

Gebruik van psychoactieve medicatie bij kinderen en jongeren met autismespectrumstoornis in de provincie Antwerpen

E. HEYDE, M. DHAR, H. HELLEMANS, E. SCHOENTJES, D. VAN WEST

ACHTERGROND Data over prevalentie van medicatiegebruik bij mensen met autismespectrumstoornis (Ass) zijn beperkt, in het bijzonder in Europese landen. Eerdere epidemiologische studies hebben aangetoond dat de prevalentie van gebruik van psychoactieve medicatie bij personen met Ass hoog is en toeneemt. Reeds in de jaren 90 werd gesuggereerd dat het frequent gebruik van medicatie bij Ass vaak op weinig wetenschappelijke evidentie is gebaseerd.

DOEL Het gebruik van psychoactieve medicatie en van complementaire en alternatieve middelen (CAM) bij kinderen en jongeren met Ass in kaart brengen, alsook de relatie onderzoeken tussen medicatiegebruik en een aantal individuele factoren die we omvatten in het Behavioral Model of Health Service Use.

METHODE De onderzoeksgroep (0-17 jaar) in de provincie Antwerpen werd gerekruteerd via verschillende kanalen. We maakten gebruik van een vragenlijst, gehanteerd in eerder (Noord-Amerikaans) onderzoek, gericht aan ouders.

RESULTATEN Er werden 263 vragenlijsten geïncludeerd. In onze steekproef gebruikte 42,6% van de jeugd één of meerdere psychoactieve middelen. Bij 12,2% werd het gebruik van méér dan één middel gerapporteerd. De meest gebruikte psychoactieve middelen waren ADHD-medicatie (31,6%) en antipsychotica (16,7%). Ongeveer 14% nam minstens één CAM. We zagen een positieve correlatie tussen medicatiegebruik en aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit en/of epilepsie, ernst van Ass en woonvorm.

CONCLUSIE We stellen relatief lage prevalentiecijfers vast voor het gebruik van antipsychotica, antidepressiva, stemmingsstabilisatoren en sedativa in vergelijking met Noord-Amerikaanse studies. Onze bevindingen lijken dan ook meer aan te sluiten bij de huidige klinische richtlijnen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)6, 446-454

TREFWOORDEN autismespectrumstoornis, behandeling, jeugd, psychoactieve medicatie



ARTIKEL



Autismespectrumstoornis (Ass) en de frequent daarmee geassocieerde comorbide stoornissen hebben door het vroege begin, de levenslange duur en de ernst van de beperkingen een grote impact op verschillende levensdomeinen van een individu, zoals het sociale en schoolse functioneren, de globale gezondheid en de levenskwaliteit (Simonoff e.a. 2008).

Momenteel zijn enkel risperidon (voor jeugdigen van 5 tot 16 jaar) en aripiprazol (voor jeugdigen van 6 tot 17 jaar) erkend in de V.S. door de Food and Drug Administration (FDA) als effectieve en veilige middelen voor behandeling van prikkelbaarheid en agressie bij jeugd met autisme (FDA 2006, 2010; www.fda.gov). Door de Europese regulator (European Medicines Agency; EMA) wordt het gebruik van

(deze) medicatie voor de indicatie ASS niet ondersteund (EMA 2008, 2009; ema.europa.eu).

Huidige evidentie voor gebruik van psychoactieve medicatie bij autisme

De beschikbare geneesmiddelen hebben geen effect op de kernsymptomen van ASS (Hampson e.a. 2012). Er is wel evidentie voor effect van medicatie op comorbide stoornissen of problematiek.

Het effect van *methyfenidaat* op ADHD-symptomen bij kinderen met ASS is minder gunstig dan bij kinderen met ADHD zonder ASS. Het responspercentage bij kinderen met ASS blijkt minder dan de helft en er treden frequenter bijwerkingen op dan bij kinderen met ADHD zonder ASS (Stigler e.a. 2004, Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network 2005).

Onderzoek met *selectieve serotonineheropnameremmers* (SSRI's) bij kinderen met ASS is beperkt en geeft wisselende resultaten weer. Hollander e.a. (2005) duiden op een mogelijk positief effect van fluoxetine op repetitief gedrag bij jeugd met ASS. Een cochrane-review in 2013 gaf geen evidentie voor effect van SSRI's op de kern- of geassocieerde symptomen en wees op een groeiend bewijs van schadelijke bijwerkingen bij kinderen (Williams e.a. 2010).

