

Een algoritme voor psychofarmaca bij verstandelijk gehandicapten: psychiatrische diagnostiek in drie stappen¹

W.M.A. VERHOEVEN, S. TUINIER†, J.I.M. EGGER

ACHTERGROND De psychiatrische behandeling van verstandelijk gehandicapten bevindt zich in een voorwetenschappelijk stadium, afgemeten aan het gebruik om diagnostiek te verrichten aan de hand van DSM-vignetten die noch voor deze weinig homogene doelgroep ontwikkeld zijn, noch de status hebben van een op etiologie en pathogenese gebaseerde diagnostiek. De farmacologische behandeling van storend gedrag komt meestal vrij willekeurig tot stand.

DOEL Het bevorderen van het besef dat de psychiater die met deze doelgroep te maken krijgt, moet beschikken over een grondige kennis van de syndromen op dit terrein met de bijbehorende psychiatrische en somatische comorbiditeit en van aangrenzende vakgebieden zoals genetica, epileptologie en farmacologie.

METHODE Aan de hand van de internationale wetenschappelijke literatuur werd nagegaan wat de rationale is voor de gangbare, vaak vrij willekeurige farmacotherapie bij storend gedrag.

RESULTATEN Een diagnostisch algoritme werd geformuleerd dat nuttig kan zijn bij het verschaffen van evidence-based specialistische behandeladviezen en dat tevens gericht is op het voorkómen van schade.

CONCLUSIE Ter compensatie van een doorgeschoten top-downoriëntatie, waarbij men vanuit symptomen naar een onderliggende oorzaak redeneert, dient men bij de diagnostiek uit te gaan van een bottom-upbenadering waarbij de etiologie het vertrekpunt moet zijn. Op basis daarvan kan men (soms) een onderbouwd behandelvoorstel doen. In alle overige gevallen kan er voorlopig hooguit sprake zijn van symptomatische farmacotherapie met een beperkt aantal, goed gedocumenteerde psychofarmaca.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)3, 161-171]

TREFWOORDEN consultatie, psychofarmaca, syndromen, verstandelijke handicap

Het voorschrijven van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten is ingewikkeld vanwege de schaarste aan gecontroleerde onderzoeken en het veelvuldig voorkomen van conceptuele misvattingen. Verstandelijk gehandicapten zijn namelijk geen homogene groep en daarom werd recent gewezen op het grote belang van het afschaffen

van de term ‘verstandelijke handicap’ (Salvador-Carulla & Bertelli 2008). In ongeveer de helft van deze patiëntengroep kan de etiologie van de verstandelijke handicap worden vastgesteld.

Bij de behandeling is de vraag dus niet via welke algemene richtlijnen psychofarmaca moeten worden voorgeschreven, maar of er een

gerichte farmacotherapie mogelijk is, rekening houdend met de etiologie en de comorbiditeit.

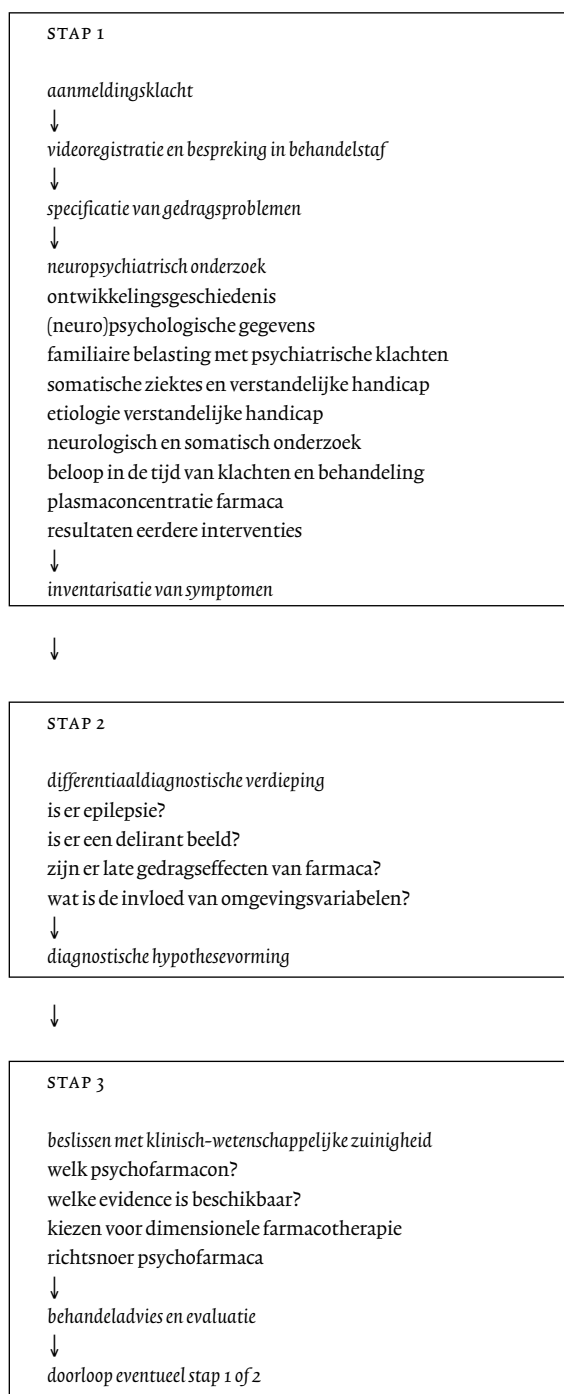
In dit artikel beschrijven wij eerst een diagnostisch algoritme dat men kan volgen alvorens een medicamenteuze interventie voor te stellen (figuur 1). In 2004 hebben wij al een eerste aanzet tot een dergelijk algoritme geformuleerd (Verhoeven e.a. 2004). Twee jaar later is een Canadese consensus verschenen (de *Guidelines for primary health care of adults with developmental disabilities*) waarin de relevante diagnostische stappen hiërarchisch zijn gerangschikt (Sullivan e.a. 2006).

