

Van psychofarmacagebruik

naar psychofarmacabeleid

**Richtlijnen voor een rationele aanpak in de zorg voor
mensen met een verstandelijke handicap**

2000

Commissie psychische en gedragsstoornissen
Voorzitter: Y.E.J. van Loon, A.V.G.
Haagwinde 33
4007 VA Tiel

Woord vooraf:

Binnen de Nederlandse Vereniging van Artsen in de Zorg voor mensen met een verstandelijke handicap (NVAZ) bestaat behoefte het beleid ten aanzien van psychofarmaca meer te structureren.

Om, ondanks de weerbarstigheid van deze materie, tot een beter onderbouwde werkwijze te komen is er binnen de NVAZ de commissie psychische- en gedragsstoornissen opgericht. De voorzitter van deze commissie heeft het initiatief genomen om aan deze behoefte tegemoet te komen.

In eerste instantie is hiertoe een landelijke enquête gehouden onder de artsen van de NVAZ om een duidelijker beeld te krijgen van hun voorschrijfgedrag ten aanzien van psychofarmaca (Loon, Y.E.J. van).

In Hoofdstuk 1 worden de adviezen gegeven die moeten leiden tot een zorgvuldig voorschrijfgedrag. Deze adviezen beschrijven de voorwaarden waaraan de arts moet voldoen voordat hij psychofarmaca voorschrijft.

Hoofdstuk 2 geeft een advies om tot een keus te komen welk psychofarmacon men kan voorschrijven, waarbij ook extra aandacht zal worden besteed aan de farmacologische aspecten.

Het bestuur van de NVAZ is van mening dat deze inventarisatie een goede aanzet kan vormen tot het ontwikkelen van richtlijnen.

Hoofdstuk 1

Advies voorschrijven psychofarmaca

Richtlijnen/beleid over hoe tot het voorschrijven van psychofarmaca te komen, ontbreken vaak in de zorg voor verstandelijk gehandicapten of worden onvoldoende nagekomen.

Niet alleen artsen onderling, ook gedragswetenschappers, familieleden, begeleiders van cliënten/bewoners en ook cliënten zelf hebben, zoals herhaaldelijk blijkt, zeer verschillende ideeën over de wegen die bewandeld moeten worden.

Eenzijds lijkt rolbepaling noodzakelijk, anderzijds is samenwerking van essentieel belang. Een duidelijk psychofarmacabeleid kan hier in ieder geval een niet onbelangrijke bijdrage aan leveren.

Bij het voorkomen van problematisch gedrag zou een van de eerste logische vragen moeten zijn: voor wie is er sprake van problematisch gedrag? Voor de betrokken cliënt zelf? Voor zijn huisgenoten? Voor zijn begeleiders? Voor zijn familie? Het antwoord zal in de meeste gevallen – in ieder geval in eerste instantie - luiden dat de cliënt een probleem heeft.

Toch zal het probleem vrijwel nooit alleen bij die cliënt liggen. Oplossing zoeken in psychofarmaca en het daarbij laten is dan ook niet acceptabel. Het zal duidelijk zijn dat een probleem altijd in een concrete situatie bestaat; omgangsafspraken, begeleiding, bejegening: allemaal facetten die iemand beïnvloeden in positieve en negatieve zin.

Het mag duidelijk zijn dat behalve de “voor wie” vraag ook de “waar” vraag een belangrijke is. Bij een cliënt met probleemgedrag dat alleen in een bepaalde situatie voorkomt (b.v. alleen in de woning, alleen tijdens zijn activiteiten) is het veel minder geëigend om psychofarmaca voor te schrijven.

Als duidelijk is dat in een concrete situatie het probleem inderdaad voor tenminste een deel bij een bepaalde cliënt ligt, dan moet een zo duidelijk mogelijk beeld gegeven worden van die cliënt. In de huidige tijd mag verondersteld worden dat van iedere cliënt aan wie we zorg verlenen een op hem toegepast zorgplan/begeleidingsplan bestaat.

Meestal is er een persoonsbeeld van de cliënt waarin essentiële informatie staat over:

- sociaal, emotioneel en cognitief functioneren
- contact- en communicatiemogelijkheden
- eventuele bijkomende fysieke en zintuiglijke handicaps

Informatie over etiologie, bijkomende handicaps, medicatie zijn, zo niet in het zorgplan, dan in ieder geval in het dossier van de arts terug te vinden.

Zonder bovenstaande informatie helder te hebben is het niet mogelijk op een doelgerichte en zinvolle manier psychofarmaca voor te schrijven.

Uitsluiten van somatische oorzaken moet in een vroeg stadium gebeuren. Het is voor alle betrokkenen vervelend als iemand na weken lang veel problemen te hebben gegeven rond de eetsituatie een flinke slokdarmontsteking blijkt te hebben.

Voorafgaande aan het geven van psychofarmaca zal er in ieder geval een goede gedragsanalyse gemaakt moeten zijn. Hoe deze tot stand moet komen valt buiten het bestek van dit verslag.

In ieder geval zal er aandacht besteed moeten worden aan zowel een topografische als functionele analyse van het gedrag. Voor het maken van deze analyse zijn er andere deskundigen dan de arts in huis. Het moge duidelijk zijn dat in ieder geval de “voor wie” en “waar” vraag, naast het uitsluiten van medische factoren een van de eerste stappen in het hele proces dienen te zijn. Geregeld komt het voor dat psychofarmaca als “gedragstherapeutica” worden gegeven. Dit hoeft niet altijd oneigenlijk te zijn, mits aan een aantal voorwaarden wordt voldaan (zorgen voor het tot stand komen van een goede functionele analyse, duidelijke afspraken over behandeling/begeleiding/concrete evaluatiepunten).

Noodverbanden als zodanig hoeven niet slecht te zijn mits ze ook als noodverbanden worden gebruikt en tijdig vervangen worden door adequate middelen.

Anders is het wanneer er sprake is van specifieke, psychiatrische beelden, waar ook in de "normale" praktijk gebruik gemaakt wordt van psychofarmaca. In dit geval dient er een duidelijke psychiatrische diagnose gesteld te worden. (Overigens zijn ook bij dergelijke diagnoses behandlingsafspraken niet slechts van secundair belang.)

Afhankelijk van de problematiek zal in een eerder of later proces van diagnose en behandeling een psychiatrisch beeld helder kunnen worden.

Afhankelijk van de ervaring en deskundigheid van de betrokken arts en gedragswetenschapper zal er al dan niet een psychiater geraadpleegd moeten worden. Samenwerking tussen verschillende disciplines is ook in dit verband een noodzakelijke voorwaarde om tot een goed beleid te komen.

Het structureel doorlopen van het volgende stappenplan bij elk voorschrijven van psychofarmaca, kan voorkomen dat belangrijke zaken over het hoofd worden gezien. Misschien nog belangrijker: in sommige situaties kan het zelfs leiden tot het niet voorschrijven van psychofarmaca.

Stappenplan:

1. Is de noodzakelijke informatie over de cliënt aanwezig? (persoonsbeeld en zorgvragen/ etiologische gegevens, overzicht van eventuele eerder verstrekte psychofarmaca met effect en bijwerkingen, eventueel bijkomende handicaps)
2. Is er een eerste voorlopige analyse van het gedrag? (zowel topografische als functionele analyse)
3. Is er algemeen lichamelijk onderzoek verricht? Diagnostiek in brede zin?
4. In een interdisciplinair overleg tussen tenminste arts, gedragswetenschapper, persoonlijk begeleider van de cliënt (meestal iemand uit de woonsetting) en/of (eventueel) de cliënt zelf worden de mogelijke vervolgstappen besproken:
 - Is verder gericht medisch onderzoek noodzakelijk?
 - Moeten er op dit moment externe deskundigen geraadpleegd worden?
 - Moeten de omgangsregels worden bijgesteld?
 - Kan er een duidelijke diagnose gesteld worden of moet een bestaande diagnose worden bijgesteld/gewijzigd?
 - Op welke gronden wordt er voor welke medicatie gekozen?
 - Onder welke voorwaarden en hoe lang gaat men verder met een bepaalde medicatie?
 - Is er de noodzakelijke toestemming verkregen van de cliënt en/of zijn belangenbehartiger?
 - Helder maken wat er van de medicatie voor effect verwacht mag worden.
 - Welke mogelijke bijwerkingen zijn er eventueel te verwachten?
 - Hoe worden gegevens bijgehouden? (In ieder geval aan de hand van concrete zo objectief mogelijke beoordelingsinstrumenten).
 - Soms verdient het ook aanbeveling om afspraken te maken over "als het helemaal niet meer gaat".
 - Het maken van een vervolgafpraak voor volgende evaluaties (in dezelfde samenstelling).

Bij elk eerste interdisciplinair overleg over psychofarmaca bij een cliënt zal aan de eerste drie stappen als voorwaarde voldaan moeten zijn. Bij elk volgend interdisciplinair overleg moet aan de hand van concrete gegevens de totale situatie geëvalueerd worden. De hierboven opgesomde punten kunnen daarbij opnieuw als leidraad dienen.

Gedragstoornis:

Acuut	Nieuw Recidief Exacerbatie	-eigen observatie en lichamelijk onderzoek -afspraken voor beleid -zo nodig tijdelijke medicatie
Niet acuut	Nieuw Recidief Exacerbatie	totale stappenplan in multidisciplinair team

Hoofdstuk 2

Advies voor psychofarmaca gebruik.