Onderzoek toonde aan dat *klassieke antipsychotica* zoals *haloperidol* een gunstig effect kunnen hebben op gedragsproblemen bij kinderen met ASS (Campbell e.a. 1982). Voor *risperidon* is effect aangetoond op prikkelbaarheid, agressie, affectabiliteit, zelfbeschadigend gedrag, hyperactiviteit en stereotiep gedrag (McDougle e.a. 2008). Ook effect van *aripiprazol* op prikkelbaarheid, hyperactiviteit en stereotypieën werd vastgesteld in verschillende gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) en werd bevestigd in een cochrane-review (Ching & Pringsheim 2012). Onderzoeken wijzen echter ook op het risico op bijwerkingen van antipsychotica. Gewichtstoename en de geassocieerde metabole afwijkingen kunnen significante gezondheidsproblemen met zich mee brengen (Mayaan & Corell 2011). Onderzoek met *anti-epileptica* zoals *valproaat*, *lamotrigine* en *levetiracetam* toont weinig consistente resultaten en beschrijft een risico op verschillende bijwerkingen (Belsito e.a. 2001; Wasserman e.a. 2006; Hollander e.a. 2010). Er werden geen RCT's met benzodiazepines of aanverwante middelen voor behandeling van kinderen met ASS gepubliceerd.

Het gebruik van *melatonine* werd onderzocht in zeven placebogecontroleerde RCT's bij kinderen met ASS. Deze studies toonden gunstig effect aan op de slaap met name een verkorte slaaplantietijd en een verlenging van slaapduur (Garstang & Wallis 2006; Gringas e.a. 2012). De bijwerkingen waren gering en nooit significant hoger dan bij de placebogroep. In een cochrane-review waarin het

AUTEURS

EVA HEYDE, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot kinderpsychiater; thans: kinderpsychiater, Regionaal Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg, Eeklo.

MONICA DHAR, klinisch psycholoog, UKJA, gastprofessor, Universiteit Antwerpen (UA), vakgroep Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), en universitair docent Biologische psychologie, Vrije Universiteit Brussel (VUB).

HANS HELLEMANS, kinder- en jeugdpsychiater, UKJA, Antwerpen.

ERIC SCHOENTJES, kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Ziekenhuis Gent.

DIRK VAN WEST, kinder- en jeugdpsychiater, UKJA, professor, UA, vakgroep en CAPRI, en universitair docent, VUB, vakgroep Klinische Levenslooppyschologie, Brussel.

CORRESPONDENTIEADRES

Eva Heyde, CAPRI, Campus Drie Eiken (gebouw R D.R.327) Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, België.
E-mail: eva.heyde1@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-11-2015.

gebruik van *omega 3-vetzuur* bij kinderen met ASS werd beschouwd, concludeert men dat er geen evidentie voor handen is voor gunstig effect op de kernsymptomen van ASS of op hyperactiviteit (James e.a. 2011). Onderzoek naar andere vormen van complementaire of alternatieve middelen (CAM) (zoals hormonen, chelatoren, vitamines, diëten) kon eveneens geen significant effect aanduiden. Ook rond de veiligheid van dergelijke behandelingen bestaat vaak nog onduidelijkheid (Veereman e.a. 2014).

Eerder psychofarmaco-epidemiologisch onderzoek

De psychofarmaco-epidemiologische studies zijn sterk heterogeen qua studiepopulatie (jeugd en/of volwassenen, ambulante of residentiële setting), onderzoeksvraag en methodologie. We merken dat de prevalentie van het gebruik van psychoactieve medicatie in deze studies sterk varieert, van 27 tot 83%, met polyfarmacie (het gebruik van twee of meer psychoactieve middelen) van 10 tot 35%. De algemene trend is dat het gebruik van psychoactieve medicatie bij individuen met ASS toeneemt, wat ook blijkt uit longitudinale onderzoeken (Esbensen e.a. 2009; Bachmann e.a. 2013; Dalsgaard e.a. 2013). Men stelt een verschuiving vast in het frequentst voorgeschreven psychoactief middel, met antipsychotica als meest voorgeschreven

middel in de jaren 90 (Aman e.a. 1995), antidepressiva (vooral SSRI's) in latere studies (Aman e.a. 2003; Esbensen e.a. 2009) en psychostimulantia als actuele koploper (Rosenberg e.a. 2010; Coury e.a. 2012; Murray e.a. 2014). Er worden ook verschillen tussen landen gezien (Hsia e.a. 2014). De prevalentiecijfers van het gebruik van CAM variëren eveneens sterk (van 28 tot 82%).

Opvallend is dat de onderzoeken zich vooral op de Noord-Amerikaanse populatie richtten. Dit laat niet zomaar toe de conclusies toe te passen op een Europese situatie, gezien het bekende fenomeen dat het voorschrijfpatroon bij kinderpsychiatrische stoornissen verschillend blijkt te zijn tussen Europa en Noord-Amerika (Zito e.a. 2008).