STAP 1: DIAGNOSTISCHE STARTPUNTEN

De psychiater wordt vaak in consult gevraagd voor een snelle symptomatische reductie van storend probleemgedrag, meestal 'challenging behaviour' genoemd (Verhoeven e.a. 2004). Het is onwaarschijnlijk dat dit een uitdrukking is van een eenduidige psychiatrische stoornis. Het is derhalve van groot belang om de consultvraag te 'vertalen' en toe te lichten met bijvoorbeeld videoregistraties. Ook dient men de vraag aan te vullen met gegevens uit (neuro)psychologisch onderzoek en uitgebreide (hetero)anamnese.

Storend gedrag kan bijvoorbeeld een uitdrukking zijn van een depressie. Depressies manifesteren zich namelijk frequent als stoornissen in de agressieregulatie, waardoor de behandeling in de praktijk helaas meestal geschiedt met antipsychotica in plaats van met antidepressiva (Allan & Davies 2007). Bovendien dient men zich te realiseren dat stemmingsstoornissen in de zin van een episodische ontregeling van stemming en gedrag, zonder dat er sprake is van een bipolaire stoornis of cyclothymie, geregeld vóórkomen bij mensen met een hersenaandoening (Gualtieri 2002) en ook bij verstandelijk gehandicapten (Janowsky & Davis 2005). Periodiek ontregeld gedrag zou hiervan een uitdrukking kunnen zijn (Verhoeven & Tuinier 2001). Een ander belangrijk signaal is het bestaan van dysmorphieën die kunnen wijzen op een specifiek syndroom met een vergrote kans op enerzijds gedragsstoornissen en anderzijds het ontstaan

FIGUUR 1 Een diagnostisch farmacotherapeutisch algoritme voor de behandeling van patiënten met een verstandelijke handicap



van psychiatrische symptomen. Voorbeelden zijn psychosen bij het 22q11-deletiesyndroom en bipolair affectieve stoornissen bij het syndroom van Prader-Willi (Verhoeven e.a. 2007).

Voor de differentiaaldiagnostiek zijn gegevens uit de ontwikkelingsgeschiedenis en de familieanamnese essentieel. Een relevant voorbeeld is het autismespectrum, een gedragsyndroom gekenmerkt door stoornissen in de communicatie en de sociale interactie, dat vaak samenhangt met verstandelijke handicap. Tevens moet men eraan denken dat zo'n gedragsyndroom ook kan optreden als gevolg van een 'verworven' hersenafwijking (Gillberg 1992). 'Autistisch gedrag' is dus geen einddiagnose, maar de start van een etiologische zoektocht.

Ook somatische bijzonderheden kunnen de ontwikkeling en het gedrag nadelig beïnvloeden en kunnen wijzen op een specifiek syndroom (Prater & Zylstra 2006). Bekende voorbeelden zijn: gehoorsvermindering en dus communicatiestoornissen bij het 18q-syndroom (Verhoeven e.a. 2006a), groeivertraging ten gevolge van tekort aan groeihormoon of schildklierhormoon bij het syndroom van Williams (Kuijpers e.a. 1999) en slikproblemen bij het 22q11-deletiesyndroom (Verhoeven e.a. 2002b). Ook een middenoorontsteking kan zich uiten als een gedragsprobleem. De ontwikkelingsanamnese omvat ook het medicatiegebruik van de moeder tijdens de zwangerschap. Sommige anti-epileptica kunnen namelijk leiden tot een verstandelijke handicap met gedragsproblemen (Kini e.a. 2006). Een familieanamnese is niet alleen van belang om erfelijke ziektes op het spoor te komen, maar ook om familiale belasting met psychiatrische ziektes te onderkennen.

Onderzoek naar de etiologie van de verstandelijke handicap is altijd geïndiceerd en dient te worden herhaald met de moderne technieken als vroeger onderzoek niets heeft opgeleverd. Verschillende syndromen kunnen gepaard gaan met een specifiek psychiatrisch symptomencomplex waarvoor soms een gerichte farmacologische behandelstrategie bestaat (overzicht: Verhoeven e.a. 2007).

De rationale van eerdere behandelingen en het resultaat ervan kunnen ook zeer relevante informatie opleveren. Niet zelden komt een behandeling neer op het langdurig symptoma-

tisch en ongecontroleerd voorschrijven van psychofarmaca. De-institutionalisering van verstandelijk gehandicapten is gepaard gegaan met een stijging van psychotrope medicaties, echter zonder diagnostische onderbouwing (Spreat e.a. 2004). In Nederland gebruikt ruim 50% van extramuraal verblijvende verstandelijk gehandicapten met probleemgedrag psychofarmaca (Stolker e.a. 2003).

STAP 2: DIFFERENTIAALDIAGNOSTISCHE VERDIEPING

Drie kritieke vragen

Nadat alle bovengenoemde informatie systematisch gerangschikt is, moet men eerst enkele kritieke vragen beantwoorden alvorens men een voorlopige diagnose kan stellen en een bijbehorend behandelplan kan formuleren.

