

Kinder- en jeugdpsychiatrie

Bijwerkingen psychofarmaca bij kinderen

Wanneer het op het bijwerkingenprofiel aankomt, zijn escitalopram en fluoxetine als antidepressivum bij kinderen de veiligste keuze, lurasidon als antipsychoticum, lithium als stemmingsstabilisator en methylfenidaat als ADHD-middel. Dat blijkt uit een omvangrijke systematische meta-review die recent gepubliceerd is in *World Psychiatry*, waarin 80 middelen onder de loep genomen werden.

Solmi en collega's constateerden dat kennis over de veiligheid van psychotrope medicatie bij kinderen weliswaar toeneemt, maar dat de gegevens nog erg gefragmenteerd zijn. Beschikbare netwerkmeta-analyses en meta-analyses over de werking van medicijnen beschrijven effectiviteit vaak als eerste uitkomstmaat. Veiligheid en bijwerkingen worden lang niet altijd met eenzelfde prioriteit geëvalueerd. Door veiligheid als eerste uitkomstmaat te kiezen willen de onderzoekers met deze meta-review deze lacune verkleinen.

Zij identificeerden in totaal 78 bijwerkingen, onderverdeeld in 19 categorieën zoals bewegingsstoornissen, gastro-intestinale klachten, cardiovasculaire klachten en metabole klachten.

Ze includeerden 9 netwerkmeta-analyses, 39 meta-analyses, 90 gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) en 8 cohortstudies, met in totaal 337.686 kinderen en adolescenten. In totaal beschouwden ze 80 middelen: 44 antidepressiva, 21 antipsychotica, 7 ADHD-middelen en 8 stemmingsstabilisatoren.

Misselijkheid en overgeven waren het sterkst geassocieerd met antidepressiva. Sedatie en gewichtstoename met stemmingsstabilisatoren en met antipsychotica, met bij die laatste ook extrapiramidale bijwerkingen. Verminderde eetlust en insomnia waren vooral geassocieerd met ADHD-medicatie.

Voor 6 antidepressiva, 8 antipsychotica, 3 ADHD-middelen en 2 stemmingsstabilisatoren waren voor 20% of meer van de 78 geïdentificeerde bijwerkingen data beschikbaar. Uit deze lijst medicijnen kwam een relatief veilig profiel naar voren voor escitalopram, fluoxetine, lurasidon, methylfenidaat en lithium. De volgende middelen bleken per categorie het minst veilig: venlafaxine, olanzapine, atomoxetine, guanfacine en valproïnezuur.

Voorzichtigheid hierbij is geboden, onder meer omdat voor veel middelen geldt dat de data incompleet zijn of in sommige gevallen geheel ontbreken. 'Het ontbreken van bewijs voor bepaalde bijwerkingen kan natuurlijk niet worden beschouwd als bewijs van hun afwezigheid', aldus de auteurs.

Voorts benoemen zij dat RCT's vaak van relatief korte duur zijn. Dat maakt het lastig om zeldzame bijwerkingen of langetermijnbijwerkingen in kaart te brengen. Daarbij focussen de studies zich op medicatie die geïndiceerd is voor een bepaalde stoornis, waardoor gegevens over off-labelgebruik buiten beschouwing blijven. De auteurs benadrukken met klem dat in studies naar psychofarmaca bij kinderen en adolescenten bijwerkingen en gezondheidsschade veel uitgebreider en systematischer gerapporteerd dienen te worden.

LITERATUUR

- Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, e.a. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020; 19: 214-32.

De waarde van een warm nest?

Meer dan socio-economische factoren, zijn positieve familiefactoren van invloed op het risico op mentale problemen bij adolescenten. Deze positieve aspecten lijken bovendien een gunstig effect te hebben op hun vertrouwen in de hulpverlening door de huisarts. Dat suggereren althans de resultaten van een crosssectionele studie in Noord-Ierland, waarover Leavey en collega's schrijven in *Journal of Affective Disorders*.

De onderzoekers selecteerden acht middelbare scholen in verschillende gebieden, zoals meer stedelijk versus meer ruraal, en nodigden leerlingen van 13-18 jaar uit voor deelname aan de studie. Ouders kregen een begeleidende brief waarin de studie werd toegelicht, voorzien van een formulier dat de optie bood tot weigeren. Niet deelnemen moest dus

actief worden aangegeven, wat ertoe leidde dat slechts 5 ouders niet wilden deelnemen. In totaal ging het om 1673 leerlingen, van wie 62% meisjes.