Inleiding:

In dit hoofdstuk zullen aanbevelingen worden gedaan over welke psychofarmaca in welke situatie de voorkeur hebben.

De verschillende aanbevelingen zullen zoveel mogelijk met literatuurgegevens worden onderbouwd.

De samenvatting van deze literatuurgegevens kan in de bijlage op nummers worden opgezocht. In de bijgevoegde literatuurlijst staan de artikelen, boeken etc. vermeld die gebruikt zijn.

De algemene werking van psychofarmaca staat in bijlage B1, B2 en B3.

Psychiatrische diagnose

Voordat er een voorkeur wordt uitgesproken welk psychofarmacon bij welk 'ziektebeeld' gegeven kan worden, zal men eerst tot een algemeen aanvaarde indeling van deze 'ziektebeelden' moeten komen. Hierbij stuit men al meteen op één van de grootste problemen.

Bij alle indelingen ziet men een spanningsveld tussen klassieke psychiatrische 'ziektebeelden' en groepen probleemgedrag met specifieke gedragskenmerken.

Verpleeghuisartsen spreken zowel over patiënten met psychose als wel met agressief gedrag (B4).

Kinderpsychiaters delen de 'ziektebeelden' in de volgende groepen:

ADHD, Conduct disorder, Gilles de la Tourette, Dwangsyndromen, Autisme, Agressief of auto-agressief gedrag, Depressie, Slaapproblemen (zie B6 + B12).

Enkele psychiaters die zich gespecialiseerd hebben in de zorg voor verstandelijk gehandicapten stellen dat psychiatrische stoornissen zoals geformuleerd in de DSM IV, APA, ICD-10, WHO, zich moeilijk laten vertalen voor de verstandelijk gehandicapten (B7). Uit farmacologische overwegingen geven zij wel voorkeuren voor psychofarmaca maar geven er geen duidelijke indicatie bij.

De psychiater Došen spreekt over existentiële angsten die ontstaan bij psychose, autisme en PDD-NOS. Hij onderscheidt ook depressie en cyclische affectieve stoornissen (B8). In de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Psychiatrie vindt men de volgende indeling (B15), angststoornissen, sociale fobie, bipolaire stoornissen en schizofrene psychose.

De psychiatrische diagnoses die huisartsen bij kinderen noteren voor het Nivel bevat de volgende ziektebeelden:

Angstige gevoelens, slaapproblemen, gedragsstoornissen, overactiviteit en depressie. Deze landelijk gebruikte indeling is duidelijk anders dan de indeling in de kinderpsychiatrische praktijk. Daar spreekt men van:

Angst- en stemmingsstoornissen, antisociale gedragsstoornissen, ticstoornissen, syndroom van Gilles de la Tourette, obsessief compulsieve stoornis, autisme en aanverwante contactstoornissen (B20).

Zolang psychiatrische 'ziektebeelden' niet anders te definiëren zijn dan door beschrijvingen van gedrag en belevingswereld en niet objectief te diagnosticeren zijn via biologisch en/of biochemisch onderzoek, zal elke indeling beperkt en subjectief zijn. Dit ook nog eens te vertalen naar de wereld van de verstandelijke gehandicapten is een moeilijke doch uitdagende opgave. Wellicht dat de insteek van de psychiater Verhoeven, die uitgaat van groepen gedragskenmerken (behaviour phenotypes), meer praktische betekenis zal gaan krijgen (B7 en B13).

Ook van Praag (Praag 1999) pleit ervoor het nosologisch ziektemodel los te laten en naar een ander diagnostisch systeem te gaan (B22).

Binnen de NVAZ zal er een voorlopige lijst gemaakt moeten worden met groepen gedragskenmerken die beschouwd kunnen worden als zijnde de biochemische entiteiten naast syndroomspecifieke gedragskenmerken en specifieke patiëntenkenmerken.

Om met het laatste te beginnen. Wellicht heeft een behaviour phenotype bij een autist toch een andere benadering nodig dan bij het syndroom van Down. Wellicht moet een psychose bij een ernstig epileptische patiënt toch anders medicamenteus behandeld worden dan een psychose bij een patiënt met het fragiele X-syndroom.

Zolang er geen algemeen geaccepteerde lijst is van psychiatrische 'ziektebeelden' bij verstandelijk gehandicapten met duidelijke in- en exclusie criteria is een medicamenteuze aanbeveling zeer dubieus.

Zolang er onvoldoende patiëntengroepen zijn gedefinieerd binnen de patiënten met mentale retardatie is een biochemische universele advisering niet mogelijk. Vooral patiënten met autisme verdienen hierbij extra aandacht (B14).

Wat overblijft is een meer farmacologische voorkeur met enkele tips voor speciale redelijk omschreven groepen patiënten met mentale retardatie en specifieke behaviour phenotypes. De rest is trial en error.

Psychofarmaca

Bij het opstellen van een lijst met psychofarmaca, die als eerste keus in het arsenaal van de Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG) moeten worden opgenomen, moet er steeds goed naar de farmacologische eigenschappen worden gekeken (B1, B2, B3).

Vanuit de farmacologische voorkeur kan dan gekeken worden in welke situaties c.q. bij welke psychiatrische 'ziektebeelden' c.q. bij welke behaviour phenotypes deze farmaca kunnen worden geprobeerd (B13). Daarbij moet ook gelet worden op specifieke kenmerken van de patiënt met een verstandelijke handicap zoals chromosale afwijkingen, mentale afwijkingen, neurologische afwijkingen enz.

Doordat men met een psychofarmakon ingrijpt in een biologisch systeem dat vaak niet goed in beeld is gebracht, is de uitkomst vaak ongewis (B11). Goed onderbouwde literatuur over farmacotherapie bij verstandelijk gehandicapten is zeer schaars. Dit is helaas niet alleen zo bij verstandelijk gehandicapten. Ook bij kinderen met psychiatrische stoornissen valt op dat de onderbouwing vaak zeer mager is. Verstandelijk gehandicapte kinderen vormen daardoor wellicht een extra moeilijke groep voor onderzoek (B20).

Dit alles vraagt van de AVG specifieke kennis en ervaring. Door de multiële problematiek van deze patiëntengroep is ingrijpen een hachelijke zaak. Het zou eerder grote terughoudendheid moeten opleveren bij het voorschrijven van psychofarmaca zoals dit ook bepleit wordt door meerdere deskundigen (Verhoeven B7, Došen B8, van Loon B9).

Opvallend is het dat kinder- en jeugdpsychiaters juist vaak voorschrijven (B5).

Als AVG's zullen wij ons sterk moeten maken voor grote terughoudendheid bij het voorschrijven van psychofarmaca en elke patiënt als een N=1 studie moeten beschouwen (Hoofdstuk 2).

Met deze waarschuwing vooraf volgt hier dan toch een voorkeurslijst van psychofarmaca.

Antipsychotica:

Haloperidol: Dit is het antipsychoticum dat het meest is onderzocht, waar de meeste ervaring mee is en dat een eenvoudige farmacokinetiek heeft (o.a. B4 en B7). Het is een dopamine-antagonist.

Pipamperon: Veel voorgeschreven door AVG's en ook door psychiaters werkzaam met verstandelijk gehandicapten (B5): specifieke ervaring, geringe bijwerkingen.

De nieuwe antipsychotica, en met name de specifieke antipsychotica, moeten zich nog bewijzen (B16). Vooral risperidon, als opvolger van pipamperon is erg in de mode. Antipsychotica zijn toepasbaar bij duidelijke psychose en soms bij ernstige gedragsontregelingen met name bij patiënten met PDD, in lage dosis in vele gevallen van 'onrust' en ook bij ADHD (B18).

Antidepressiva:

Clomipramine en nortriptyline: Meest onderzocht, eenvoudige farmacokinetiek.

Fluvoxamine: Van de moderne serotinerge antidepressiva het meest onderzocht.

Indicatie depressie en dwangstoornissen, echter weinig goed placebo-gecontroleerd onderzoek.

Oppassen bij afbouw van de medicatie en voor bijwerkingen, met name maag- en darmbloedingen (B19).

Anxiolytica:

Oxazepam: Veel toegepast door de AVG.

Midazolam: Als snel en kortwerkend benzodiazepinum. Vooral toegepast voor situatieve angsten.

Stemmingsstabilisator:

Natrii-valproaat: In Nederland nog niet erkend als antidepressivum of als stemmingsstabilisator (B17).

Overige:

Methylfenidaat: Veel toegepast bij ADHD, wellicht ook teveel (B12 en B18).

Lithium : Bij bipolaire stoornissen of agressieregulatie stoornissen.

Indeling verstandelijk gehandicapten met gedragsstoornissen

Hoewel, zoals gezegd, een indeling maken van gedragsstoornissen c.q. psychiatrische ziektebeelden, in groepen met een farmacologisch behandingsprofiel zeer discutabel is, wil ik toch een poging wagen.

De indeling komt meer voort uit praktische ervaring dan uit een internationaal erkend systeem.