1. *Is er sprake van epilepsie of gebruik van anti-epileptica?* Epilepsie speelt in meer dan een derde van de gevallen een rol (McGrother e.a. 2006). Anti-epileptica zoals levetiracetam en topiramaat kunnen psychotische klachten veroorzaken. Depressieve klachten en verwardheid worden vooral gezien bij behandeling met benzodiazepinen, fenobarbital en topiramaat (Besag 2004; Verhoeven e.a. 2002a). Epilepsie gaat ook nogal eens gepaard met psychosen, zowel post- als interictaal (Verhoeven e.a. 2006b) en kan ook samenhangen met stemmingsstoornissen gekenmerkt door specifieke symptomen (Rothenhäusler 2006). Ten slotte bestaan er bijzondere vormen van epilepsie, zoals gelastische aanvallen bij hypothalamische hamartomen, waarbij specifieke gedragsafwijkingen optreden (Veendrick-Meeke e.a. 2007). De behandeling van psychiatrische symptomen die met epilepsie of met gebruik van anti-epileptica samenhangen, bestaat uit aanpassing van het anti-epilepticabeleid of, bij interictale stoornissen, uit het voorschrijven van een antipsychoticum of een antidepressivum.

2. Worden gedragsproblemen mogelijk veroorzaakt door bijwerkingen van *farmaca* of door een lichamelijke ziekte? Hierbij moet men denken aan motorische stoornissen bij behandeling met antipsychotica en antidepressiva, in casu (tardieve) akathisie of elektrolytstoornissen die zich kunnen presenteren als 'probleemgedrag' en agitatie (Gualtieri 2002).

Het vaststellen van een delier is moeilijk omdat de cognitieve component ervan niet goed kan worden beoordeeld en men vertrouwd moet zijn met het pre-existente gedragsrepertoire van de patiënt (Simpson 2003). Uit eigen onderzoek bleek dat in 15% van de gevallen een delier de oorzaak kan zijn van het probleemgedrag (Verhoeven e.a. 2004).

3. Wordt het gedragsprobleem veroorzaakt door omgevingsvariabelen? Dit kan blijken uit het functioneel-contextuele karakter van het gedrag (Egger e.a. 2007). Uit eigen onderzoek bleek dit in 14% van de gevallen aan de orde te zijn (Verhoeven e.a. 2004). Volgens Sullivan e.a. (2006) dient ook altijd rekening te worden gehouden met de gevolgen van misbruik en verwaarlozing.

Diagnostische hypothesevorming

Psychiatrische ziektebeelden, met uitzondering van angst- en stemmingsstoornissen, komen bij verstandelijk gehandicapten niet vaker voor dan in de normale populatie (Cooper e.a. 2007). Verwarring bestaat over de prevalentie van pervasieve ontwikkelingsstoornis (PDD) en aandachts-tekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), die steeds vaker worden 'gediagnosticeerd' (Simonoff e.a. 2007). Hersenafwijkingen en intellectuele beperkingen hebben een effect op de ontwikkeling van contactuele vaardigheden zodat, naarmate het intellectueel functioneren lager is, contactuele problemen toenemen. Men kan dit diagnosticeren als een autismespectrumstoornis, met dien verstande echter dat er sprake is van een stoornis in gedrag en communicatie ten gevolge van een medische aandoening (Gillberg 1992).

Eenzelfde overweging is van toepassing op ADHD, die haar oorsprong kan vinden in enerzijds een grote diversiteit aan hersenafwijkingen en ontwikkelingsstoornissen, en anderzijds somatische comorbiditeit en nevenwerkingen van 'gedragsmedicatie'.

De gerapporteerde hoge prevalentiecijfers voor dit type aandoeningen dienen derhalve kritisch te worden beschouwd omdat de 'diagnose' uitsluitend op DSM-criteria is gebaseerd en omdat geen informatie wordt verschaft over de etiologie van de verstandelijke handicap (De Bildt e.a. 2005).

Het begrip 'diagnose' dient men te reserveren voor een aandoening met een bekende etiologie en pathogenese en moet niet worden verward met een symptoomcluster. Een bekende etiologie kan gepaard gaan met een min of meer specifiek fenotype waaronder dient te worden verstaan: ontwikkelingsgeschiedenis, gedragsrepertoire, cognitief profiel, somatische en neurologische comorbiditeit en een kans op het ontstaan van psychiatrische symptomen die zelden de vorm aannemen van een DSM-vignet (Turk & Hill 1995; Verhoeven e.a. 2007). Van de meest voorkomende syndromen is inmiddels veel bekend over het natuurlijke beloop, de ontwikkelingsgeschiedenis en somatische en neurologische afwijkingen, maar in mindere mate over de fenotypische presentatie op volwassen leeftijd (Cassidy & Allanson 2005).

Waar de psychiatrische diagnostiek en indicatiestelling voor behandeling eerst en vooral moeten aansluiten op alle voorhanden zijnde wetenschappelijke en individu-specifieke informatie, kan men nu een diagnostische hypothese opstellen die vooralsnog kan inhouden: (a) een 'klassieke' psychiatrische stoornis, eventueel met een atypisch symptoomprofiel, (b) een syndroom-specifieke psychiatrische stoornis, (c) een psychiatrische stoornis gerelateerd aan een onderliggend somatisch/neurologisch lijden, (d) een stressgerelateerde gedragsstoornis in samenhang met omgevingsfactoren of (e) een farmacogelateerde gedragsstoornis. De aldus verkregen diagnostische hypothese vormt het uitgangspunt voor de farmacologische indicatiestelling en behandeling.