De onderzoekers bepaalden het risico op aanwezigheid van mentale problemen aan de hand van de *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ). Socio-economische invloeden werden onder meer afgeleid uit postcodegegevens en de *Family Affluence Scale* (FAS). Over vertrouwen in de hulpverlening door huisartsen gingen 17 vragen, te scoren op een 7-puntsli-kertschaal. De onderzoekers gebruikten twee vragenlijsten (*Family Life Scales* en *Home Life Scales*) om inzicht te krijgen in de familiesituatie. Te denken valt daarbij aan de aard en mate van gezamenlijke activiteiten en het gevoel terecht te kunnen bij ouders voor advies en steun.

Noord-Ierland kampt, in vergelijking met de rest van het Verenigd Koninkrijk, met een hoog aantal suïcides, ook onder jonge mensen. De onderzoekers vroegen daarom ook naar zelfbeschadiging, suïcidale gedachten en suïcidepogingen. Bij 1 op de 4 meisjes bleek een mentaal probleem aanwezig. Bij jongens was dat 1 op de 10 (OR: 2,68; 95%-BI: 1,88-3,81). Opmerkelijk: een verhoogd risico op mentale problemen bij meisjes was geassocieerd met atheïsme/agnosticisme (OR: 1,94; 95%-BI: 1,09-3,45). Dat betrof 10% van de deelnemers. Verder was 60% katholiek, 28% protestant en de rest aanhan-ger van een andere, niet nader gespecificeerde religie.

Ruim 20% van de leerlingen (27% meisjes, 11% jongens) zei in de afgelopen 12 maanden serieus nagedacht te hebben over zelfbeschadiging. Ongeveer de helft van hen zei het ook daadwerkelijk te hebben gedaan. Het risico hierop was het grootst bij 15-jarigen. Ook hier werden associaties gevonden met religie, waarbij een verhoogd risico gezien werd bij atheïsme/agnosticisme en minderheidsreligies.

Over het geheel bekeken, bestond er met een gemiddelde score van 4,2 (SD: 1,2) een relatief hoog vertrouwen in de huisarts. Echter, ruim een derde van de deelnemers scoorde onder de 3,7, een score die duidt op een laag vertrouwen. Hoewel de onderzoekers anders hadden verwacht, constateren zij dat een hoge score op de SDQ, suïcidaliteit, en een lager vertrouwen in de huisarts, niet geassocieerd waren met socio-economische indicatoren. Voorts bleek dat voor adoles-centen die een hoger vertrouwen in de huisartsenzorg rapporteerden vaker gold dat zij met beide ouders samenwoonden, en zij scoorden hoger op de FLS en HLS. Elke punt dat de score op de FLS en HLS steeg, steeg het vertrouwen mee met 3% respectievelijk 2%.

LITERATUUR

- Leavey G, Rosato M, Harding S, Corry D, Divin N, Breslin G. Adolescent mental health problems, suicidality and seeking help from general practice: a cross-sectional study (Northern Ireland Schools and Wellbeing Study). *J Affect Disord* 2020; 274: 535-44.

Een verkenning van neuronale patronen bij baby's met autisme in de familie Er zijn aanwijzingen voor het bestaan van atypische synaptische en neuronale activiteit in bepaalde hersengebieden van neonaten bij wie een gevoeligheid voor autisme in de familie zit. Ciarrusta en collega's publiceren in *Translational Psychiatry* een analyse van de fMRI-data van 40 pasgeboren baby's.

Uit dierstudies naar kenmerken van autisme is naar voren gekomen dat atypische vroege neurale activiteit een belang-rijk kwetsbaarheidsmechanisme is dat mogelijk functionele connectiviteit bij het opgroeien verandert, en vatbaar maakt voor een verstoring in het rijpingsproces van neurale circuits. Ciarrusta en collega's hoopten meer te weten te komen over een mogelijk soortgelijke gang van zaken bij mensen, door functionele connectiviteit te meten in de herse-nen van pasgeboren baby's.

De onderzoekers werven 20 geschikte neonaten van wie een eerstegraadsfamilielid autisme had, voor de *EU-AIMS Brain Imaging in Babies*-studie. In 4 van de gevallen was er naast autisme ook een ADHD-diagnose. De 20 neonaten werden gematcht met 20 neonaten bij wie voor zover bekend geen neurobiologische ontwikkelingsstoornis bij eerstegraadsfa-milieleden voorkwam.

