sup> Soms nemen tics in frequentie en intensiteit toe bij angst, stress, opwinding of vermoeidheid, of juist bij ontspanning.<sup>4,5,7</sup>

Over het algemeen is een ticstoornis het ernstigst in de periode tussen diagnose (tijdens de kinderjaren) en de puberteit. Vaak is het zo dat simpele tics opgevolgd worden door complexere tics.<sup>2</sup> Simpele tics zijn niet doelgericht, terwijl meer complexe tics meer doelgerichte handelingen lijken in te houden. Voorbeelden van complexe motorische tics zijn springen en aanraken van en ruiken aan voorwerpen. Complexe vocale tics kunnen het uitroepen van woorden of zinsdelen inhouden.<sup>4,5,7</sup>

Over het algemeen worden de symptomen na de puberteit milder en minder frequent van aard en verdwijnt of stabiliseert het beeld zich op volwassen leeftijd.<sup>4,5,7</sup>

Tics kunnen een indicatie zijn voor de aanwezigheid van een stoornis in de ontwikkeling van de hersenen of aandoeningen als autisme en mentale retardatie. Daarnaast kunnen verschillende genetische en neurodegeneratieve aandoeningen tics veroorzaken.<sup>6</sup> Bovendien kunnen tics het gevolg zijn van (hersens)trauma, infecties van het centrale zenuwstelsel en het gebruik van geneesmiddelen, zoals stimulantia, lamotrigine en carbamazepine.<sup>6</sup> De pathofysiologie van tics is nog niet volledig opgehelderd. Een verhoogde dopaminerge activiteit in het subcorticale gebied van de hersenen lijkt een belangrijke rol te spelen.<sup>7,8</sup>

Tics kunnen worden onderverdeeld in motorische en vocale tics. Voorbeelden van motorische tics zijn het optrekken van de schouders, knipogen, grimassen en in de schouder bijten. Bij vocale tics kan gedacht worden aan snuiven, knorren, snurken en het zuiveren van de keel.<sup>4,7</sup> Er wordt gesproken van GTS wanneer er sprake is van verschillende motorische tics en minstens één vocale tic die gedurende minimaal één jaar vrijwel dagelijks vele keren per dag optreden. Wanneer uitsluitend motorische of vocale tics gedurende meer dan een jaar voorkomen, wordt gesproken van een chronische motorische ticstoornis.

nis en een chronische vocale ticstoornis.<sup>4,7</sup> Er is sprake van een passagère ticstoornis bij tics die minimaal vier weken, maar korter dan een jaar aanwezig zijn. Tics die korter dan vier weken aanwezig zijn, vallen onder 'ticstoornis niet anderszins omschreven'.<sup>5</sup> ADHD en tics komen vaak gezamenlijk voor; 7-10% van de patiënten met ADHD ontwikkelt tics in de eerste twee jaar na diagnose.<sup>2</sup>

## Meldingen bij Lareb

In de periode januari 2005 t/m juni 2009 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 135 meldingen van een of meer vermoede bijwerkingen bij gebruik van atomoxetine. Hierbij zijn alleen de meldingen meegenomen waarbij atomoxetine als 'verdacht' geneesmiddel is aangeduid door de melder. Zeven van deze meldingen betroffen tics (5,2%); dit is inclusief de hierboven beschreven patiënt (tabel 1). De overige meldingen hadden betrekking op zes jongens. De gemiddelde leeftijd van de zeven patiënten bedroeg 9,6 jaar (range: 6-17). De eerste melding betrof een jongen van tien met ADHD en GTS die twee dagen na start van atomoxetine 1x daags 18 mg een toename van de frequentie van zijn tics ontwikkelde. De tics werden behandeld met risperidon. Toen de atomoxetine weer gestaakt werd en de dosering van de risperidon opgehoogd, nam de frequentie van de tics weer af. Daarnaast is er een melding van een jongen van 17 die voor ADHD behandeld werd met methylfenidaat 36 mg per dag en atomoxetine 40 mg per dag. Een verhoging van de dosering atomoxetine naar 60 mg gaf geen klachten. Verdere dosisverhoging naar 85 mg per dag leidde tot aanvalsgewijze spiertrekkingen bij de ogen, die geïnterpreteerd werden als tics. Na enige tijd ging deze klacht vanzelf over, maar hij ontstond opnieuw toen de dosering werd verhoogd naar 100 mg per dag. Een negenjarige jongen, bekend met ADHD, gedragsstoornissen en GTS, werd in eerste instantie behandeld met methylfenidaat. Aangezien methylfenidaat niet het gewenste effect gaf, werd dit vervangen door atomoxetine met een startdosering van 18 mg per dag. Een onbekende tijd na dosisverhoging naar 40 mg per dag traden ernstige, progressieve tics en obsessief gedrag op. Staken van atomoxetine leidde tot verbetering van de symptomen, maar de tics verdwenen niet volledig. De vierde melding betrof een jongen van zeven die twee weken na de start van atomoxetine in een dosering van 18 mg per dag voor ADHD, droge ogen, tics in het gezicht (ogen en mond) en woedeaanvallen ontwikkelde. Hij herstelde spontaan van deze klachten na staken van atomoxetine. Een jongen van negen, bekend met de stoornis van Asperger en ADHD, werd behandeld met