STAP 3: BESLISSEN MET KLINISCH-WETENSCHAPPELIJKE ZUINIGHEID

Welk psychofarmacon?

Indien een hypothese is geformuleerd op de door ons geschetste wijze of wanneer er een evident somatische of neurologische aandoening is, volgt een gerichte behandeling. In andere gevallen kan ‘gedragsmedicatie’ nuttig zijn waarbij, in weerwil van de gewoonte (Holden & Gitlesen 2004), niet automatisch een antipsychoticum geïndiceerd is.

De argumentatie voor een behandeling dient men altijd te documenteren en het effect moet men periodiek evalueren. Het *Leitmotiv* is eenvoud en veiligheid, waarbij de onderstaande overwegingen van belang zijn.

Farmacokinetiek Men moet rekening houden met de biotransformatie via de verschillende cytochroom(CYP)-iso-enzymen. Het metaboliseren van meer dan één substraat kan leiden tot enzyminductie of -inhibitie. Enzyminductie is vaak selectief en in principe reversibel. Bekende inductoren zijn carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital. Enzyminhibitie is het gevolg van competitie om enzymreceptoren en treedt op bij gelijktijdige toediening; deze is veelal selectief, dosisafhankelijk en reversibel. Bekende remmers zijn cimetidine, erytromycine, duloxetine en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), met name paroxetine en fluoxetine (Brown e.a. 2008). Het meten van de plasmaconcentraties van psychofarmaca én anti-epileptica is een must, omdat geen onderzoek is gedaan naar de biotransformatie bij verstandelijk gehandicapten.

Populatiespecifieke overwegingen Alle psychofarmaca hebben een effect op de convulsiedrempel. Dit algemene effect van psychofarmaca is bij verstandelijk gehandicapten echter geringer dan de individueel wisselende gevoeligheid. Medicatiewijziging gaat dan ook geregeld gepaard met veranderingen in de klinische toestand en/

of het verergeren of optreden van insulten (Gualtieri 2002).

Atypische antipsychotica, SSRI's en andere ‘nieuwe’ antidepressiva kunnen leiden tot metabole en motorische bijwerkingen, alsmede tot onttrekkingsverschijnselen. Dit laatste geldt vooral voor SSRI's met een korte halfwaardetijd en een cholinerg receptorbindingsprofiel (Henderson 2007; Tamam & Ozpoyraz 2002;). In de algemene populatie kan men metabole complicaties soms voorkómen door dieetmaatregelen en leefadviezen. Bij verstandelijk gehandicapten is dit veel lastiger en zijn de metabole consequenties moeilijker te behandelen (Handen & Hardan 2006; Janowsky e.a. 2003). Overgewicht komt bij deze populatie sowieso meer voor (Melville e.a. 2007).

Tot slot kunnen niet alleen antipsychotica, maar ook antidepressiva, in het bijzonder SSRI's en venlafaxine, leiden tot (tardieve) bewegingsstoornissen. Hierbij is de tardieve akathisie slecht te differentiëren van stereotiepe gedragspatronen en gedragsstoornissen.

Conclusie Het voorschrijven van psychofarmaca aan verstandelijk gehandicapten is dus ingewikkeld en moet altijd het karakter hebben van een gecontroleerde n=1-studie. Wie zich wil baseren op *evidence*, zal tot de conclusie komen dat deze vrijwel uitsluitend betrekking heeft op ‘gedragsstoornissen.’ Het behandel-effect is grotendeels aspecifiek en komt tot stand door een algemene gedragsremming (Baumeister e.a. 1995). Uit de algemene psychiatrie is bekend dat maladaptief gedrag moeilijk farmacologisch kan worden beïnvloed en dat resultaten vrijwel altijd berusten op een afname van een niet onderkend psychiatrisch symptoom of op een algemene gedragsremming.

DE ‘BASE OF EVIDENCE’

De literatuur vermeldt vrijwel uitsluitend onderzoeken over storend probleemgedrag zoals agressie, vernielzucht, zelfverwonding, stereotypieën of anderszins lastig gedrag. De resultaatsco-

res zijn over het algemeen beperkt en belangrijke andere aspecten, zoals verbetering in de zelfzorg en het sociaal functioneren, worden in de regel niet onderzocht. Er bestaat géén evidentie voor een effect van antipsychotica op storend probleemgedrag (Brylewski & Duggan 1999).

Singh e.a. (2005) gingen de literatuur over gecontroleerde onderzoeken met risperidon bij storend probleemgedrag na en kwamen tot de conclusie dat geen uitspraak mogelijk is over de effectiviteit van dit middel. In twee overzichtsartikelen vermeldt men slechts één gecontroleerd onderzoek. Dit betrof een onderzoek gedurende 4 weken met risperidon, waarbij men een verschil vond ten opzichte van placebo op enkele scoringslijsten (Deb e.a. 2007). Recent is een gecontroleerde vergelijkende studie met risperidon verschenen, waarbij het meeste resultaat werd verkregen met placebo (Tyler e.a. 2008). Er bestaat dus weinig tot geen evidentie voor een therapeutisch effect van antipsychotica op gedragsstoornissen. Voor antidepressiva geldt hetzelfde (Sohanpal e.a. 2007).

Onderzoek naar de effectiviteit van antipsychotica bij verstandelijk gehandicapten met schizofrenie ontbreekt volledig (Duggan & Brylewski 2004). In een recent cochrane-overzicht naar de effectiviteit van risperidon bij *autismespectrumstoornissen* concludeert men dat dit antipsychoticum enig effect kan hebben op sommige kenmerken, maar dat dit moet worden afgewogen tegen de nevenwerkingen (Jesner e.a. 2007).