De onderzoekers maakten scans wanneer de baby's na het voeden in slaap waren gevallen. De connectiviteit binnen de netwerken onderzochten zij onder meer aan de hand van een regionale homogeniteitanalyse (ReHo), waarbij de syn-chroniciteit in een bepaalde voxel (minuscule deeltje) vergeleken kan worden met de naburige voxel. Hoe sterker de correlatie hiertussen is, des te groter de regionale homogeniteit. De aanname is dat grotere regionale homogeniteit een indicatie geeft van betekenisvolle hersenactiviteit.

In beide groepen werden de grootste ReHo-waarden gezien in de somatosensorische netwerken, waarvan bekend is dat het rijpingsproces hier actief is in deze fase van de perinatale periode. Een grotere lokale connectiviteit werd gezien in de groep neonaten bij wie autisme in de familie zat. Voor verschillen in atypische connectiviteit over lange afstanden werden geen aanwijzingen gevonden.

Of verschillen in deze lokale connectiviteit correleren met een typische of atypische ontwikkeling bij kinderen, zal nog moeten blijken. Ciarrusta en collega's zijn van plan de ontwikkeling van de baby's te volgen.

Op dit moment benadrukken de onderzoekers dat hun studie niet opgezet is met het doel tot een voorspellende test van een binaire diagnostische uitkomstmaat te komen. De resultaten geven een aanwijzing voor een mogelijk biologische factor die, in samenhang met genetische en omgevingsfactoren, gerelateerd kan zijn aan het tot uiting komen van stoornissen als autisme. Juist die complexiteit maakt dat studies naar de pathofysiologie van autisme zulke uiteenlopende, vaak tegenstrijdige, resultaten laten zien.

LITERATUUR

- Ciarrusta J, Dimitrova R, Bataille D, O'Muircheartaigh, Cordero-Grande L, Price A, e.a. Emerging functional connectivity differences in newborn infants vulnerable to autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 131.

De robot, de therapie of de combinatie?

Jonge kinderen met autisme zijn over het algemeen positief over een sociale robot als onderdeel van *pivotal response treatment* (PRT). Dat concluderen Nederlandse onderzoekers in *Scientific Reports*. Het effect van de robot laat zich echter moeilijk scheiden van het effect van de therapie.

De afgelopen decennia is het aantal studies naar de inzet van robots bij kinderen met autisme gestaag toegenomen, maar interventies gericht op de kernsymptomen, zoals moeite met sociaal contact, laten wisselende resultaten zien.

Van den Berk-Smeekens en collega's, werkzaam bij Karakter Centrum Jonge Kind, beschrijven de ervaringen van 25 kinderen (en hun ouders) die als onderdeel van een behandeling wekelijks te maken kregen met de sociale robot Nao. De kinderen, met een gemiddelde leeftijd van 6,2 jaar (SD: 1,4), hadden een duidelijke klinische diagnose van autisme. De groep kinderen maakt deel uit van een RCT naar de werking van PRT, al dan niet in combinatie met de sociale robot, versus de standaard autismezorg bij Karakter, centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie. PRT is een intensieve vorm van therapie voor kinderen met autisme, die focust op gedrag en gericht is op centrale vaardigheden, zoals motivatie voor sociaal contact en initiatief nemen. De ouders zijn intensief bij de behandeling betrokken.

Bij deze groep startte elke ouder-kindssessie met 15-20 minuten waarin het kind onder begeleiding van de therapeut met de sociale robot aan de slag ging. De robot is onder meer in staat tot bewegingen, korte gesprekjes en initiatief tot samenspel.

De groep kinderen beoordeelde de robot, aan de hand van smileys, hoofdzakelijk positief (gemiddeld tussen de 4 en 5 punten op 5-puntsschaal). De onderzoekers vroegen ook, bij aanvang van de sessie en na afloop, hoe de kinderen zich voelden. Het antwoord daarop was in eenzelfde mate positief. Genoemde redenen voor een positief gevoel bij aanvang hingen vaak niet direct samen met de sessie (35%), of er werd geen reden genoemd (27%). Na afloop van de sessie werd het positieve gevoel meestal gekoppeld aan de therapiesessie, maar dit was in de helft van de gevallen niet specifiek toe te schrijven aan de robot.

De conclusie is dat het toevoegen van de robot aan de therapie gewaardeerd werd door de kinderen. Of dat tot daadwerkelijk gunstigere uitkomsten leidt van de PRT zal nog moeten blijken.

LITERATUUR

- Van den Berk-Smeekens I, Van Dongen-Boomsma M, De Korte MWP, Den Boer JC, Oosterling IJ, Peter-Scheffer NC. Adherence and acceptability of a robot-assisted Pivotal Response Treatment protocol for children with autism spectrum disorder. *Sci Rep* 2020; 10: 8110.