Ik zou de volgende groepen patiënten willen onderscheiden:

1. Verstandelijk gehandicapten met epilepsie.
Bij gedragsstoornissen zal men in de eerste plaats moeten zoeken naar een zo goed mogelijke instelling van de epilepsie. Hier zullen bepaalde anti-epileptica ook een invloed hebben op specifieke gedragingen. De moderne anti-epileptica kunnen soms een duidelijke aanwinst zijn bij de behandeling van epilepsie en specifieke gedragsstoornissen. Bij deze categorie is terughoudendheid geboden met toevoegen van antipsychotica en/of antidepressiva.
2. Verstandelijk gehandicapten met PDD c.q. aan autisme verwante contactstoornis.
De diagnose PDD is tegenwoordig vrij nauwkeurig te stellen. Zeker bij zeer laag niveau vereist dit wel extra specifieke diagnostische kennis. Gedragsstoornissen bij deze categorie patiënten zal vooral voorkomen kunnen worden door deze patiënten in een setting te verzorgen dat aangepast is aan hun specifieke stoornis.
Wil men toch bij ernstige ontregelingen farmacologisch ingrijpen dan gaat de voorkeur uit naar een antipsychoticum. Veel genoemd zijn dan haloperidol (Haldol), pipamperon (Dipiperon) en pimozide (Orap). Bij teruggetrokken gedrag voorkeur voor pimozide en bij dwang-/ impulsstoornis pipamperon.

3. Verstandelijk gehandicapten met stemmingsstoornissen.
 - depressie: In eerste instantie met een tricyclisch antidepressivum imipramine (Tofranil), nortriptyline of clomipramine (Anafranil) en in tweede instantie fluvoxamine (Fevarin) of nortriptyline.
 - bipolaire stoornis: Hierbij zou natrii valproas (Depakine) of lithium als eerste keus gelden
 - cyclothyme stoornissen: lithium of natrii valproas.
4. Verstandelijk gehandicapten met ADHD.

Hier is methylfenidaat (Ritaline) eerste keus of clonidine (Dixarit). ADHD met veel tics kan verbeteren bij gebruik haloperidol (Haldol). Bij kinderen eerst ECG en bloeddrukmeting voor start van medicatie. Heel jonge kinderen eventueel eerder thioridazine (Melleril).
5. Verstandelijk gehandicapten met ernstige angststoornissen.

Voor korte behandeling benzodiazepinen en voor langere behandelingen clomipramine (Anafranil). 2^e keus fluvoxamine (Fevarin). Angst is echter meestal een onderdeel van één van de genoemde stoornissen.
6. Verstandelijk gehandicapten met dwangstoornissen.

Indien niet in een van de bovengenoemde categorieën vallend, is eerste keus clomipramine (Anafranil). 2^e keus fluvoxamine (Fevarin).
7. Verstandelijk gehandicapten met een psychose.

In eerste instantie met haloperidol (Haldol).
8. Verstandelijk gehandicapten met ernstige gedragsstoornissen zonder dat er enig verband te leggen is met één van bovenstaande groepen en waarbij farmacologisch ingrijpen toch noodzakelijk is dan in eerste instantie behandeling met pipamperon (Dipiperon). Pipamperon wordt de laatste tijd steeds meer vervangen door risperidon.
9. Verstandelijk gehandicapten met specifieke syndromale oorzaak zullen ook syndromaalspecifiek moeten worden behandeld.
10. Verstandelijk gehandicapten met niet nader gespecificeerde onrust en niet vallende in bovenstaande categorieën is eerste keus oxazepam.

In schema:

Gedragstoornis/psychiatrisch ziektebeeld met medicatie te behandelen/ondersteunen ↓ ja	nee			
↓ Aanwezigheid van epilepsie ↓ nee ↓	ja	Anti-epileptica		
↓ Aanwezigheid van PDD ↓ nee ↓	ja	Antipsychoticum (pipamperon/haloperidol/pimozide)		
↓ Specifiek syndroom ↓ nee ↓	ja	Specifieke behandeling		
↓ Dan uitgaan van één van de onderstaande diagnoses ↓				
↓ Stemmingsstoornis ↓ nee ↓	ja	Depressie Cyclisch Bipolair	Ja Ja ja	Antidepressivum (imipramine/clomioramine/fluvoxa) Na-valporas/lithium lithium/na-valporas
↓ ADHD ↓ nee ↓	ja	methyfenidaat		
↓ Angststoornis ↓ nee ↓	ja	benzodiazepine		
↓ Dwangstoornis zonder PDD ↓ nee ↓	ja	clomipramine		
↓ Psychose ↓ nee ↓	ja	haloperidol		
↓ Rest	ja	pipamperon		

Bijlage 1.

Neuroleptica

1. KLINISCH EFFECT EN BIJWERKINGEN IN RELATIE TOT RECEPTORBLOKKADE		
Receptorblokkade	Klinisch effect	Bijwerkingen
Dopamine	antipsychotisch	extrapyramidale bijwerkingen galactorroe, gynaecomastia
Serotonine	gedragsregulerend slaapregulerend	Gewichtstoename
Noradrenaline	onverschilligheid	onverschilligheid, (orthost.) hypotensie, seksuele stoornissen
Histamine	hypnosedatie	Hypnosedatie
Acetylcholine	-	psychose, obstipatie, urineretentie, vissusstoornissen, tachycardie

Middelen met een sterke blokkade van de dopaminereceptor zijn goede antipsychotica, maar veroorzaken tevens vaker en sneller extrapiramidale bijwerkingen. Bij te hoge dosering leidt dit tot verschijnselen van ernstige parkinsonisme maar niet tot een verdere verbetering van het antipsychotisch effect. Wanneer dit gebeurt of wanneer het patiënten betreft die reeds parkinsonisme hadden, kan het gebruik van atypische antipsychotica tot een beter resultaat leiden.

Middelen met een uitgesproken blokkade van de serotonine receptor zijn effectief gebleken bij bestrijding van gedragsstoornissen en slaapproblemen. Bij deze indicatie hebben zij een lichte voorkeur vanwege de geringe kans op extrapiramidale bijwerkingen.

Blokkade van de noradrenaline receptor veroorzaakt onverschilligheid en hypotensie. Onverschilligheid kan in acute fase gewenst zijn maar in chronische fase is dit ongewenst in verband met demotivatie om verbetering te brengen in haar/zijn situatie.

Blokkade van de histaminereceptor leidt tot hypnosedatie. Bij bejaarde patiënten kan dit leiden tot toename van de psychotische verschijnselen.

Blokkade van de acetylcholinereceptor kan als ongewenst neveneffect optreden.

De effecten op het gedrag zijn averechts. Acetylcholinereceptorblokkade geeft veel bijwerkingen. Bij dementerende bejaarden wordt geadviseerd antipsychotica te geven zonder sterke anticholinerge component.

Neuroleptica verschillen in resorptie, cerebrale penetratie en halveringstijd.

In acute fase gaat de voorkeur uit naar snelle cerebrale penetratie.

Bij kortdurend effect wenselijkheid gaat de voorkeur uit naar een zeer korte halveringstijd.

Bij onderhoudstherapie gaat de voorkeur uit naar een trage absorptie en een lange halveringstijd.

Er dienen zo min mogelijk actieve metabolieten te worden gevormd.

Intoxicatiegevaar is klein bij neuroleptica. Levensbedreigende situaties komen alleen voor in combinaties met andere sedativa en bij het maligne neuroleptica-syndroom.

Een hypnosedatief effect is te verwachten bij de combinatie alcohol met sedativa.

Versterking hypotensie bij de combinatie antihypertensiva en sedativa.

Versterking van het anticholinerge effect bij de combinatie antiparkinsonmiddelen of spasmolytica en sedativa.

Bijlage 2.

Anxiolitica c.q. benzodiazepinen:

De volgende tekst is een samenvatting uit Gebu 1990 24,n° 1.

Benzodiazepinen behoren tot de meest voorgeschreven psychofarmaca.

Benzodiazepinen zijn effectief in het bestrijden van overmatige angst en spanningen bij bedreigende situaties, ook bij anticipatieangsten en tevens bij meer complexe neurotische stoornissen waarbij angst onbewust is.

Er is geen indicatie voor benzodiazepinen bij ernstige depressie of psychosen, paniekstoornissen en vegetatieve klachten. Een uitzondering is het alcoholontrekkingsdelier. (Hier wordt door velen toch anders over gedacht. B15.)

Alle benzodiazepinen hebben dezelfde werking, ze versterken selectief de inhiberende werking van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) via het benzodiazepinereceptorcomplex dat in sommige hersenstructuren wordt aangetroffen. Flumazenil echter werkt als antagonist.

Bij de toediening zijn twee factoren van belang:

1. de snelheid van intreden van het effect; deze loopt bij verschillende patiënten sterk uiteen. De aanduiding 'kort', 'matig', of 'langwerkend' heeft in de praktijk weinig zin. De werkingssnelheid wordt ook bepaald door farmaceutische formulering en toediening.
2. de werkingsduur; deze is ook afhankelijk van verschillende factoren zoals dosering, resorptie, verdeling, metabolisme en eliminatie.

De meeste benzodiazepinen worden in de lever omgezet d.m.v. oxidatie, demethylering en nitroreductie. Daarbij worden vaak metabolieten gevormd waarvan de eliminatiehalfwaardetijd bepalend is voor die van de genoemde moederstoffen.