Wat betreft ADHD is gebleken dat behandeling met methylfenidaat bij verstandelijk gehandicapten aanmerkelijk minder effectief is dan bij andere patiënten (Aman e.a. 2003). Welke symptomen worden behandeld, is echter duister aangezien risperidon een groter effect heeft op de zogenaamde ADHD bij deze groep dan methylfenidaat (Correia Filho e.a. 2005). Identieke conclusies zijn van toepassing op de behandelresultaten met alle andere groepen van psychofarmaca (www.ld-medication.bham.ac.uk).

Ook voor het 'psychofarmacon' melatonine dat thans een zekere populariteit geniet, geldt dat de effectiviteit ervan bij slaapstoornissen niet is

aangetoond, tenzij er sprake is van een slaapfaseverschuiving (Sajith & Clarke 2007) of een specifiek syndroom zoals dat van Smith-Magenis (Gropman e.a. 2007).

Wij concluderen dat al deze 'behandelstudies' laten zien dat farmacotherapie op onduidelijke indicaties bij een zeer heterogene groep patiënten onbruikbare resultaten oplevert. Gezien de grote hoeveelheden psychofarmaca die worden voorgeschreven, moet er toch wel sprake zijn van enig effect, hoewel onderzoeken ook hebben aangetoond dat staken van psychofarmaca geen negatieve invloed hoeft te hebben op het gedrag (Bransford 1996).

DIMENSIONELE FARMACOTHERAPIE

Het is goed om te beseffen dat in de psychiatrie geen oorzakelijke farmacologische behandelingen beschikbaar zijn. Voor de keuze van een psychofarmacon is een exacte categorale diagnose daarom in de praktijk meestal niet nodig. Antidepressiva worden voorgeschreven bij de behandeling van een grote reeks aan somatische en psychiatrische verschijnselen. Bij verstandelijk gehandicapten kan men op theoretische gronden gunstige effecten verwachten bij klachten of gedragsproblemen die wijzen op onder andere verhoogde stressgevoeligheid, verlaagde stemming, toegenomen emotionaliteit, toegenomen angst, overgevoeligheid voor externe stimuli of toegenomen dwangmatigheid (Verhoeven & Tuinier 2005).

Andere voorbeelden van onderzochte farmaca bij symptomen van ontregelingen van het homeostatisch evenwicht zijn buspiron bij stoornissen in de agressieregulatie, waaronder zelfverwonding (Verhoeven & Tuinier 1996), valproaat bij een wisselend patroon in stemming en gedrag dat niet voldoet aan de criteria voor cyclothymie (Deb e.a. 2008; Verhoeven & Tuinier 2001) en citalopram bij atypische stemmings- en angstverschijnselen (Verhoeven e.a. 2001). Pipamperon, oorspronkelijk ontwikkeld als antipsychoticum, heeft geruisloos een indicatie gekregen voor de behandeling van

gedragsstoornissen. Er bestaat echter slechts één gecontroleerd onderzoek hiermee, uit de jaren zeventig.

Het effect van psychofarmacologische interventies dient per geval te worden vastgesteld, hetgeen direct inhoudt dat van een algemene richtlijn 'kies medicijn X bij aandoening of symptoom Y' geen sprake kan zijn.

RICHTSNOER PSYCHFARMACA BIJ VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN

De afgelopen jaren zijn in de literatuur voorstellen gedaan over keuzecriteria voor een rationele farmacotherapie (Unwin & Deb 2008). Van belang hierbij zijn: (a) aanwijzingen voor effectiviteit en ervaringen bij deze doelgroep, (b) eventuele comedicatie (farmacokinetiek), (c) ervaringen en evidentie bij andere patiëntenpopulaties, vooral patiënten die ook structurele hersenafwijkingen en frequente somatische comorbiditeit vertonen, zoals ouderen, en (d) het receptorbindingsprofiel waaruit nevenwerkingen kunnen worden verklaard.

Wetenschappelijke onderbouwing is veelal afwezig, maar hoe kan men als arts toch telkens een praktische beslissing nemen? Daarbij moet men zich baseren op een aantal veiligheidsaspecten zoals: langdurige *postmarketing surveillance*, weinig cholinerge bijwerkingen (delirante bijwerkingen en cognitieve vertroebeling), geringe kans op interacties en aangetoonde veiligheid bij patiënten met organische hersenaandoeningen en/of somatische comorbiditeit. Ook dient men een zo laag mogelijke dosering te kiezen gezien de kans op motorische en andere bijwerkingen, waaronder epileptogene.

Om deze redenen adviseren wij dan ook consequente toepassing van het algoritme uit figuur 1 en het gelijktijdig gebruik van de volgende vier hoofdregels:

(1) Voor *psychotische stoornissen* en de symptomatische behandeling van storend probleemgedrag kan men volstaan met haloperidol, aangezien hiervan een relatie tussen plasmaconcentratie en effect is aangetoond, met een optimale dosering

van 2 tot 6 mg per dag. In geval van comedicatie die de biotransformatiesnelheid vergroot, kan het zinvol zijn te kiezen voor risperidon omdat dit wordt omgezet in een actieve metaboliet.

(2) *Stressgerelateerde aandoeningen*, waaronder stemmingsstoornissen, kan men het beste behandelen met citalopram. Dit middel geeft geen interacties van betekenis en is uitgebreid onderzocht bij ouderen met somatische comorbiditeit. Bij een *depressie met vitale kenmerken* is nortriptyline, na controle van de cardiale status, een goed alternatief vanwege de bewezen plasmaconcentratie-effectrelatie.