Doelstellingen huidig onderzoek

Het doel van onze studie is enerzijds om prevalentie van het gebruik van psychoactieve medicatie en CAM bij jeugd met ASS in kaart te brengen, en anderzijds om de relatie te onderzoeken tussen medicatiegebruik en verschillende individuele factoren. Met deze studie zijn we de eersten die dit onderwerp in België (provincie Antwerpen) onderzoeken.

METHODE

We trachtten zo veel mogelijk ouders van kinderen (tussen 0 en 18 jaar) met een diagnose ASS en woonachtig in de provincie Antwerpen (België, 1.782.000 inwoners) te bereiken. De onderzoeksgroep werd gerekruteerd via verschillende kanalen: Vlaamse Vereniging Autisme, verschillende scholen voor buitengewoon of geïntegreerd onderwijs, kinder- en jeugdpsychiaters verbonden aan het Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie Antwerpen en verbonden aan privépraktijken in Antwerpen en ten slotte de database van het Referentiecentrum Autisme van de Universiteit van Antwerpen.

We maakten gebruik van de vragenlijst *Survey of Medications in Persons with Autism*, die gehanteerd werd in eerder (Noord-Amerikaans) onderzoek (Aman e.a. 1995). Met toestemming van de auteur, Michael Aman, werd de originele vragenlijst vertaald en waar nodig aangepast. Nadat de ouders via een schriftelijke toestemming (*informed consent*) aangaven bereid te zijn deel te nemen aan het onderzoek, kregen zij de internetlink van de vragenlijst. Ouders konden er ook voor kiezen een papieren vragenlijst in te vullen. Het studieprotocol werd goedgekeurd door het ethisch comité (EC) van Ziekenhuis Netwerk Antwerpen. De gegevens werden verzameld in de periode juni 2014-februari 2015. Met toestemming van het EC werden het geslacht en de geboortedatum van de jeugdigen telkens nagevraagd; zo konden dubbele registraties verwijderd worden.

De statistische analyse werd uitgevoerd met Statistical Package for the Social Science 21. De χ^2 -toets en Fishers exacte test werden aangewend om mogelijke verschillen in prevalentie van het gebruik van medicatie in kaart te brengen tussen verschillende groepen op basis van geslacht, leeftijdsklasse, aanwezigheid van comorbiditeit, ernstgraad van ASS, school- en woonvorm, etniciteit en de opleidingsgraad van de ouders. Correlaties werden berekend tussen leeftijd, IQ, ernstgraad van ASS en opleidingsgraad van ouders. Er werd multivariate logistische regressie toegepast om de voorspellende waarde van de individuele factoren op het gebruik van medicatie te beoordelen.

RESULTATEN

Er werden 263 vragenlijsten ingevuld die voldoende informatie weergaven over de karakteristieken van het kind en de medicamenteuze behandeling (zie **TABEL 1**).

De kinderen en jongeren over wie gerapporteerd werd in onze steekproef waren overwegend mannelijk (77,9%) en ouder dan 5 jaar (97,2%). Er werd frequent psychiatrische comorbiditeit en/of epilepsie (48,4%) gemeld.

In totaal gebruikte 42,6% van de jeugd op het moment dat de vragenlijst werd beantwoord één of verschillende psychoactieve middelen. Bij 12,2% van de jeugd werd het gebruik van meerdere middelen gerapporteerd. De meest gebruikte psychoactieve medicatie waren ADHD-medicatie (31,6%; 29,7% stimulantia en 1,9% atomoxetine en clonidine) en antipsychotica (16,7%; bij 9,9% aripiprazol en bij 6,2% risperidon). Slechts één kind gebruikte een sedativum (lorazepam).

Ongeveer 14% van de kinderen nam minstens één CAM in; 19 kinderen (7,2%) gebruikten melatonine. Andere genoemde middelen waren omega 3-vetzuurpreparaten, vitaminepreparaten, levertraancapsules, probiotica, een *Passiflora*-preparaat en een combinatiepreparaat (valeriaan, hop, andoorn en passiebloem).

We stelden een significant verschil vast in prevalentie van gebruik van medicatie tussen verschillende leeftijdscategorieën ($p = 0,047$), maar er kon daarentegen geen significante correlatie teruggevonden worden tussen leeftijd als continue variabele en het gebruik van psychoactieve medicatie ($p = 0,145$; $r = 0,090$). Het gebruik van psychoactieve medicatie daarentegen was significant hoger bij jeugd met een hogere ernst van ASS ($p = 0,01$; $r = 0,162$), deze bleek met name sterk significant hoger voor het gebruik van antipsychotica ($p = 0,002$; $r = 0,193$).