Het belangrijkste punt bij het metabolisme is het verschil tussen middelen die eerst worden omgezet en middelen die zonder deze omzetting worden geconjugeerd en uitgescheiden, dit is belangrijk voor de toediening bij oudere patiënten, patiënten met een leveraandoening en patiënten die anticonceptiva met oestrogeen slikken.

De doseringen voor verschillende stoffen loopt nogal uiteen. Het verdient aanbeveling met een lage dosering te beginnen. Bij dagelijks gebruik moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid tot cumulatie en overdosering.

Gevaar voor afhankelijkheid is aanwezig en een behandeling van beperkte duur heeft daarom de voorkeur.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn sufheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, spierslakte, dubbelzien, misselijkheid en braken.

Bij ouderen en kinderen; opwinding, onrust, prikkelbaarheid en woede-aanvallen.

Anterograde amnesie komt soms voor bij hogere doseringen.

Bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie kan ademhalingsdepressie optreden.

Bij intraveneuze toediening kan tromboflebitis optreden.

Benzodiazepinen zijn contraindiceerd bij myasthenia gravis en bekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen.

Waakzaamheid is geboden bij patiënten die deelnemen aan het verkeer of werkzaam zijn met machines in verband met verminderd concentratievermogen.

Gebruik bij kinderen dient zorgvuldig afgewogen te worden.

Suïcide met benzodiazepinen is alleen mogelijk in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

Eenzijdig potentieren benzodiazepinen de sedatieve effecten van alle sedatieve farmaca en anderzijds wordt door een aantal farmaca de oxydatie- en demethyleringsenzymen in de lever beïnvloed en daardoor wordt de eliminatie van benzodiazepinen versneld of vertraagd.

Het staken van benzodiazepinegebruik kan aanleiding geven tot onttrekkingsverschijnselen, afhankelijk van de behandelingsduur, de dosering en de snelheid waarmee de toediening wordt beëindigd zijn deze meer of minder ernstig.

Bij middelen met een korte eliminatiehalfwaardetijd treden ontweningsverschijnselen eerder op in tijd en geven meer of ernstiger klachten dan bij middelen met een lange eliminatiehalfwaardetijd. De onttrekkingsverschijnselen kunnen verward worden met recidief van de oorspronkelijke klacht. Onttrekkingsverschijnselen treden meestal op binnen een week na stoppen van medicatie en een recidief dient zich pas na enige weken aan.

Geleidelijk dosisverlaging is aan te bevelen.

Bijlage 3.

Antidepressiva:

De volgende tekst is een samenvatting uit Gebu 1984 18,n° 10.

Antidepressiva zijn werkzaam tegen een vitale depressie (depressie in engere zin met vitale kenmerken of matige depressie episode met vitale kenmerken).

Wat er mis is in de hersenen van de depressieve mens en hoe antidepressiva hierop aangrijpen is nog onduidelijk. (1984!)

De antidepressiva worden verdeeld in een betrekkelijk groot aantal groepen.

De tricyclische antidepressiva (TCA's) remmen de heropname van noradrenaline en/of serotonine en hebben bijwerkingen zoals anticholinerge, antihistaminerge en 1-adrenolytische eigenschappen.

De monoamine-oxydase-remmers (MAO-remmers) remmen reversibel het enzym MAO-A en verminderen de afbraak van onder meer serotonine. De klassieke MAO-remmers remmen niet-selectief en irreversibel. MAO-A en -B en kunnen ernstige bijwerkingen geven in combinatie met tyraminehoudende voedingsmiddelen.

De selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) remmen selectief de heropname van serotonine en hebben bijwerkingen zoals misselijkheid, hoofdpijn, slaapproblemen en seksuele dysfunctie. SSRI's zijn geen uniforme groep. Wanneer een serotonine-heropnameremmer in verband met bijwerkingen gestaakt moet worden, kan een ander wel goed worden verdragen.

Er zijn nog enkele andere verbindingen bijvoorbeeld de presynaptische blokkade van de 2 receptoren waardoor de beschikbaarheid van serotonine en/of noradrenaline toeneemt.

De voorkeur gaat uit naar stoffen zonder actieve metabolieten en met een lage eiwitbinding.

De tricyclische antidepressiva hebben soms vele actieve metabolieten. Een voordeel van actieve metabolieten is dat deze kunnen bijdragen aan het therapeutisch effect. Een nadeel is meer bijwerkingen.

Bij een lage eiwitbinding is er minder kans op interacties.

De farmacotherapie dient ten minste zes maanden te worden voortgezet.

Depressieve personen onder de 18 jaar reageren doorgaans niet op tricyclische antidepressiva, onderzoek met recente antidepressiva ontbreekt.

Depressieve personen boven de 75 jaar blijken vaak therapieresistent te zijn.

Er zijn geen therapeutische verschillen tussen recente en tricyclische antidepressiva.

Tricyclische antidepressiva blijven eerste keus bij opgenomen patiënten met een ernstige depressie.

75-80% van de depressies recidiveert. Daarom is onderhoudstherapie geïndiceerd. Antidepressiva worden steeds vaker onderzocht op hun werkzaamheid tegen andere stoornissen b.v. paniek- en dwangstoornissen, boulimie, alcoholisme, slaapproblemen, fobieën, obsessies en chronische pijn.

Bijlage 4.

Ook de collega's verpleeghuisartsen hebben een voorkeurslijst samengesteld (Willekens - Bogaers 1990).

Op grond van de receptorbindingsprofielen en een aantal farmacokinetische overwegingen komen zij tot een keuze van vijf neuroleptica bij psychogeriatrische verpleeghuispatiënten.

Bromperidol bij psychose, haloperidol voor psychose met agitatie, pipamperon bij gedragsstoornissen met accent op agressie en/of negativisme. Ook gestoord slaap/waak-ritme is een indicatie voor pipamperon.

Bij specifieke gedragsstoornissen is zuclopenthixol eerste keus en droperidol bij specifieke gedragsstoornissen situationeel bepaald.

Deze voorkeurslijst is in eerste instantie dus samengesteld voor een andere doelgroep dan de verstandelijk gehandicapten, hoewel binnen deze laatste groep ook psychogeriatrische patiënten voorkomen.

Er zijn wellicht meerdere parallellen te trekken, wellicht is zelfs voor een deel van de populatie van psychogeriatrische verstandelijk gehandicapte patiënten geen reden om van deze voorkeurslijst af te wijken.

Voor specifieke groepen zoals b.v. de psychogeriatrische Down-patiënten zullen de AVG's echter een eigen voorkeurslijst moeten ontwikkelen.

Bijlage 5.

Voor de patiëntengroep kinderen en adolescenten zijn ook literatuurgegevens bekend.

Hiernaar is onderzoek gedaan door o.a. E. van Daalen. (Daalen E van. 1999)

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de psychiaters eerder kozen voor gebruik van psychofarmaca bij psychotische en externaliserende stoornissen dan bij affectieve stoornissen.

"Opvallend weinig psychiaters overwegen het geven van psychofarmaca aan een kind met symptomen van een gedragsstoornis en motorische onrust, terwijl ongewoon velen medicatie zouden voorschrijven aan een verstandelijk gehandicapt kind dat typisch gewelddadig is tegenover zichzelf en anderen".

Bij de mentaal geretardeerde kinderen met gedragsstoornissen werd ten aanzien van behandeling met psychofarmaca een mediaan van 90% vastgesteld met een interkwartielafstand van 70-100%.

De overeenstemming over wat men voorschreef was zeer laag.

Het is dus opvallend dat veel psychiaters medicatie voorschrijven aan een verstandelijk gehandicapt kind dat fysiek gewelddadig is tegenover zichzelf en anderen, terwijl er nauwelijks tot geen gecontroleerd onderzoek is verricht naar de effectiviteit en veiligheid van deze middelen.

Kennelijk behandelen ook psychiaters symptomen in plaats van aandoeningen!

Verder meldt dit onderzoek dat psychiaters een sterke voorkeur voor het gebruik van pipamperon hebben bij de behandeling van gedragsstoornissen bij kinderen.

De onderbouwing hiervoor is alleen te vinden in één placebo-gecontroleerd onderzoek (van Hemert 1975) (Deberdt 1976) (Haegeman 1978).

De duidelijke voorkeur voor pipamperon uit dit onderzoek is ook terug te vinden in het onderzoek van 'Van Loon'.

Opmerkelijk is dat oxazepam na pipamperon het meest voorgeschreven middel is. Antidepressiva worden nauwelijks voorgeschreven. (Loon van 1997)

Bijlage 6.

In een ander onderzoek naar het gebruik van psychofarmaca bij kinderen wordt gesteld dat er wel degelijk een indicatie is voor psychofarmaca bij kinderen zonder verstandelijke handicap (Minderaa 1989).

Hij stelt dat:

"Op juiste indicatie en zorgvuldig toegepast, waarbij men ouders en kind goed begeleidt en andere hulpverleningsaspecten niet verwaarloost, kunnen psychofarmaca voor een relatief grote groep kinderen met psychiatrische problemen zeer zinvol zijn".