atomoxetine 25 mg per dag, desloratadine 2,5 mg per dag en risperidon 1 mg 1x daags. Na ophogen van de atomoxetinedosering van 25 naar 35 mg per dag trad binnen enkele dagen een toename van tics (kuchen, hoofdbewegingen) en zenuwachtigheid op. Dit nam weer af na verlaging van de dosering naar 25 mg per dag. De laatste melding betrof een jongen van negen, zonder tics in de voorgeschiedenis, die één maand na start van atomoxetine tics ontwikkelde. In deze maand werd de dosering geleidelijk verhoogd van 1x daags 10 tot 1x daags 40 mg. De patiënt herstelde weer na het verlagen van de dosering. Hij bleek een langzame metaboliseerder voor CYP2D6 te zijn, het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van methylfenidaat. Tics zijn in de Lareb-databank sterker met atomoxetine geassocieerd dan andere geneesmiddelen (odds ratio 321, 95%-CI 135-765).

## Meldingen bij EudraVigilance

De bijwerkingendatabank van de Europese geneesmiddelenregistratie instantie EMEA, EudraVigilance, bevat ernstige meldingen van bijwerkingen van geneesmiddelen die in de Europese Unie geregistreerd zijn. Een bijwerking is ernstig wanneer deze leidt tot een levensbedreigende of invaliderende situatie, congenitale afwijkingen, een (verlenging van de) ziekenhuisopname, arbeidsongeschiktheid of overlijden. EudraVigilance bevat, naast één van de Nederlandse meldingen, 28 meldingen van mogelijk aan het gebruik van atomoxetine gerelateerde tics. Bij zeven meldingen was sprake van het gebruik van andere psychostimulantia (dexamfetamine bij één patiënt, methylfenidaat bij zes andere). De gemelde reacties deden zich 22x voor bij mannen en 4x bij vrouwen. 2x werd geen geslacht van de betrokken patiënt gemeld. Leeftijden varieerden van 6 tot 25 met een gemiddelde leeftijd van 10,4 jaar. 14 patiënten waren jonger dan 10, één patiënt was ouder dan 18 jaar.

## Meldingen bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

In de databank van de WHO, die meldingen van vermoede bijwerkingen uit bijna honderd landen bevat, zijn 306 meldingen opgenomen van tics bij gebruik van atomoxetine. Dit is inclusief vijf van de Nederlandse meldingen; de 2 meest recente meldingen zijn nog niet opgenomen in de WHO-databank. Zeven van deze meldingen betroffen patiënten ouder dan 18 jaar, bij 38 patiënten was de leeftijd onbekend en de gemiddelde leeftijd van de overige 260 patiënten bedroeg 10,0 jaar. 266 meldingen (86,9%) werden bij jongens gedaan. Bij twee meldingen (0,7%) was het geslacht onbekend en 38 meldingen (12,4%) hadden

patiënt	geslacht (m/v)	leeftijd (jaar)	dosering atomoxetine in mg/dag	comedicatie	actie met atomoxetine	latentietijd	uitkomst	voorgeschiedenis
A	m	6	25	geen	gestaakt	14 dagen	hersteld, behandeld met risperidon	ADHD, tics bij dexamfetamine
B	m	10	18	risperidon	gestaakt	2 dagen	gedeeltelijk hersteld	ADHD, GTS
C	m	17	40, daarna 60, 85 en 100	methylfenidaat	gecontinueerd	onbekend; klachten ontstonden bij 85 mg, verdwenen spontaan en ontstonden weer bij 100 mg per dag	hersteld	ADHD, geen tics
D	m	9	18, later 40	geen	gestaakt	onbekend; tics na dosisverhoging naar 40 mg	gedeeltelijk hersteld	ADHD, GTS, gedragsstoornis
E	m	7	18	geen	gestaakt	14 dagen	hersteld	ADHD, geen tics
F	m	9	25, later 35	desloratadine risperidon	dosisverlaging naar 25 mg per dag	enkele dagen na dosisverhoging	hersteld	stoornis van Asperger, ADHD, tics
G	m	9	10, later 40 mg	geen	dosisverlaging	1 maand na start	hersteld	ADHD, poor metabolizer voor CYP2D6, geen tics