Ook de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit en/of epilepsie bleek een significante parameter te zijn voor de prevalentie van het gebruik van een of meerdere psychoactieve middelen. Dit gold voor alle onderzochte medicatieklassen en ook voor CAM. Er kon een sterk positief significant verband aangetoond worden tussen de aanwe

TABEL 1 Demografische en klinische gegevens en het gebruik van psychoactieve medicatie en CAM

	Enig Psychoactief middel	≥ 2 Psycho- actieve middelen	Klasse van psychoactieve medicatie ADHD- medicatie	Antide- pressivum	Anti- psychoticum	Anti- convulsivum	CAM
Totaal (n = 263)	42,6%	12,2%	31,6%	3,4%	16,7%	2,1%	14,4%
Geslacht (n = 263)							
Mannelijk (n = 205) (77,9%)	44,9%	13,2%	34,1%	3,4%	18,5%	2,0%	14,1%
Vrouwelijk (n = 58) (22,1%)	34,5%	8,6%	22,4%	3,4%	10,3%	5,2%	15,5%
Leeftijd (n = 263) (gem = 12,1; SD = 3,33)							
0-5 j (n = 8) (2,8%)	0%*	0%	0%	0%	0%	0%	25%
6-11 j (n = 129) (44,9%)	43,7%*	11,8%	31,9%	1,7%	17,6%	1,7%	16,0%
12-17 j (n = 150) (52,3%)	44,1%*	13,2%	33,1%	5,1%	16,9%	3,7%	12,5%
Ernst ASS (n = 255)							
Licht (n = 185) (72,2%)	37,9%**	8,2%*	27,7%	2,2%	12,0%**	1,6%	13,0%
Matig (n = 60) (23,5%)	59,1%**	20,0%*	41,7%	6,7%	30,0%**	5,0%	16,7%
Ernstig (n = 11) (4,3%)	45,5%**	27,3%*	27,3%	0%	27,3%**	9,1%	27,3%
School (n = 255)							
Regulier zonder GON (n = 8) (3,1%)	12,5%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	37,5%
Regulier met GON (n = 63) (24,7%)	39,7%	6,3%	34,9%	1,6%	9,5%	0,0%	14,3%
BuO zonder autioonderwijs (n = 52) (20,4%)	36,5%	11,5%	23,1%	1,9%	19,2%	5,8%	9,6%
BuO waarv autioonderwijs (n = 132) (51,8%)	47,7%	15,2%	33,3%	4,5%	20,5%	3,0%	15,2%
Woonvorm (n = 250)							
Gezin (n = 230) (92,0%)	39,6%*	9,6%***	28,3%*	3,0%	15,2%**	2,2%	13,5%
Regulier internaat (n = 2) (0,8%)	50,0%*	0,0%***	50,0%*	0,0%	0,0%**	0,0%	0,0%
MPI zonder autiwerking (n = 2) (0,8%)	100%*	100%***	100%*	0,0%	100,0%**	0,0%	50,0%
MPI met autiwerking (n = 16) (6,4%)	68,8%*	37,5%***	56,2%*	6,2%	31,2%**	12,5%	31,2%
Psychiatrische comorbiditeit/ epilepsie (n = 254)							
Geen (n = 131) (51,6%)	18,3%***	2,3%***	12,2%***	0,8%*	7,6%***	0,0%**	8,4%**
Wel (n = 123) (48,4%)	68,3%***	22,0%***	51,2%***	5,7%*	26,8%***	5,7%**	21,1%**
ADHD (n = 78) (30,7%)	82,1%***	26,9%***	75,6%***	3,8%	29,5%***	1,3%	23,1%*
Ticstoornis (n = 11) (4,3%)	63,6%	45,5%**	45,5%	0,0%	45,5%*	9,1%	27,3%
DCD (n = 13) (11,8%)	43,3%	6,7%	26,7%	0,0%	13,3%	3,3%	20,0%
Eetstoornis (n = 17) (7,3%)	47,1%	33,4%*	35,3%	11,8%	23,5%	5,9%	17,6%
Depressie, angststoornis (n = 5) (2,0%)	100%*	25,0%	40,0%	40,0%**	50,0%	0,0%	0,0%
Externaliserende stoornis (n = 4) (1,6%)	75,0%	50,0%	50,0%	25,0%	75,0%*	0,0%	50,0%
Slaapstoornis (n = 21) (8,3%)	61,9%	30,4%**	42,9%	14,3%*	23,8%	8,7%	47,6%***
Epilepsie (n = 6) (2,4%)	100%*	66,7%**	0,0%	0,0%	33,3%	100%***	16,7%