Indicaties die worden genoemd zijn:

- Overactief gedrag (ADHD). Hierbij is methylfenidaat (Ritalin) eerste keus. Hierbij zou in 70% van de gevallen verbetering optreden. Een tweede mogelijkheid is clonidine (Dixarit). Als derde medicament wordt genoemd imipramine (Tofranil).
- Antisociale gedragsstoornissen (conduct disorder) in combinatie met ADHD.
- Er worden positieve effecten van haloperidol en nog meer van lithiumcarbonaat gemeld.
- Gilles de la Tourette zou goed reageren op gebruik van clonidine of pimozide (Orap).
- Dwangsyndromen. Hierbij is clomipramine (Anafranil) eerste keus.
- Autisme en aan autisme verwante contactstoornissen. haloperidol is hiervoor het uitvoerigst onderzochte medicament.
- Bij mentaal geretardeerde kinderen is vooral ernstig agressief of auto-agressief gedrag reden tot medicamenteuze behandeling. Hierbij noemt de schrijver haloperidol en pimozide (Orap) als middelen van eerste keus.
- Depressie. Hierbij wordt gemeld dat niet aangetoond is dat antidepressiva beter werken dan placebo's. Als men toch overgaat tot het voorschrijven van een antidepressivum dan is imipramine (Tofranil) eerste keus.
- Slaapproblemen. Als eerste keus kort werkende benzodiazepinen zoals temazepam en oxazepam.

Bijlage 7.

Onderzoek naar psychofarmacagebruik binnen de populatie verstandelijk gehandicapten is o.a. gedaan door W. Verhoeven e.a. (Verhoeven 1996).

In hun artikel wijzen de auteurs erop dat de risico's op ongewenste bijwerkingen tijdens de behandeling met psychofarmaca juist zijn verhoogd terwijl de effectiviteit onbewezen is. Als men ondanks alles toch neuroleptica wil voorschrijven dan verdient het aanbeveling butyrofenonen te gebruiken in verband met hun eenvoudige farmacokinetiek en relatief milde bijwerkingen. Voorbeelden uit deze groep zijn: haloperidol, imipromen en pipamperon.

Bij de keuze voor een antidepressivum gaat hun voorkeur uit naar tricyclische verbindingen, nortriptyline en desipramine in verband met eenvoudige farmacokinetiek en geringe anticholinerge nevenwerkingen.

Bij bipolaire stoornis of cycloïde psychose gaat hun voorkeur uit naar lithiumcarbonaat of valproïlnezuur.

Verschijnselen van overprikkelijkheid kunnen in sommige gevallen behandelbaar zijn met buspiron.

Het is moeilijk om goed onderbouwd een lijst te maken van psychofarmaca die als voorkeur zouden moeten gelden.

Wellicht nog moeilijker is het om een diagnostische lijst te maken van psychiatrische stoornissen.

De vertaling van bepaalde gedragingen naar psychiatrische diagnose wordt in dit artikel niet helderder.

Hoewel er vele pogingen gedaan worden om tot een classificatiesysteem te komen is er nog steeds geen algemeen geaccepteerde classificatie van psychiatrische stoornissen bij verstandelijk gehandicapte patiënten.

De auteurs laten verschillende classificatiesystemen de revue passeren o.a. DSM IV, A.P.A. en de I.C.D.-10, W.H.O. en constateren dat er geen goede vertaling is voor de verstandelijk gehandicapte patiënten.

Zij stellen vast dat klassieke psychiatrische ziektebeelden zoals depressie, angststoornissen en psychose zich kunnen presenteren met een atypische symptomencomplex.

In een groep van 100 consulten komen de auteurs bij 30% van de gevallen tot de waarschijnlijkheidsdiagnose uni- of bipolaire stemmingsstoornis en in 20% tot de waarschijnlijkheidsdiagnose psychotische stoornis. Zij erkennen dat andere psychiaters waarschijnlijk tot andere percentages zouden zijn gekomen.

Verhoeven benadrukt ook weer dat stoornissen in het neurobiologisch stressadaptiesysteem, waartoe verstandelijk gehandicapten verhoogd kwetsbaar zijn, zich kunnen uiten in disfuncties van stemmings-, angst- en agressieregulatie.

Het stressadaptiesysteem staat vooral onder invloed van serotonerge stoffen. (Verhoeven '99)

Verhoeven en Tuinier stellen dat wellicht de vele stoornissen in stresshormonale en monoaminerge mechanismen bij verstandelijk gehandicapten de oorzaak zijn van de ernstige gedragsstoornissen die vallen binnen de affectieve, impulsieve en angstclusters.

Dit zou in farmacotherapeutisch opzicht pleiten voor interventie met stoffen die invloed hebben op de serotonerge systemen.

Als er echter nu een voorkeur van medicatie genoemd zou moeten worden dan vermelden zij bij antipsychotica een voorkeur voor butyrofenonen, bij antidepressiva voor nortriptylline en desipramine. Voor bipolaire stoornis, cycloï de psychose of episodische stemmingslabiliteit zou carbamazepine een rechtvaardige keus zijn. (Verhoeven, Tuinier '99)

Bijlage 8.

Psychiater A. Došen (Došen 1988) stelt dat:

"De verwachting, dat psychofarmaca verbetering van het totale gedrag van verstandelijk gehandicapte kinderen als resultaat kunnen hebben, is zowel wetenschappelijk ongegrond als praktisch onbewezen". (Wellicht zal recenter onderzoek deze stelling nuanceren).

Wil men echter voor specifieke indicaties toch overgaan op psychofarmaca dan schrijft hij het volgende:

"Ervaringen uit de eigen praktijk leert dat, ter bestrijding van hevige existentiële angsten die men bij psychotische, autistische en anders contactgestoorde kinderen vindt, gebruik van pimozide (Orap) kan helpen.

Kinderen met een depressie kunnen soms positief reageren op imipramine en amitriptyline. Bij twee kinderen met cyclische affectieve stoornissen werd carbamazepine met succes gebruikt. In de regel werd na ongeveer 4 maanden de medicatie gestopt. Bij de meeste gevallen werden er geen nadelige gevolgen van het staken van de medicatie geconstateerd".

Bijlage 9.

In een artikel van Van Loon (Loon van 1993) wordt gesteld:

"Hoewel er weinig wetenschappelijke onderbouwing is ten aanzien van het gunstige effect bij gebruik van psychofarmaca wordt het toch nog bij \pm 22% in deze populatie voorgeschreven".

Door zeer kritische evaluatie van het effect lukte het in dit onderzoek om het gebruik te stabiliseren binnen de onderzoekspopulatie.

Afbouw van reeds lang gebruikte psychofarmaca is nauwelijks gelukt.

Blijkbaar lukt het wel om zoveel mogelijk nieuwe gebruikers te voorkomen maar lukt het nauwelijks om gebruikers ervan af te helpen.

Bijlage 10.

In een artikel van psychiater Stolker (Stolker J.J. 1998) gaat hij in op de problemen van bijwerkingen van antipsychotica en beschrijft ervaringen met atypische neuroleptica. Hierbij worden genoemd: clozapine, risperidon, olanzapine en sertindol.

Als de klassieke psychofarmaca te veel bijwerkingen geven, met name bewegingsstoornissen, dan zouden de atypische neuroleptica een alternatief zijn. Hierbij wordt risperidon als eerste keus genoemd. Helaas kennen de atypische antipsychotica ook vervelende bijwerkingen.

De auteur van het artikel stelt: "Het eerste keuze antipsychoticum bij mensen met een verstandelijke handicap dient een atypisch middel te zijn."

Bijlage 11.

In een artikel van Van Loonen (Loonen van '98) worden de motorische bijwerkingen van neuroleptica beschreven. Hierin wordt ook aangegeven dat bewegingsstoornissen t.g.v. neuroleptica soms moeilijk te onderscheiden zijn van reeds bestaande bewegingsstoornissen.

De meest bekende bewegingsstoornis t.g.v. neurolepticagebruik is parkinsonisme. Ook andere medicijnen met name de serotonine heropname remmers (SSRI's) kunnen parkinsonisme veroorzaken.

De rigiditeit wordt vaak voorafgegaan door verschijnselen zoals zwakte, paresthesieën en gewrichtspijnen of geremdheid en spierstijfheid.

De rigiditeit kan resulteren in houdingsstoornissen en loopstoornissen (pro-, latero-, -retropulsie).

Autonome verschijnselen zijn hypersalivatie en seborrhoe.

Bij langdurig gebruik van neuroleptica kunnen de gevreesde tardieve dyskinesieën optreden.

Ook andere medicijnen kunnen dit veroorzaken, o.a. de klassieke antidepressiva.

Het onderscheid in de verschillende bewegingsstoornissen komt in Hoofdstuk 4 aan bod. De behandeling van tardieve dyskinesieën is nog steeds moeilijk. Een alternatief voor het neurolepticum zou soms clozapine (Leponex) kunnen zijn.

Naast de tardieve dyskinesieën kunnen ook andere bewegingsstoornissen optreden zoals dystonieën, acathisie, tremoren, ataxie e.a.

Dystonieën vooral t.g.v. antidepressiva, lithium, carbamazepine en fenytoïne.

Omdat acathisie vaak als gedrag wordt geïnterpreteerd, wordt acathisie vaak miskend. Uitingen zijn gevoel van rusteloosheid, nervositeit, angstig, paniekerig, bewegingsdrang, restless legs, slapeloosheid i.v.m. de bewegingsdrang enz.