(3) Bij *episodisch of bipolair verlopende aandoeningen* gaat de voorkeur uit naar het anti-epilepticum valproaat. Bij een patiënt met een bipolair affectieve stoornis én een familiale belasting, is lithium het preparaat van eerste keuze. Indien benzodiazepinen geïndiceerd zijn voor *sedatie of anxiolyse*, heeft een preparaat met een langere halfwaardetijd de voorkeur.

(4) Als de etiologie bekend is, zijn soms zeer specifieke en syndroomgebonden farmacologische behandelstrategieën aangewezen, zoals groeihormoon bij syndroom van Prader-Willi, alfacalcidol in combinatie met calciumcarbonaat bij 22q11-deletiesyndroom, melatonine bij het syndroom van Smith-Magenis en cholinesteraseremmers bij het 'fragiele-X-geassocieerd tremorataxiesyndroom' (FXTAS). Een beschrijving van dergelijke specifieke (psycho)farmacologische interventies valt buiten de context van dit overzicht, maar is wel de toekomst van de psychiatrie bij verstandelijk gehandicapten.

BESLUIT

Hoewel dit niet blijkt uit de titel van dit artikel, is het obsoleet om verstandelijk gehandicapten als groep aan te duiden. Emancipatie en normalisatie van deze groep betekenen allereerst het beschikbaar stellen van de vereiste specialistische medische zorg opdat inzicht wordt verkregen in de etiologie van de verstandelijke handicap en de bijbehorende fenotypes in somatisch en neuro-

psychiatrisch opzicht. Het is omineus dat men in zowel de gangbare praktijk als de wetenschappelijke literatuur zich vooral bezighoudt met zoiets amorfs als storend probleemgedrag. Uit de algemene psychiatrie is bekend dat gedragsstoornissen niet reageren op farmacologische interventies, tenzij het gaat om een behandelbaar psychiatrisch symptoom. In alle andere gevallen is men bezig met een symptomatische behandeling waarbij de dosering hoog genoeg is om een algehele remming van gedrag te veroorzaken (Verhoeven & Tuinier 2007).

De grootste belemmering bij het lege artis behandelen van deze patiënten is dat nóch ‘verstandelijke handicap’, nóch ‘storend probleemgedrag’ een bruikbare diagnose is. Naar analogie van de psychiatrische symptomen bij neurologische beelden waarbij de psychiatrische diagnostiek ernstig wordt belemmerd door de top-downoriëntatie (Lyketsos e.a. 2007), is een empirische classificatie van deze psychiatrische symptomen vanuit het bottom-upmodel gewenst, vooral bij verstandelijk gehandicapten. Met een ‘top-downbenadering’ bedoelen we dat men vanuit symptomen, meestal aspecifiek, naar een onderliggende oorzaak redeneert, terwijl een ‘bottom-upbenadering’ wil zeggen het beschrijven van psychiatrische symptomen bij een bekende oorzaak.

Dit kunnen we illustreren aan het 22q11-deletiesyndroom, dat gepaard kan gaan met psychotische symptomen; deze worden soms aangeduid met de term: ‘genetisch bepaalde vorm van schizofrenie’. Bij de omgekeerde oriëntatie houdt men rekening met het bestaan van een deletie met een variabele grootte op 22q11 die altijd het ‘T-box’(Tbx1)-gen omvat, die leidt tot embryonale perfusiestoornissen met als gevolg afwijkingen aan de bloedvaten en structuren in de midline (Robin e.a. 2006).

Een dergelijke bottom-upbenadering vormt het vertrekpunt voor een empirische psychiatrische classificatie van de somatische, neurologische en psychologische disfuncties bij een gegeven syndroom.

1 Op 26 december 2008 hebben wij volkomen onverwacht afscheid moeten nemen van onze inspirerende en creatieve collega Siegfried Tuinier. In de vele jaren die Siegfried verbonden is geweest aan de GGZ Noord- en Midden-Limburg (voorheen Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie) heeft hij, samen met Willem Verhoeven, meer dan 150 publicaties geschreven en een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van een kritisch wetenschappelijke attitude bij de aios psychiatrie.

LITERATUUR

- Allan, D., & Davies, D. (2007). Challenging behaviour and psychiatric disorder in intellectual disability. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 450-455.
- Aman, M.G., Buican, B., & Arnold, L.E. (2003). Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 29-40.
- Baumeister, A.A., Todd, M.E., & Sevin, J.A. (1995). Efficacy and specificity of pharmacological therapies for behavioral disorders in persons with mental retardation. *Clinical Neuropsychopharmacology*, 16, 271-294.
- Besag, F.M.C. (2004). Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 3, 1-8.
- Branford, D. (1996). Factors associated with the successful or unsuccessful withdrawal of antipsychotic drug therapy prescribed for people with learning disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 40, 332-339.
- Brown, C.M., Reisfeld, B., & Mayeno, A.N. (2008). Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates. *Drug Metabolism Reviews*, 40, 1-100.
- Brylewski, J., & Duggan, L. (1999). Antipsychotic medication for challenging behaviour in people with intellectual disability: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Intellectual Disability Research*, 43, 360-371.
- Cassidy, S.B., & Allanson, J.E. (Red.). (2005). *Management of Genetic Syndromes*. Hoboken: Wiley.
- Cooper, S.A., Smiley, E., Morrison, J., e.a. (2007). An epidemiological investigation of affective disorders with a population-based cohort of 1023 adults with intellectual disabilities. *Psychological Medicine*, 37, 873-882.
- Correia Filho, A.G., Bodanese, R., Laufer Silva, T., e.a. (2005). Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental

- retardation. *Journal of the American Association of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 748-755.
- Deb, S., Sohanpal, S.K., Soni, R., e.a. (2007). The effectiveness of antipsychotic medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 766-777.
- Deb, S., Sohanpal, S., Unwin, G., e.a. (2008). The effectiveness of mood stabilizers and antiepileptic medication for the management of behaviour problems in adults with intellectual disability: a systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52, 107-113.
- De Bildt, A., Sytema, S., Kraijer, D., e.a. (2005). Prevalence of pervasive developmental disorders in children and adolescents with mental retardation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 275-286.
- Duggan, L., & Brylewski, J. (2004). Antipsychotic medication versus placebo for people with both schizophrenia and learning disability. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD000030.
- Egger, J.I.M., De Mey, H.R.A., & Janssen, G. (2007). Assessment of executive functioning in psychiatric disorders: Functional diagnosis as the overture of treatment. *Clinical Neuropsychiatry*, 4, 83-90.
- Gillberg, C.L. (1992). The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991. Autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, 35, 813-842.
- Gualtieri, C., Th. (2002). Brain injury and mental retardation: psychopharmacology and neuropsychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gropman, A.L., Elsea, S., Duncan, W.C., e.a. (2007). New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Current Opinion in Neurology*, 20, 125-134.
- Handen, B.L., & Hardan, A.Y. (2006). Open-label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behavior disorders. *Journal of the American Association of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 928-935.
- Henderson, D.C. (2007). Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 (suppl 12), 18-26.
- Holden, B., & Gitlesen, J.P. (2004). Psychotropic medication in adults with mental retardation: prevalence and prescription practices. *Research in Developmental Disabilities*, 25, 509-521.
- Janowsky, D.S., & Davis, J.M. (2005). Diagnosis and treatment of depression in patients with mental retardation. *Current Psychiatry Reports*, 7, 421-428.
- Janowsky, D.S., Barnhill, L.J., & Davis, J.M. (2003). Olanzapine for self-injurious, aggressive and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1258-1265.
- Jesner, O.S., Aref-Adib, M., & Coren, E. (2007). Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005040.
- Kini, U., Adab, N., Vinten, J., e.a. (2006). Dysmorphic features : an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, 91, F90-F95.
- Kuijpers, G.M.C., De Vroede, M., Knol, H.E., e.a. (1999). Growth hormone treatment in a child with Williams-Beuren syndrome: a case report. *European Journal of Pediatrics*, 158, 451-454.
- Lyketso, C.G., Kozauer, N., & Rabins, P.V. (2007). Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed? *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 9, 111-124.
<http://www.dialogues-cns.org/brochures/33/htm/33-7.asp>
- McGrother, C.W., Bhaumik, S., Thorp, C.F., e.a. (2006). Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure*, 15, 376-386.
- Melville, C.A., Hamilton, S., Hankey, C.R., e.a. (2007). The prevalence and determinants of obesity in adults with intellectual disabilities. *Obesity Reviews*, 8, 223-230.
- Prater, C.D., & Zijlstra, R.G. (2006). Medical care of adults with mental retardation. *American Family Physician*, 73, 175-183.
- Robin, N.H., Taylor, C.J., McDonald-McGinn, D.M., e.a. (2006). Polymicrogyria and deletion 22q11.2 syndrome. Window to the etiology of a common cortical malformation. *American Journal of Medical Genetics*, 140A, 2416-2425.
- Rothenhäusler, H.B. (2006). Klinik, Diagnostik und Therapie epilepsieassoziierte depressiver Verstimmungen und Psychosen. *Nervenarzt*, 77, 1381-1392.
- Sajith, S.G., & Clarke, D. (2007). Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 2-13.
- Salvador-Carulla, L., & Bertelli, M. (2008). 'Mental Retardation' or 'Intellectual Disability' : time for a conceptual change. *Psychopathology*, 41, 10-16.
- Simonoff, E., Pickles, A., Wood, N., e.a. (2007). ADHD symptoms in children with mild intellectual disability. *Journal of the American Association of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 591-600.
- Simpson, N. (2003). Delirium in adults with intellectual disabilities and DC-LD. *Journal of Intellectual Disability Research*, 47, 38-42.
- Singh, A.N., Matson, J.L., Cooper, C.L., e.a. (2005). The use of risperi-