TABEL 1 Vervolg

	Enig Psychoactief middel	≥ 2 Psycho- actieve middelen	Klasse van psychoactieve medicatie ADHD- medicatie	Antide- pressivum	Anti- psychoticum	Anti- convulsivum	CAM
Verst. beperking o.b.v. rapportage (n = 236)							
Nee (n = 192) (81,4%)	43,8%	13,0%	32,3%	3,6%	18,2%	2,1%	16,7%
Ja (n = 44) (18,6%)	45,5%	11,4%	31,8%	2,3%	15,9%	6,8%	11,4%
IQ-scores (n = 154) (gem = 96,8; SD = 22,7)							
≤69 (n = 16) (10,4%)	56,2%	6,2%	37,5%	6,2%	18,8%	6,2%	0,0%
70-84 (n = 33) (21,4%)	51,5%	15,2%	33,3%	3,0%	27,3%	3,0%	24,2%
85-99 (n = 37) (24,0%)	48,6%	18,9%	37,8%	5,4%	21,6%	0,0%	13,5%
100-114 (n = 39) (25,3%)	51,3%	12,8%	33,3%	2,6%	25,6%	2,6%	17,9%
115-129 (n = 12) (7,8%)	41,7%	8,3%	41,7%	0,0%	8,3%	0,0%	25,0%
≥130 (n = 17) (11,0%)	51,3%	11,8%	52,9%	5,9%	11,8%	0,0%	23,5%
Land van origine van ouders (n = 250)							
Beide ouders België (n = 220) (89,2%)	40,9%	10,9%	29,5%	3,2%	15,9%	2,7%	14,5%
Een van ouders niet België (n = 13) (4,8%)	46,2%	23,1%	38,5%	0,0%	30,8%	0,0%	7,7%
Beide ouders niet België (n = 17) (5,9%)	52,9%	11,8%	35,3%	0,0%	23,5%	0,0%	11,8%
Opleidingsniveau van moeder (n = 251)							
laag (n = 30) (12,0%)	40,0%	20,0%	23,3%	10,0%	26,7%	6,7%	10,0%
middenhoog (n = 84) (33,5%)	45,2%	10,7%	35,7%	2,4%	14,3%	2,4%	14,3%
hoog (n = 137) (54,6%)	40,9%	10,2%	29,2%	2,2%	16,1%	2,2%	16,1%
Opleidingsniveau van vader (n = 243)							
laag (n = 54) (22,2%)	48,1%	16,7%	35,2%	3,7%	24,1%	3,7%	11,1%
medium (n = 104) (42,8%)	39,4%	9,6%	29,8%	1,9%	14,4%	1,9%	16,3%
hoog (n = 85) (35,0%)	40,0%	9,4%	30,6%	2,4%	11,8%	2,4%	14,0%

MPI: medisch pedagogisch instituut; GON: geïntegreerd onderwijs; BuO: buitengewoon onderwijs.

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p ≤ 0,001

zigheid van ADHD en het gebruik van enig psychoactief middel ($p < 0,001$), met een oddsratio van 25,5 na multivariate logistische regressie. Daarenboven was er ook een positieve correlatie tussen de aanwezigheid van ADHD en het gebruik van verschillende psychoactieve middelen ($p < 0,001$), van ADHD-medicatie op zich ($p < 0,001$), van anti-psychotica ($p = 0,001$) en van CAM ($p = 0,019$). Alle kinderen met epilepsie ($n = 6$) gebruikten een anticonvulsivum. Van de kinderen met slaapproblemen gebruikten 47,6% minstens één CAM (melatonine).

DISCUSSIE

Dit is de eerste gepubliceerde studie die als doel had om prevalentiecijfers van het gebruik van psychoactieve medicatie en CAM bij Belgische jeugd met ASS in kaart te brengen. Wij vonden een prevalentie van 42,6% voor het gebruik van enig psychoactief middel. Daarenboven nam bijna een derde van de patiënten die psychoactieve medicatie gebruikte, meer dan één psychoactief middel in. Inderdaad waren de totale prevalentiecijfers voor het gebruik van psychoactieve medicatie en van CAM lager in

deze Belgische studie dan in recente en grootschalige Noord-Amerikaanse studies. Ook de studies van Murray e.a. (2014) in het Verenigd Koninkrijk (29%) en Bachmann e.a. (2013) in Duitsland (33%) duiden op lagere prevalenties dan in Noord-Amerika. Niettemin waren de totale prevalentiecijfers van ons onderzoek wel hoger dan die van andere Europese studies.