Ook ataxie wordt vaak miskend. Om ataxie te kunnen waarnemen zal men er speciaal naar moeten kijken. Dit geldt ook voor myoclonieën, tics, rabbit-syndroom en andere bewegingsstoornissen.

Bijlage 12.

Scheers T.F.H., Minderaa R.B.,
Ernstig probleemgedrag bij zwakzinnige mensen.
Uitgave Bohm Stafleu Van Loghum, ISBN 90-313-1677-6
blz. 205 t/m 232

In Hoofdstuk 13 "Psychiatrische behandeling van gedragsproblemen van ernstige aard" onderscheiden de auteurs negen psychiatrische stoornissen die bij verstandelijk gehandicapten veel voorkomen.

1. Hyperactiviteit (ADHD), hierbij zou methylfenidaat, clonidine voorgeschreven kunnen worden.
2. Autisme en verwante stoornissen. De meest gebruikte neuroleptica zijn: pimozide, haloperidol, pipamperon en periciazine. Vooral pimozide en haloperidol zouden stereotiep gedrag doen afnemen. Van de antidepressiva worden het meest genoemd: clomipramine, fluvoxamine, fluoxetine en paroxetine. Zij zouden contactverbeterend werken.
3. Psychosen en Schizofrenie. Therapie neuroleptica.
4. Stemningsstoornissen. Bij manisch depressieve schommelingen natrii valproas. Carbamazepine werkt evengoed.
5. Gilles de la Tourette. Therapie clonidine of neurolepticum.
6. Angststoornissen. Therapie benzodiazepinen.
7. Dementie
8. Overige psychiatrische stoornissen.
9. Gedragsstoornissen

Beide auteurs zijn psychiater. Waar dit diagnostisch lijstje vandaan komt is niet geheel duidelijk. Specifieke literatuurverwijzing wordt niet gedaan.

Bijlage 13.

Boek: Behandelingsstrategieën bij zelfverwondend gedrag.
Onder redactie van Prof. dr. P.C.C. Duker.
Bohn Stafleu Van Loghum
Houten/Diegem 1998

In bovenstaand boek beschrijven W.M.A. Verhoeven en S. Tuinier in Hoofdstuk 5 enkele groepen psychotrope stoffen die specifieke psychische veranderingen zouden kunnen bewerkstelligen.

- Opiaatantagonisten.

Er is de hypothese dat endorfinen een rol zouden spelen bij autisme en zelfverwondend gedrag. Ten aanzien van autisme is deze hypothese niet bewezen. Behandeling met een opiaatantagonist naltrexon is dan ook niet geïndiceerd.

Bij zelfverwondend gedrag lijkt echter in het begin dat dit gedrag ontstaat, naltrexon wel te helpen. Later niet meer.

- Farmaca die het serotoninemetabolisme beïnvloeden.

Serotonine zou een belangrijke rol vervullen bij stressregulatie, filtering van sensorische input, invloed hebben op impulsiviteit en gedragsontremming.

Bovendien zou het serotonerge netwerk essentieel zijn voor de handhaving van de homeostasis van een reeks basale psychologische functies en gedragingen.

- Monoamine

In drie studies met clomipramine werd niet alleen een afname van zelfverwondend gedrag en stereotypieën gevonden, maar ook een nog groter effect op andere gedragsvariabelen waaronder het affectief en sociaal gedragsrepertoire.

Deze veranderingen kunnen ook secundair zijn aan de angst- en stemmingsverbetering. Deze drie studies betroffen 29 patiënten waarvan 8 autistisch waren.

- Serotoninereceptor agonisten

Met buspiron zijn in acht studies positieve resultaten gemeld ten aanzien van stress en arousal gerelateerde gedragsproblemen zoals agressie, zelfverwonding en overmatige prikkelbaarheid. Een agressiereductie treedt vooral op bij niet-autistische patiënten, terwijl bij autisten, bij wie zoals bekend vaak een hyper serotonerge status bestaat, een toename van agressie optrad.

- Stemningsstabilisatoren

Indicatie is iedere episodisch optredende gedragsstoornis. Hierbij is lithium of natriumvalproaat te overwegen. Ze kunnen ook gecombineerd worden.

Carbamazepine zou obsoleet zijn voor deze indicatie. De auteurs hebben een voorkeur voor natriumvalproaat.

- Bètablokkers

In een ander artikel vermelden de auteurs enkele studies van bètablokkers o.a. propranolol en het effect op gedragsproblemen met name vermindering van angst en vermindering van hyperarousal. Ook bij een groep van 14 patiënten met een controlegroep van 14 patiënten met allen een autistiforme stoornis werd een reductie gemeld van agressief gedrag en zelfverwonding.

In Hoofdstuk 5 gaan zij in op de farmacotherapie van specifieke syndromen.

- Fenyketonurie (P.K.U.)

Bij dit syndroom is de aanmaak van neurotransmitters, en dan met name serotonine, sterk verminderd.

Daarom zijn antipsychotica en antidepressiva zijn gecontraïndiceerd.

Een dieet zou verbetering kunnen geven in gedragsproblemen en in theorie ook buspiron.

- Lesch-Nyhan (L.N.S.)

Antipsychotica zijn gecontraïndiceerd, ook in lage dosis.

Als behandeling van de zelfverwonding die bij dit syndroom hoort wordt genoemd diazepam en clomipramine echter zonder goede onderbouwing.

- Rett-syndroom

Traditionele antipsychotica en antidepressiva gecontraïndiceerd, in verband met anticholinerge bijwerkingen die bij dit syndroom in hevige mate kunnen optreden.

In artikel "Neuropsychiatrische diagnostiek bij verstandelijk gehandicapten" van W.M.A. Verhoeven, S. Tuinier, L.M.G. Curfs worden wel meerder syndromen genoemd waarbij specifieke gedragsproblemen meer zouden voorkomen. Zij noemen echter geen specifieke psychofarmacologische behandelingen. (Verhoeven 1999)

Tuinier stelt in dit artikel:

"Er is nooit een relatie aangetoond tussen specifiek biologische afwijkingen en psychiatrische stoornissen." (Tuinier e.a. 1996). Het is dus de vraag of bepaalde psychiatrische stoornissen een relatie hebben met de oorzaak van de verstandelijke handicap.

Wel zouden er specifieke gedragingen zijn bij de verschillende syndromen die ook gepaard gaan met een verstandelijke handicap. Syndromen zoals Down, P.K.U., Prader-Willi, Fragiele-X, Williams-Beuren, Turner en Klinefelter, Smith-Magenis, Wolfram, Lesh-Nyhan, Di George en Shprintzen syndroom.

Dergelijke specifieke gedragingen in dit artikel "behavioural phenotypes" genoemd, zijn dus nog geen psychiatrische ziektebeelden en behoeven dus ook in principe niet behandeld te worden met psychofarmaca. Dit geeft echter wel aan dat diagnostiek naar de oorzaak van de verstandelijke handicap erg belangrijk is om specifieke gedragsuitingen te kunnen plaatsen.

P.S. Ook van mensen met Prader-Willi syndroom is bekend dat die vaak niet reageren op antipsychotica.

Omdat er sprake is van een hypothalamische stoornis zou in de toekomst wellicht bromocriptine kunnen worden onderzocht op werkzaamheid.

Als men toch psychofarmaca wil proberen dan zal men rekening moeten houden met de specifieke neurobiologische aspecten van de verschillende syndromen, onder andere zoals is aangegeven bij P.K.U., L.N.S. en Rett-syndroom.

In hun conclusie stellen de auteurs:

"Het eenvoudig 'prikken' van een diagnostische categorie uit het veel gehanteerde DSM-systeem of het routinematig toedienen van gedragsbeïnvloedende farmaca is volstrekt obsoleet".

Bijlage 14.

Verstandelijk gehandicapten met autisme c.q. PDD

Omdat bij deze groep verstandelijk gehandicapten vaak ernstige gedragsproblemen ontstaan zal er hier extra aandacht aan worden besteed.

Hoewel autisme medicamenteus niet is te genezen zijn de gedragsstoornissen die in relatie staan met autisme soms wel te beïnvloeden.

Ervan uitgaande dat de diagnose autisme – PDD nauwkeurig is gesteld en de omgeving en de begeleiding zo goed mogelijk hier op zijn aangepast, kunnen psychofarmaca toch ondersteunend zijn.

Er is door de wetenschapswinkel van de universiteit Utrecht een literatuurstudie gedaan naar de medicamenteuze ondersteuning bij autisme. Deze studie door Mevr. N. van Ditmars stond onder leiding van Prof. Dr. Verbaten, hoogleraar verbonden aan de sectie Psychofarmacologie van de vakgroep Analyse en Toxicologie. (wetenschapswinkel 1995 zie literatuurlijst als bijlage B21).

Het meest onderzocht is haloperidol met als indicatie: hyperactiviteit, agressie, automutilatie, woede, negativisme, teruggetrokken gedrag, stereotiep gedrag.

Pimozide is voor dezelfde indicaties onderzocht maar minder.

Van de antidepressiva is clomipramine het meest onderzocht. Met als indicatie; verbetering sociale betrokkenheid, afname dwanghandelingen en gedachten, afname agressie en impulsief gedrag.