**Tabel 1** Databank Lareb: meldingen van tics bij gebruik van atomoxetine.

betrekking op meisjes. Bij 13,7% van de patiënten was sprake van het gebruik van stimulantia naast atomoxetine: 41 patiënten gebruikten methylfenidaat en één patiënt dexamfetamine. De tijd tussen de start van atomoxetine en het optreden van de tics was bekend bij 82 patiënten (27%) en bedroeg gemiddeld 106 dagen (range: enkele uren tot drie jaar).

### Beschouwing

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving zeven meldingen van tics bij het gebruik van atomoxetine. De vraag of hier sprake is van een symptoom van de onderliggende aandoening of een bijwerking van atomoxetine, is lastig te beantwoorden.

Het werkingsmechanisme van atomoxetine zou theoretisch gezien het ontstaan van tics kunnen verklaren. Tics worden namelijk veroorzaakt door een verhoogde dopaminerge activiteit in het subcorticale gebied van de hersenen.<sup>7,8</sup> De werking van atomoxetine berust op het remmen van de presynaptische norepinefrinetransporter (NET) in de prefrontale cortex.<sup>1</sup> NET is verantwoordelijk voor de heropname van norepinefrine en dopamine, waardoor remming van NET een toename van norepinefrine en dopamine in de synapspleet veroorzaakt.<sup>9</sup> Indien atomoxetine NET ook remt in het subcorticale gebied van

de hersenen zou dit verklaren hoe het geneesmiddel tics veroorzaakt.

Bij vier van de Nederlandse patiënten werd een dosisafhankelijk effect van atomoxetine op de ernst en/of frequentie van de tics waargenomen, wat ondersteunend is voor een relatie tussen de plasmaspiegel van atomoxetine en het optreden van tics. Bij zes van de zeven patiënten trad verbetering of volledig herstel van de tics op bij staken of verlaging van de dosering van atomoxetine. Bij de casereports uit de literatuur is dit bij acht van de negen patiënten het geval.<sup>2,10-13</sup>

In de literatuur zijn namelijk vijf casereports te vinden waarin het optreden van tics beschreven wordt gedurende het gebruik van atomoxetine.<sup>2,10-13</sup> In 2004 rapporteerden Lee et al.<sup>10</sup> over het optreden of verergeren van tics tijdens gebruik van atomoxetine voor ADHD bij vier kinderen. De tijd tussen het optreden van de (verergerde) tics en de start van atomoxetine varieerde van vijf tot dertig dagen. Drie patiënten waren bekend met tics tijdens het gebruik van stimulantia en één patiënt had tevens GTS. Staken van atomoxetine leidde tot een verbetering van de symptomen bij alle vier de patiënten.<sup>10</sup> Ledbetter<sup>11</sup> publiceerde een casestudie waarbij de start van motorische tics geassocieerd werd met atomoxetine. In 2007 werden in een casereport twee patiënten beschreven met een (verergering van) tics bij het gebruik van atomoxetine in lage

doseringen. De eerste patiënt, een jongetje van acht, had voorheen tics ontwikkeld tijdens het gebruik van stimulantia. Na start van atomoxetine verergerden de tics zonder dat daar een aanwijsbare reden voor te vinden was. De tweede jongen was zes en had geen tics in de voorgeschiedenis. Atomoxetine werd gestart voor de behandeling van ADHD; na een dosisverhoging presenteerde hij zich met tics. Bij beide patiënten trad vermindering van de tics op toen atomoxetine was gestaakt.<sup>12</sup>