Deze hogere prevalentie lijkt vooral toegeschreven te kunnen worden aan de hoge prevalentiecijfers voor ADHD-medicatie, met name voor stimulantia. Bijna drie kwart (74,2%) van de kinderen die minstens één psychoactief middel gebruikten, nam ADHD-medicatie in. Het absolute prevalentiecijfer van ADHD-medicatie was 31,6%. In het Britse onderzoek was dit 7,9% (Murray e.a. 2014), in het Duits onderzoek 12,5% (Bachmann e.a. 2013), en in het Deense 16% (Dalsgaard e.a. 2013). Ook het gebruik van antipsychotica (16,7%) is in ons onderzoek hoger dan in het Britse (7,3%) en Duitse onderzoek (11,7%).

De verschillen in het gebruik van psychoactieve medicatie tussen Noord-Amerika en Europa enerzijds en binnen Europa anderzijds, werden al eerder gerapporteerd in het onderzoek van Zito e.a. (2008) en Hsia e.a. (2014). Men verklaart de verschillen door het verschil in hanteren van diagnostische criteria, verschillende klinische richtlijnen en verschillen in organisatie van gezondheidszorg (met restricties door regulatie, terugbetalingregels) en in culturele overtuigingen.

Verklarend model

In het tweede deel van onze analyse trachtten we de belangrijkste variabelen te integreren in het *Behavioral Model of Health Service Use* van Andersen (2008). Dit model gaat uit van de optiek dat het gebruik van gezondheidszorg bepaald wordt door persoonsgebonden en omgevingsdeterminanten en de eventuele wisselwerking tussen deze twee. Op individueel niveau stelt men dat het gebruik van gezondheidszorg in verband staat met drie categorieën van factoren:

- *predisposing factors* (voorbeschikkende kenmerken die reeds bestaan voorafgaand aan de manifestatie van ziekte),
- *enabling factors* (de middelen die mensen al dan niet ter beschikking hebben om zorg te gebruiken) en
- *need factors* (de behoefte aan zorg, verband houdend met de individuele gezondheidsstatus en functiebeperkingen).

VOORBESCHIKKENDE FACTOREN

In onze onderzoekspopulatie stelden we geen significant verband vast tussen *leeftijd* (als continue variabele) en het gebruik van psychoactieve medicatie. In bijna elke eerdere epidemiologische studie bleek leeftijd een voorspellende factor op een verhoogd gebruik van medicatie bij kinderen met ASS. Er wordt aangehaald dat leeftijd de kans op comor-

biditeit en gedragsrisico's vergroot. Mandell e.a. (2008) zagen bij een grootschalig onderzoek de prevalentiecijfers van gebruik van psychofarmaca verschillen van 56% bij 6- tot 11-jarigen tot 73% bij 18- tot 21-jarigen. Esbensen e.a. (2009) stelden tijdens een longitudinaal onderzoek over 4,5 jaar bij adolescenten en volwassenen vast dat wanneer eenmaal met medicatie gestart wordt, de kans zeer groot is dat deze ook voor langere tijd wordt gecontinueerd.

We zagen dat de prevalentiecijfers voor het gebruik van psychoactieve medicatie niet significant hoger waren bij *jongens*. Geen van de eerdere onderzoeken toonde een significant verband aan tussen het totaal gebruik van psychoactieve middelen en het geslacht.

Onze steekproef was mogelijk te beperkt in grootte om een verband met *etniciteit/migratieachtergrond* te kunnen aantonen. Noord-Amerikaanse studies naar gebruik van psychoactieve medicatie in verschillende etnische groepen lijken aan te geven dat de blanke populatie deze het meest gebruikt (Mendell e.a. 2008; Coury e.a. 2012, Spencer e.a. 2013).

MIDDELEN

In geen van de onderzoeken kon men vaststellen dat het *inkomen* van de ouders een verschil maakte op het gebruik van psychoactieve medicatie (Frazier e.a. 2011; Memari e.a. 2012; Spencer e.a. 2013). In ons onderzoek werd deze variabele niet geïncludeerd.

BEHOEFTE

Het gebruik van psychoactieve medicatie bleek significant hoger bij jeugd met een matige en hoge *ernst van ASS*. Deze bleek met name sterk significant hoger voor het gebruik van antipsychotica. Eerder onderzoek toonde een wisselend verband aan tussen ernstgraad/type en medicatiegebruik (Aman e.a. 1995; Mandell e.a. 2008; Rosenberg e.a. 2010; Frazier e.a. 2011).

We zagen geen significant verband tussen de aanwezigheid van een *verstandelijke beperking* en gebruik van psychoactieve medicatie of CAM. In eerdere onderzoeken kwam een verstandelijke beperking naar voren als belangrijke risicofactor op een verhoogd gebruik van medicatie (Aman e.a. 2003; Mandell e.a. 2008; Rosenberg e.a. 2010). Omgekeerd gold in het onderzoek van De Bildt e.a. (2006) dat bij kinderen met verstandelijke beperking, de aanwezigheid van ASS de kans op gebruik van psychoactieve medicatie verhoogde.