Uit onderzoek komt clomipramine er significant beter uit dan desipramine.

Er zijn ook enkele studies naar de werking van Nalorex met de indicatie: teruggetrokken gedrag, toename verbalisatie, attentier gedrag, afname rusteloosheid en automutilatie.

Uit de totale literatuurstudie komen de volgende gedragsstoornissen naar voren met de daarbij genoemde psychofarmaca.

- | | | |
|-------------------------------|---|--|
| - teruggetrokken gedrag | : | haloperidol, naltrexon |
| - gebrek aan taal | : | naltrexon |
| - stereotiep gedrag | : | haloperidol, pimozide, lithium, naltrexon |
| - agressie – mutilatie | : | zuclopentixol, pipamperon, flufenazine, clomipramine, fluoxetine, lithium, naltrexon |
| - woede-aanvallen | : | propranolol, carbamazepine, haloperidol, lithium |
| - hyperactiviteit | : | methylfenidaat, clonidine, haloperidol, anatensol, lithium, naltrexon |
| - onrust | : | diazepam |
| - slaapproblemen | : | diazepam |
| - angst | : | pimozide |
| - enuresis | : | imipramine |
| - stress | : | propranolol |
| - depressie | : | clomipramine, fluoxetine |
| - cyclische stemmingsstoornis | : | lithium, carbamazepine |
| - leerstoornis | : | haloperidol, pimozide |

Bijlage 15.

In de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (uitgever Boom, 1998) wordt ter behandeling genoemd:

A. Angststoornissen

1. selectieve-serotonine- heropnameremmers (SSRI's), de SSRI's zijn voor deze indicatie allen even effectief
2. tricyclische-antidepressiva (TCA's), van de TCA's zijn clomipramine en imipramine het best gedocumenteerd, clomipramine is waarschijnlijk even effectief als de SSRI's
3. monoamine-oxidase-remmers (MAOI's), de effectiviteit is minder goed gedocumenteerd als bij de SSRI's en clomipramine
4. benzodiazepinen (BZD's), uit deze groep zijn vooral alprazolam, clonazepam en lorazepam goed gedocumenteerd. Men moet ze alleen voor kortdurende behandeling gebruiken. Ter overbrugging naar langere behandeling met andere middelen zou men ook oxazepam of temazepam kunnen gebruiken

Buspiron en bètablokkers zijn in enkele studies niet effectief bevonden. Er is dus bij deze indicatie geen plaats voor deze medicatie.

B. Sociale Fobie

1. specifieke sociale fobie, bètablokkers of benzodiazepine
2. gegeneraliseerde sociale fobie, SSRI, bij geen effect MAOI of clomazepam of alprazolam
3. obsessieve-compulsieve stoornis, SSRI, bij geen succes dan clomipramine
4. posttraumatische stress-stoornis, BZD, onvoldoende effect dan SSRI
5. gegeneraliseerde angststoornis, kortdurend: BZD langdurend: buspiron of antidepressivum

C. Bipolaire stoornissen

In de richtlijn voor bipolaire stoornissen is er een ruime plaats voor stemmingsstabilisator (StSt) zoals lithium, carbamazepine en valproaat.

Voorkeur wordt o.a. genoemd bij de volgende indicaties:

- Acute eufore manie: lithium
- Gemengde episode of dysfore manie: valproaat
- Rapid cycling of gemengde episoden: valproaat of carbamazepine

D. Schizofrene psychosen

In de richtlijn antipsychoticagebruik bij schizofrene psychosen onderscheidt men o.a. twee situaties.

- Acute fase: voorkeur voor klassiek antipsychoticum, met 5 - 15 mg equivalent van haloperidol
- Stabilisatie fase: dosering bij succes ten minste één jaar handhaven.

In de N.H.G. Standaard "Angststoornissen" wordt bij hevige angstverschijnselen diazepam geadviseerd. Bij paniekstoornissen wordt als eerste keus clomipramine genoemd en als tweede keus fluvoxamine (N.H.G. 1997).

Bijlage 16.

Nieuwe antipsychotica

De plaatsbepaling van nieuwe antipsychotica is nog onduidelijk en dat geldt met name voor de populatie van verstandelijk gehandicapten.

Vooralsnog is terughoudendheid geboden op de serotonine receptoren kunnen wellicht in de toekomst een aanvulling zijn.

Vooralsnog is terughoudendheid geboden met name ook omdat bijwerkingen bij verstandelijk gehandicapten pas laat ontdekt worden.

Nieuwe antipsychotica zijn o.a. clozapine, olanzapine, risperidon, sulpiride en quetiapine.

(Gebu 1999, jaargang 33, nr 2 blz. 18-19)

Loonen A.J.M., Timmerman L.

Pharmaceutisch weekblad 3-9-99, jaargang 134, n° 35, "De theorie van de nieuwe antipsychotica".

Conclusie: Er is geen overtuigend bewijs voor één of ander atypisch' werkingsmechanisme en er is geen overtuigend bewijs voor een atypische' klinische werking.

Bijlage 17.

Het college ter beoordeling van geneesmiddelen heeft valproï nezuur nog niet erkend als middel ter behandeling van een manisch – depressieve stoornis.

(Mededeling NTVG 1999 2 oktober; 143, 40)

Bijlage 18.

Bij kinderen met ADHD is eerste keus methylfenidaat (Ritalin), volgens een artikel van kinderen jeugdpsychiater M. Engberink. Als tweede keus noemt hij de noradrenerge heropnameremmers desipramine of clonidine. Als derde keus pipamperon (Engberink).

Lit. Engberink M., Prof. Buitelaar J.K.

Kan de huisarts starten met methylfenidaat voor een kind met ADHD.

Vademecum jaargang 17. n° 39 1999

Bijlage 19.

Bij afbouw van antidepressiva uit de groep van de selectieve serotonine heropnameremmers kunnen ernstige onttrekkingsverschijnselen met koorts optreden gepaard gaande met agitatie, prikkelbaarheid, duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd.

(Peeters) (Meesters Y.)

Een ernstige bijwerking is de hoge maag-darmbloedingen die de SSRI's kunnen veroorzaken (Gebu 2000; 34: n 2).

Ufkes J & R " Antidepressiva en maag-darmbloedingen" farmaceutisch werkblad 134 (1999) 46 blz. 1590

Het gebruik van SSRI's veroorzaakt een verhoogd risico op bloedingen in maag en darmen en een verhoogd risico op ulcusperforatie. Een combinatie van SSRI's en NSAID's moet vermeden worden: dit blijkt uit deze beide artikelen. Omdat bij de populatie verstandelijk gehandicapten veel maag- en darmafwijkingen voorkomen m.n. ontstekingen is extra terughoudendheid geboden t.a.v. de SSRI's.

Bijlage 20.

Artikel uit Geneesmiddelen bulletin nov '99 (Gebu 1999; 33: n° 11)
Farmacotherapie bij psychiatrische aandoeningen op de kinderleeftijd.

In dit artikel worden de psychiatrische diagnoses die het meest frequent voorkomen in de huisartsenpraktijk als volgt benoemd: Angstige gevoelens, slaapstoornissen, gedragsstoornissen, overactiviteit en depressie.

Dit volgens de registratie van het Nivel.

In de kinderpsychiatrische praktijk noemt men de volgende diagnoses: angst- en stemmingsstoornissen, antisociale gedragsstoornis ticstoornis, syndroom van Gilles de la Tourette, obsessief compulsieve stoornis, autisme en aanverwante contactstoornissen.

Bij de behandeling stelt het artikel dat effectiviteit van de benzodiazepinen en tricyclische antidepressiva voor angststoornissen niet bewezen is. Serotonine heropnameremmers zijn onvoldoende onderzocht voor deze diagnose.

Voor de behandeling van stemmingsstoornis c.q. depressie is alleen psychotherapie aangewezen. Tricyclische antidepressiva of serotonine heropnameremmers zijn niet geregistreerd voor depressie bij kinderen. Ze werken ook niet beter als placebo.

Antisociaal gedrag wordt behandeld o.a. met pipamperon, maar alleen met haloperidol zijn in de literatuur positieve effecten beschreven. Zo ook methylfenidaat met name bij ADHD-jongens. Andere medicijnen zijn of niet effectief of onvoldoende onderzocht. Risperidon is niet geregistreerd voor de behandeling van kinderen.

Antipsychotica zoals haloperidol en pimozide blijken ticstoornissen effectief te kunnen verminderen.

Ticstoornissen in combinatie met een obsessief compulsieve stoornis kunnen behandeld worden met clomipramine. Dit middel en Sertraline zijn nl. effectief bij de behandeling van obsessief compulsieve stoornis.

Kinderen met autisme en aanverwante stoornissen kunnen bij ernstige gedragsstoornissen behandeld worden met haloperidol, clomipramine, methylfenidaat en clomidine, afhankelijk van de gedragsstoornis.

In dit artikel wordt op meerdere plaatsen gewaarschuwd voor de soms ernstige bijwerkingen die kunnen optreden, zelfs met fatale afloop.

Bijlage 22.

Van Praag schrijft in een artikel de onmogelijkheid om op klinische gronden depressieve patiënten te onderscheiden met een stoornis in de monoamine oxydase (M.A.) en depressieve patiënten zonder deze M.A.-stoornis.