- done among individuals with mental retardation: clinically supported or not? *Research in Developmental Disabilities*, 26, 201-218.
- Sohanpal, S.K., Deb, S., Thomas, C., e.a. (2007). The effectiveness of antidepressant medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities: a systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 750-765.
- Spreat, S., Conroy, J.W., & Fullerton, A. (2004). Statewide longitudinal survey of psychotropic medication use for persons with mental retardation: 1994 to 2000. *American Journal on Mental Retardation*, 109, 322-331.
- Stolker, J.J., Koedoot, P.J., Heerdink, E.R., e.a. (2003). Het psychofarmacagebruik door verstandelijk gehandicapte bewoners van gezinsvervangende tehuizen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 667-676.
- Sullivan, W.F., Heng, J., Cameron, D., e.a. (2006). Consensus guidelines for primary health care of adults with developmental disabilities. *Canadian Family Physician*, 52, 1410-1418.
- Tamam, L., & Ozpoyraz, N. (2002). Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Advances in Therapy*, 19, 17-26.
- Turk, J., & Hill, P. (1995). Behavioural phenotypes in dysmorphic syndromes. *Clinical Dysmorphology*, 4, 105-115.
- Unwin, G.L., & Deb, S. (2008). Use of medication for the management of behavior problems among adults with intellectual disabilities: a clinician's consensus survey. *American Journal on Mental Retardation*, 113, 19-31.
- Tyrer, P., Oliver-Africano, P.C., Ahmed, Z., e.a. (2008). Risperidone, haloperidol and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet*, 371, 57-63.
- Veendrick-Meekes, M.J.B.M., Verhoeven, W.M.A., van Erp, M.G., e.a. (2007). Neuropsychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy & Behavior*, 11, 218-221.
- Verhoeven, W.M.A., Boermans, J.A.J., van der Heijden, F.M.M.A., e.a. (2002a). Psychose door behandeling met topiramaat. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 2093-2095.
- Verhoeven, W.M.A., Feenstra, I., van Ravenswaaij-Arts, C., e.a. (2006a). Neuropsychiatry and deletions of 18q; case report and neuropsychiatric considerations. *Genetic Counseling*, 17, 307-314.
- Verhoeven, W.M.A., Gunning, W.B., Tuerlings, J.H.A.M., e.a. (2006b). Psychosen en epilepsie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 809-814.
- Verhoeven, W.M.A., Egger, J., & Tuinier, S. (2007). Thoughts on the behavioural phenotypes in Prader-Willi syndrome and velo-cardio-facial syndrome: a novel approach. *Acta Neuropsychiatrica*, 19, 244-250.
- Verhoeven, W.M.A., Sijben, A.E.S., & Tuinier, S. (2004). Psychiatric consultation in intellectual disability; dimensions, domains and vulnerability. *The European Journal of Psychiatry*, 18, 31-43.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1996). The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 40, 402-508.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (2001). Cyclothymia or unstable mood disorder? A systematic treatment evaluation with valproic acid. *Journal of Applied research in Intellectual Disabilities*, 14, 147-154.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (2005). Serotonin uptake inhibitors in patients with intellectual disabilities. In A.C. Shirley (Red.), *Trends in serotonin uptake inhibitors research*. (pp. 157-172). New York: Nova Science.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (2007). Serenics: anti-aggression drugs throughout history. *Clinical Neuropsychiatry*, 4, 135-143.
- Verhoeven, W.M.A., Tuinier, S., Engelen, J.J.M., e.a. (2002b). Velo-Cardio-Facial Syndrome: clinical report of a 70-year-old woman. *American Journal of Medical Genetics*, 111, 409-411.
- Verhoeven, W.M.A., Veendrick-Meekes, M.J., Jacobs, G.A.J., e.a. (2001). Citalopram in mentally retarded patients with depression: a long-term clinical investigation. *European Psychiatry*, 16, 104-108.

AUTEURS

W.M.A. VERHOEVEN is zenuwarts en is als opleider psychiatrie werkzaam bij de GGZ Noord- en Midden-Limburg (voorheen Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie) en in deeltijd als bijzonder hoogleraar Farmacotherapie bij Chronisch Psychiatrische Aandoeningen verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

S. TUINIER† was psychiater en was als plaatsvervangend opleider psychiatrie en coördinator toegepast wetenschappelijk onderzoek verbonden aan de GGZ Noord- en Midden-Limburg.

J.I.M. EGGER is klinisch psycholoog en is als P-opleider werkzaam bij de GGZ Noord- en Midden-Limburg. Hij is als universitair docent verbonden aan het Behavioural Science Institute van de Radboud Universiteit Nijmegen en werkt als plaatsvervangend hoofdopleider van de landelijke specia-

lisatieopleiding tot klinisch neuropsycholoog. Tevens is hij
 onderzoekssupervisor bij de Pompestichting te Nijmegen.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Correspondentieadres: prof. dr. W.M.A. Verhoeven, Vincent van
 Gogh Instituut voor Psychiatrie, Stationsweg 46,
 5803 AC Venray.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-7-2008.

E-mail: wverhoeven@vvgi.nl.

SUMMARY

An algorithm for psychotropics for the mentally handicapped: psychiatric diagnosis in three stages – W.M.A. Verhoeven, S. Tuinier, J.I.M. Egger –

BACKGROUND Psychiatric treatment of mentally handicapped patients is still in its infancy because these patients are diagnosed by means of inadequate DSM vignettes that were not developed for such a homogeneous group and that do not have the status of diagnoses based on aetiology and pathophysiology.

AIM To raise awareness that the psychiatrist dealing with this group of patients needs to have a thorough knowledge of the syndromes involved which can be accompanied by psychiatric and somatic comorbidity and also needs to have expertise in linked disciplines such as genetics, epileptology and pharmacology.

METHOD On the basis of the international scientific literature an attempt was made to identify the rationale that underlies the current practice of treating challenging behaviour with a fairly random selection of psychotropics.

RESULT A diagnostic algorithm was formulated which can help the psychiatrist to provide evidence-based specialised advice on treatment and which can also prevent the occurrence of harm or damage.

CONCLUSION The top-down orientation of current diagnostic procedures, which tries to link symptoms to an underlying pathology, should be counterbalanced by a bottom-up approach in which the aetiology is the starting point. If this principle is observed, a well-founded proposal about treatment can sometimes be put forward. In all other cases treatment at present is little more than symptomatic pharmacotherapy involving a few well-documented psychotropics.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)3, 161-171]

KEY WORDS consultation, intellectual disability, psychotropics, syndromes