De aanwezigheid van psychiatrische *comorbiditeit* en/of epilepsie bleek in ons onderzoek sterk gecorreleerd te zijn met het gebruik van een of meerdere psychoactieve middelen. Dit gold voor alle onderzochte medicatieklassen en voor CAM. Hiermee bevestigen we de bevindingen van eerdere onderzoeken (Mendell e.a. 2008; Rosenberg e.a.

2010; Memari e.a. 2012; Coury e.a. 2012; Spencer e.a. 2013). In ons onderzoek bleek de prevalentie van het gebruik van psychoactieve medicatie bij kinderen en adolescenten met ASS in combinatie met ADHD bijna 26 keer hoger te liggen dan bij kinderen met ASS zonder ADHD. Kinderen met comorbiditeit bleken daarenboven in ons onderzoek ook meer CAM te gebruiken, dit was met name ook significant bij aanwezigheid van ADHD of slaapproblemen.

We zagen dat een restrictievere woonvorm (bijv. het verblijf in een medisch pedagogisch instituut) gepaard ging met een hoger gebruik van enige psychoactieve medicatie, van méér dan één middel, en van ADHD-medicatie en antipsychotica. Waarschijnlijk tonen kinderen die in een restrictieve woonvorm verblijven vaak ook meer gedragsproblemen en -risico's. Ook Aman e.a. (2003) stelden vast dat een restrictievere woonvorm gepaard ging met een hoger gebruik van psychoactieve middelen.

Tussen de schoolvorm en het gebruik van psychoactieve medicatie en CAM kon geen significant verband aangetoond worden. Deze relatie werd niet onderzocht in eerdere studies.

Beperkingen

Als grote beperking van ons onderzoek geldt dat slechts een klein deel van de doelpopulatie werd bereikt. Naar schatting zijn er in de provincie Antwerpen ongeveer 3500 kinderen met ASS. De resultaten dienen daarom met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. We vermoeden dat mede door de verplichting een schriftelijk informed consentformulier te gebruiken (een elektronisch werd onvoldoende bevonden door het EC) het responspercentage werd gedrukt. Illustratief hiervoor is bijvoorbeeld het veel hogere percentage elektronisch ingevulde vragenlijsten (98,5%) in vergelijking met papieren versies (1,5%).

Een tweede beperking is dat door de rekruteringsmethode (onder meer via kinder- en jeugdpsychiatrische centra) mogelijk een selectiebias is opgetreden. Onze steekproef bevat waarschijnlijk meer jeugd met ASS waarbij bij de begeleiding een kinder- en jeugdpsychiater betrokken is. Dit kan een invloed hebben op de prevalentie van het voorschrijven van psychoactieve middelen.

Hiernaast valt in onze steekproef op dat (op basis van de rapportage van ouders) slechts 18,6% van de kinderen met

ASS een graad van verstandelijke beperking heeft. Dit is lager dan wordt geschat in de populatie van kinderen met ASS (Mash & Barkley 2003). Mogelijk kan dit de totale prevalentiecijfers van het gebruik van medicatie beïnvloed hebben.


Verder maakten we gebruik van een oudervragenlijst die reeds in andere vergelijkbare studies werd aangewend, maar de Nederlandse versie werd niet gevalideerd. In onze onderzoekspopulatie werd ook de diagnose van ASS gesteld door verschillende centra en specialisten zonder uniforme, gestandaardiseerde procedure.

CONCLUSIE

We besluiten op basis van ons onderzoek dat de totale prevalentiecijfers voor het gebruik van psychoactieve medicatie lager zijn dan die van recente en grootschalige Noord-Amerikaanse studies. Er is een opvallend hoog gebruik van psychostimulantia in vergelijking met andere Europese studies. De literatuurstudie leert ons dat er voor gebruik van deze klasse bij comorbiditeit van ASS met ADHD wel enige evidentie bestaat.

De prevalentiecijfers voor het gebruik van antipsychotica, antidepressiva, anti-epileptica/stemmingsstabilisatoren en sedativa en alternatieve middelen zijn veel lager dan in Noord-Amerikaanse onderzoeken. Onze bevinding van het relatief lage gebruik van deze middelen lijkt dan ook meer aan te sluiten bij de huidige klinische richtlijnen (National Institute for Health and Care Excellence 2013; Veereman e.a. 2014).