Hierdoor is ook onvoorspelbaar welke depressieve patiënten eventueel zullen reageren op behandeling met antidepressiva.

In een ander artikel pleit hij er voor het nosologische ziektemodel los te laten en dus ook de DSM IV. Er zal een ander diagnostisch systeem ontwikkeld moeten worden.

Bijlage 23.

Consensus in gebruik psychotrope medicatie bij mensen met een verstandelijke handicap P. Zonneveld, psychiater Nieuw Spraeland, Werkgroep PAOG cursus 12 maart 1999

Richtlijnen gebruik psychotrope medicatie

1. *definitie*: psychotrope medicatie is elk medicijn dat wordt voorgeschreven om stemming, mentale status of gedrag te stabiliseren of te verbeteren.
2. *oneigenlijk gebruik*: psychotrope medicatie dient niet in te hoge dosering, dient niet als straf, dient niet ter gerief van de staf en dient niet als vervanging van psychosociale behandeling te worden ingezet.
3. *multidisciplinair behandelplan*: psychotrope medicatie dient te worden gebruikt binnen een multidisciplinair behandelplan, gericht op verbeteren van de kwaliteit van leven van het individu.
4. *diagnostiek en beoordelingsinstrumenten*: het gebruik van psychotrope medicatie dient gebaseerd te zijn op psychiatrische diagnostiek of op een specifiek gedrags-farmacologische hypothese (bepaald op basis van beoordelingsinstrumenten).
5. *informed consent*: psychotrope medicatie kan alleen worden voorgeschreven als de patiënt daarvoor toestemming heeft gegeven (informed consent) en die toestemming dient periodiek geëvalueerd te worden.
6. *effect meten*: de werkzaamheid van de psychotrope medicatie dient te worden gemeten (monitoren met beoordelingsschalen) a.d.h.v. index gedrag en kwaliteit-van-leven maatstaven welke tevoren zijn gedefinieerd.
7. *bijwerkingen meten*: monitoren van bijwerkingen op regelmatige en systematische wijze met gestandaardiseerde schalen.
8. *tardieve dyskinesie?* Bij langdurig gebruik van antipsychotica is het m.n. van belang om te monitoren op de aanwezigheid van tardieve dyskinesie.
9. *evaluaties*: regelmatige en systematische evaluatie is vereist (door voorschrijver van de medicatie i.s.m. het multidisciplinaire team).
10. *laagste effectieve dosis*: psychotrope medicatie dient in de laagst mogelijke dosering te worden voorgeschreven.
11. *aanpassing dosering*: de keuze en de dosering van de psychotrope medicatie dient zo weinig mogelijk veranderd te worden.
12. *monofarmacotherapie?*: om therapietrouw te bevorderen en om bijwerkingen en interactie te minimaliseren dient polifarmacie van psychofarmaca uit verschillende groepen zoveel mogelijk beperkt te worden en dient polifarmacie binnen dezelfde groep vermeden te worden.
13. *minimaliseer*: a. langdurig z.n. medicatie, b. langdurig gebruik van benzodiazepinen, c. langdurig gebruik van anticholinergica bij afwezigheid van EPS, d. hoge doses antipsychotica, e. gebruik van phenytoïne, phenobarbital en primidone als psychotrope medicatie.
14. *intervisie*: initieer intervisie, binnen of buiten de organisatie, waar indicatiestelling en beloop kan worden besproken.

Literatuur:

Benson B.A.,

Behaviour disorder and mental retardation. Association with age, sex and level of functioning in an outpatient clinic sample.

Applied research in Mental Retardation 1985; 6: 79-88

Daalen E. van, Buitelaar J.K.

Prescriptie van psychofarmaca door kinder- en jeugdpsychiaters in Nederland aan kinderen en adolescenten met psychiatrische stoornissen. Tijdschrift psychiatrie 41, 1999

Day K.A.,

Depression in mildly and moderately retarded adults.

In: Do en A, Menolascino F.J., red.

Depression in Mentally Retarded Children and Adults. Leiden: Logon Publications 1990

Deberdt R.,

Acta Psychiatrica Belg 1976, 76, blz. 157-166.

Dösen A., Psychofarmaca bij mentaal geretardeerde kinderen.

Pharmaceutisch weekblad 123, 1988 blz. 204-208.

Dösen A., Menolascino F.J., red.

Depression in mentally retarded children and adults.

Leiden: Logan Publications 1990

Engberink M., Prof. Buitelaar J.K..

Kan de huisarts starten met methylfenidaat voor een kind met ADHD

Vademecum jaargang 17. n° 39 1999

Essen Ch. van, Romein Th.,

Geneesmiddelen in de zwakzinnigenzorg.

Medisch contact 1985; 40 (1); 17-20

Haegeman J.,

Acta Psychiatrica Belg 1978, 78, blz. 392-398.

Harms H.H.,

Psychofarmacagebruik in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis.

Tijdschrift voor Psychiatrie 1996; 38 (7): 507

Hemert J.C.J. van, (1975)

Pipamperone in troublesome mental retardates: A double-blind placebo controlled cross-over study with longterm follow-up.

Acta Psychiatrica Scandinavica, 52, page 237-245.

Loon Y.E.J. van, Koopal C., Dösen A., Psychofarmacabeleid binnen de zorg voor verstandelijk gehandicapten. Medisch contact 1997, n° 26, blz 835-837.

Loon Y.E.J. van, 1993, Psychofarmaca in de intramurale zorg van mensen met een verstandelijke handicap, T.V.A.Z. '93.

Loonen A.J.M., Doorschot C.H., Motorische bijwerkingen bij antipsychoticumgebruik.

T.V.A.Z. 1998, 16 n° 1.

Loonen A.J.M. van, Timmerman L.

Pharmaceutisch weekblad, 3-9-'99, jaargang 134, n° 35

“De theorie van de nieuwe antipsychotica”.

Meesters Y., Neeleman J.

Staker van een antidepressivum (fluvoscamine): soms problematisch.
Tijdsch. Voor Psych. 1999; 41; 543-45

Minderaa R.B., e.a. Gebruik van Psychofarmaca bij kinderen.

Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde, 1989, 133 n° 5

Peeters F.P.M.L., Zandbergen J.

Heftige onttrekkingsverschijnselen met koorts bij afbouw van paroxetine
Ned. Tijdschr. Geneesk. 1999; 143; 1429
Ingezonden commentaren; Ned. Tijdschr. Geneesk. 1999; 143; 1794-96.

Praag H.M. van,

Tijdschrift voor psychiatrie 41 (1999) pag. 27-45

"Naar een biochemische typologie van depressies?".

Praag H.M. van,

Tijdschrift voor psychiatrie 41 (1999) pag. 703-712

"Nosologomanie, een aandoening van de psychiatrie".

Reiss S., Aman M.G., 1998 Ohio State University Nisonger Center

Psychotropic Medications and developmental Disabilities, the international consensus handbook.

Stolker J.J., Extrapiramidale bijwerkingen en atypische antipsychotica in de zorg voor verstandelijk gehandicapten. T.V.A.Z. '98, 16 n° 1

Verhoeven, W.M.A.

Dimensionele diagnostiek en functionele farmacotherapie van stemmingsstoornissen bij verstandelijk gehandicapten. T.V.A.Z. 1999.

Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S.

Farmacotherapie bij verstandelijk gehandicapten met gedragsstoornissen en/of psychiatrische aandoeningen. Tijdschrift voor psychiatrie 41, 1999 n° 4.

Verhoeven W.M.A., Tuinier S., Neuropsychiatrische diagnostiek en farmacotherapie van gedragsstoornissen bij verstandelijk gehandicapten: Een klinische les N.T.Z. april '96, blz. 264-272.

Verhoeven W.M.A., Tuinier S., Curfs L.M.G., Neuropsychiatrische diagnostiek bij verstandelijk gehandicapten.

Tijdschrift psychiatrie 3, 1999, blz. 151-163

Willekens - Bogaers M., Smits G., Neuroleptica in de psychogeriatric. Tijdschrift Gerontol Geriatric 1990, n° 21.

Zonneveld P.,

Consensus in gebruik psychotrope medicatie bij mensen met een verstandelijke handicap

N.H.G. standaard 1997, 62, Angststoornissen

Richtlijnen Nederlandse Vereniging voor psychiatrie. Uitgever Boom 1998

Richtlijn farmacotherapie angststoornissen, ISBN 90-5352-492-4

Richtlijn antipsychotica gebruik bij schizofrene psychosen, ISBN 90-5352-491-6

Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornissen, ISBN 90-5352-490-8

Geneesmiddelenbulletin 34 (2000) 1 ° 2

Selectieve serotonine – heropnameremmers en hoge maag-darmbloedingen.

Ufkes J&R " Antidepressiva en maag-darmbloedingen" farmaceutisch werkblad 134 (1999) 46 blz. 1590

Het gebruik van SSRI's veroorzaakt een verhoogd risico op bloedingen in maag en darmen en een verhoogd risico op ulcusperforatie. Een combinatie van SSRI's en NSAID's moet vermeden worden: dit blijkt uit deze beide artikelen.

Omdat bij de populatie verstandelijk gehandicapten veel maag- en darmafwijkingen voorkomen m.n. ontstekingen is extra terughoudendheid geboden t.a.v. SSRI's.