Sears<sup>2</sup> beschreef een patiënt zonder tics in de voorgeschiedenis, die direct na start van atomoxetine tics ontwikkelde. De patiënt herstelde na behandeling met clonazepam. Het vijfde casereport beschrijft een jongen van zes die in het verleden last had van een passagère ticstoornis gedurende perioden van stress. Een aantal dagen na de start van atomoxetine ontwikkelde hij abdominale tics. Staken van atomoxetine leidde tot een verlaging van de frequentie van de tics, maar niet tot volledig herstel.<sup>13</sup> Daarnaast zijn de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde dubbelblinde placebocontroleerde studie, gesponsord door de fabrikant van atomoxetine, naar veranderingen in de ernst van tics en ADHD bij patiënten met GTS die behandeld werden met atomoxetine. In deze studie werden 117 patiënten tussen de 7 en 17 jaar oud geïncludeerd. In de atomoxetinesgroep werd een vermindering van de ernst van tics gevonden ten opzichte van de placebogroep.<sup>14</sup>

Wat tegen een verband tegen atomoxetine en tics pleit, is dat het ontwikkelen van een ticstoornis een bekende comorbiditeit is bij patiënten met ADHD.<sup>2</sup> De stimulantia methylfenidaat en dexamfetamine, eerste- en tweedelijns therapie bij ADHD, kunnen tics uitlokken of verergeren.<sup>3</sup> Atomoxetine werd op de markt gebracht met de boodschap dat het deze bijwerking niet zou geven.<sup>1</sup> Hierdoor is het mogelijk dat atomoxetine juist aan die patiënten is voorgeschreven die gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van tics of al bekend waren met tics ('channeling'). Van de zeven Nederlandse patiënten hadden er vier een ticstoornis in de voorgeschiedenis. Dit geldt ook voor zeven van de negen patiënten die beschreven zijn in de casereports. Omdat het beloop van een ticstoornis grillig en onvoorspelbaar kan zijn,<sup>5</sup> zou het optreden van tics tijdens gebruik van atomoxetine daarom ook op toeval kunnen berusten. Het resultaat van de gerandomiseerde placebocontroleerde dubbelblinde studie naar de ernst van tics bij patiënten met GTS en ADHD die behandeld worden met atomoxetine, is hiervoor ondersteunend.<sup>14</sup>

Daarnaast kan niet uitgesloten worden dat comedatie een rol heeft gespeeld bij het ontstaan of het beloop van de tics. Één patiënt gebruikte naast de atomoxetine

methylfenidaat, wat kan hebben bijgedragen aan het ontstaan van de tics. Bij twee patiënten werd risperidon gestart of vond een verhoging van de dosering plaats na staken van de atomoxetine, wat wellicht het herstel van deze patiënten bevordert heeft.

Dat de Nederlandse meldingen alleen en de meerderheid van de meldingen in de Europese en Wereldwijde databank bij jongens gedaan zijn, kan verklaard worden door het feit dat tics 3-4× vaker optreden bij jongens dan bij meisjes.<sup>7</sup> Tevens wordt atomoxetine meer voorgeschreven bij jongens dan bij meisjes;<sup>15</sup> 88% van de atomoxetinemeldingen bij Lareb had dan ook betrekking op een jongen. Aandacht voor deze mogelijke associatie is van belang, omdat tics grote psychosociale gevolgen voor een kind kunnen hebben. Het al dan niet behandelen en de wijze waarop dit moet gebeuren, dient in overleg met ouders en kind te worden vastgesteld.<sup>5</sup> De behandeling kan bestaan uit psycho-educatie, monitoren van het verloop van de tics over de tijd, gedragstherapie en medicatie.<sup>5</sup>

## Conclusie

Het verlagen van de drempel tot het manifesteren van een ticstoornis of het verergeren van een reeds bestaande ticstoornis kan gerelateerd zijn aan het gebruik van atomoxetine. Risicofactoren lijken jongens, comedatie met stimulantia of eerder gebruik van stimulantia, en comorbiditeit voor bestaande tics of GTS te zijn. Remming van NET in het subcorticale gebied van de hersenen door atomoxetine zou aan deze bijwerking ten grondslag kunnen liggen. Er lijkt sprake te zijn van een dosisafhankelijk effect.

## Literatuur

- 2 Sears J, Patel NC. Development of tics in a thirteen-year-old male following atomoxetine use. *CNS Spectr* 2008; 13: 301-3.
- 6 Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord* 2009; 24: 15-24.
- 9 Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 699-711.
- 10 Lee TS, Lee TD, Lombroso PJ, King RA. Atomoxetine and tics in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1068-69.
- 12 Parraga HC, Parraga MI, Harris DK. Tic exacerbation and precipitation during atomoxetine treatment in two children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 415-24.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar [www.farmacotherapiebijkinderen.nl](http://www.farmacotherapiebijkinderen.nl).

*Financiële banden:* De auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.