We ondersteunen de aanbeveling van vroegere studies dat meer onderzoek noodzakelijk is om verder zicht te krijgen op de effecten en potentieel schadelijke bijwerkingen (op korte, middellange en lange termijn) van psychoactieve medicatie in de behandeling van de kern- en geassocieerde symptomen bij kinderen met ASS. Het is belangrijk dat de medicamenteuze behandeling kan worden gefundeerd en gestandaardiseerd, met als ultieme doelstelling het uitwerken van meer individueel aangepaste (farmacologische) behandelprotocollen.

 Michael Aman gaf toestemming om de originele vragenlijst te gebruiken, te vertalen en aan te passen.

LITERATUUR

- Andersen RM. National health surveys and the behavioral model of health services use. *Med Care* 2008; 46: 647-53.
- Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 527-34.
- Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarpahre G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1672-81.

- Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 2551-63.
- Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 175-81.
- Bildt A de, Mulder EJ, Scheers T, Minderaa RB, Tobi H. Pervasive developmental disorder, behavior problems, and psychotropic drug use in children and adolescents with mental retardation. *Pediatrics* 2006; 118: 1860-6.
- Campbell M, Anderson LT, Small AM, Perry R, Green WH, Caplan R. The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1982; 12: 167-75.
- Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 5.
- Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R, e.a. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012; 130 (Suppl 2): S69-76.
- Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 432-9.
- Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 1339-49.
- Frazier TW, Shattuck PT, Narendorf SC, Cooper BP, Wagner M, Spitznagel EL. Prevalence and correlates of psychotropic medication use in adolescents with an autism spectrum disorder with and without caregiver-reported attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 571-9.
- Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 2006; 32: 585-9.
- Gringas P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, e.a. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: Randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012; 345: 1-16.
- Hampson DR, Gholizadeh S, Pacey LK. Pathways to drug development for autism spectrum disorders. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 189-200.
- Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviours in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 582-9.
- Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, e.a. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 990-8.
- Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 999-1009.
- James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11.
- Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 517-35.
- Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008; 121: 441-8.
- Mash EJ, Barkley RA. *Child psychopathology* (2de ed). New York: Guilford Press; 2003. 409-54.
- McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (S4): 15-20.
- Memari AH, Ziaee V, Beygi S, Moshayedi P, Mirfazeli FS. Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders: perspective from a developing country. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 563-9.
- Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, e.a. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 1011-21.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism: The management and support of children and young people on the autism spectrum [CG170] 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1266-74.
- Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 342-51.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 921-9.
- Spencer D, Marshall J, Post B, Kulakodlu M, Newschaffer C, Dennen T, e.a. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2013; 132: 833-40.
- Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ, Wiegand RE, McDougle CJ. A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 49-56.
- Veereman G, Holdt Henningsen K, Eysen

M, Benahmed N, Christiaens W, Bouchez M-H, e.a. Management of autism in children and young people: a good clinical practice guideline. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.

- Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, e.a.

Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 363-7.

- Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8.

- Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, e.a. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2: 26-33.

SUMMARY

Prevalence of the use of psychoactive medication to treat young persons with autism spectrum disorder in the province of Antwerp, Belgium

E. HEYDE, M. DHAR, H. HELLEMANS, E. SCHOENTJES, D. VAN WEST

BACKGROUND Very little information is available concerning the prevalence of the use of medication for treatment of individuals with autism spectrum disorder (ASD), particularly in European countries. Earlier studies have shown that a large number of patients with ASD use at least one psychoactive drug and that the numbers are increasing. Even in the nineties, studies suggested that the frequent use of psychoactive medication was widespread, although at the time there were only limited grounds for this assumption.

AIM To assess the prevalence with which psychoactive medication and complementary and alternative medicine (CAM) are being used for treating young people with ASD, and also to investigate relations between medication use and a number of individual characteristics that are included in the Behavioral Model of Health Service Use.

METHOD The study sample (0-17 years) in the province of Antwerp, Belgium, was recruited by various means. We used a questionnaire that had been previously used in North American studies and that had to be completed by the parents of the young persons involved in the study.

RESULTS We included data from 263 questionnaires. In our sample 42.6% of the young persons used one or more one psychoactive drug. More than 12.2% used more than one drug. The most frequently used psychoactive drugs were ADHD-medication (31.6%) and antipsychotics (16.7%). About 14% used at least one CAM. We found a positive relationship between the use of medication and psychiatric comorbidity and/or epilepsy, the severity of autism and the parents' living conditions.

CONCLUSION We found a relatively low use of antipsychotics, antidepressants, mood stabilisers and sedatives, the prevalence being lower than that reported in North American studies. Our findings appear to be in accordance with current clinical guidelines.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)6, 446-454

KEY WORDS autism spectrum disorder, young persons, treatment, psychoactive medication