

Reactie op 'Psychodynamische  
visie op automutilatie bij  
borderlinepersoonlijkheidsstoornis'

De bijdrage van Ghijsens e.a. (2010) heeft me geprikkeld tot een reactie, vooral wat betreft de gehanteerde terminologie. Ruim twintig jaar geleden deden Wenstedt e.a. (1988) in dit tijdschrift een verdienstelijke poging om de problematiek van 'opzettelijke zelfverwonding' te omschrijven en vooral te onderscheiden van suïcidaal gedrag. Zelf heb ik een reeks studies over dit thema uitgevoerd en daarbij werd ik geconfronteerd met belangrijke terminologische verwarring die het onderzoek ernstig blijft hinderen.

Er is enerzijds de verwarring rond het begrip 'self-harm' ('zelfbeschadiging') en anderzijds een onzorgvuldig gebruik van de term 'automutilatie'. In consensus met een groep internationale onderzoekers wordt 'zelfverwonding' ('non-suïcidaal self-injury') gedefinieerd als 'sociaal onaanvaardbaar gedrag waarbij een persoon zichzelf opzettelijk en op een directe manier fysiek letsel toebrengt zonder de intentie zichzelf van het leven te benemen' (Claes & Vandereycken 2007; Claes e.a. 2004). De term 'automutilatie' ('self-mutilation', 'zelfverminking') wordt dan voorbehouden voor ernstiger vormen van zelfverwonding die echt een verminking inhouden, zoals die kunnen voorkomen bij psychotische episodes. De term 'zelfverwonding' is specifiek en te verkiezen boven de algemenere term 'zelfbeschadiging' ('self-harm'), die in de Engelse literatuur ook verwijst naar suïcidepogingen (parasuïcide) en indirecte vormen van zelfbeschadiging, zoals eetstoornissen, overmatig alcohol- en/of drugsgebruik en rookgedrag. Ook kan men begrippen zoals 'autoagressie', 'zelfdestructie' of 'zelfhaat' beter vermijden, omdat ze eerder verklarend dan beschrijvend zijn.

Ghijsens e.a. (2010) gebruiken in hun artikel allerlei begrippen slordig door elkaar en zijn ook erg ruim in de omschrijving van de term 'automutilatie', zoals in casus B, waarbij zij zelfs het uitlok-

ken van seksueel gebruikt te worden door een partner als een vorm van automutilatie omschrijven. De auteurs zijn deels slachtoffer van de bestaande terminologische verwarring in de vakliteratuur, maar zij vergroten deze ook jammer genoeg. Bij de literatuurstudie hebben ze gezocht met de termen 'self-harm' en 'automutilation'. Wat dit laatste betreft, is de term 'self-mutilation' veel geëigender: in combinatie met 'borderline personality disorder' (BPS) levert die in PubMed meer dan 130 publicaties op, tegenover slechts twee voor 'automutilation'. De term 'self-injury' werd jammer genoeg niet gebruikt (in combinatie met BPS levert die 70 artikelen op). Geen wonder dus dat de besproken literatuur erg selectief, onsamenhangend en zelfs misleidend is. Zo maken de auteurs bij hun overzicht van neurobiologische hypothesen gebruik van referenties die louter over suïcidaleit handelen.

Bij de bespreking van de behandeling van BPS en automutilatie gaan de auteurs kort door de bocht als zij de farmacotherapie bespreken; opnieuw betreft het hier geen specifieke behandeling van zelfverwonding, maar een diversiteit aan 'impulsieve' of 'agressieve' gedragingen bij BPS. Ik verwijs in dit verband naar het overzichtsartikel van Mercer e.a. (2009). Bij de uitspraak dat er meer bewijsmateriaal zou bestaan voor de effectiviteit van psychotherapie bij BPS wordt verwarrend genoeg verwezen naar een overzichtsartikel over 'self-harm'. Er worden verder geen duidelijke bronnen gegeven om te staven dat de besproken psychotherapiemethoden leiden tot een 'vermindering van de automutilatie'.

Opnieuw botst men op het probleem van de definitie en de meting wanneer de auteurs het hebben over de 'automutilatiefrequentie' en het 'succes' van hun therapie. Enige kritische reflectie ware hier wenselijk geweest, zoals ik hoop dat de auteurs bij het aangekondigde verdere onderzoek deze bedenkingen ter harte zullen nemen. Ze kunnen er dan toe bijdragen dat een helderder terminologie de wetenschappelijke communicatie over dit thema faciliteert.

## LITERATUUR

- Claes, L., & Vandereycken, W. (2007). Self-injurious behavior: differential diagnosis and functional differentiation. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 137-144.
- Claes, L., Vandereycken, W., & Vertommen, H. (2004). Zelfverwondend gedrag: een overzicht van de varianten en verschillende betekenissen. *Psychopraxis*, 6, 181-188.
- Ghijssens, R., Lowyck, B., & Vermote, R. (2010). Psychodynamische visie op automutilatie bij borderlinepersoonlijkheidsstoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 321-330.
- Mercer, D., Douglass, A.B., & Links, P.S. (2009). Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *Journal of Personality Disorders*, 23, 156-174.
- Wenstedt, A.A., Wolken, E.M., & van der Staak, C.P.F. (1988). Opzettelijke zelfverwonding. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 30, 352-364.

## AUTEUR

W. VANDEREYCKEN is psychiater en buitengewoon hoogleraar aan de Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen van de Katholieke Universiteit Leuven.  
Correspondentieadres: prof. dr. W. Vandereycken, Liefdestraat 10, 3300 Tienen, België.  
E-mail: walter.vandereycken@ppw.kuleuven.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'A psychodynamic approach to self-harm in patients with a borderline personality disorder'

## ANTWOORD aan Vandereycken

Wij danken Vandereycken voor zijn reactie, die wij zien als een belangrijke toevoeging aan ons artikel. Met het artikel beoogden wij geen grondige literatuurstudie over automutilatie te bieden, maar we wilden een beeld geven van de manier waarop in een klinische psychotherapie setting met deze problematiek wordt omgegaan. In het artikel pogen we een conceptueel kader te schetsen waarbinnen over automutilatie gedacht kan worden.

Zoals Vandereycken onderstreept, bestaat er in de literatuur veel verwarring over de terminologie van 'automutilatie (self-mutilation)', 'zelfverwonding (non-suicidal self-injury)' en 'zelfbeschadiging (self-harm)'. Wij vonden verscheidene benamingen, zoals 'moderate self-mutilation' bij Favazza en Rosenthal (1993), 'deliberate self-harm' bij Patisson en Kahan (1983), 'self-wounding' bij Tantam en Whittaker (1992) en 'parasuicide' bij Ogundipe (1999). Bij een poging er één lijn in te trekken, hebben we ons voornamelijk gebaseerd op het overzichtsartikel van Klonsky (2007).

De indeling die Vandereycken voorstelt, is bij nader inzien helderder en correcter en deze nemen we daarom hier over: 'zelfverwonding' (non-suicidal self-injury) wordt gedefinieerd als 'sociaal onaanvaardbaar gedrag waarbij een persoon zichzelf opzettelijk en op een directe manier fysiek letsel toebrengt zonder de intentie zichzelf van het leven te benemen' (Claes & Vandereycken 2007; Claes, Vandereycken & Vertommen 2004). De term automutilatie (self-mutilation, zelfverminking) wordt dan voorbehouden voor ernstiger vormen van zelfverwonding die echt een verminking inhouden, zoals die kunnen voorkomen bij psychotische episodes. De term 'zelfverwonding' is specifiek en te verkiezen boven de algemenere term 'zelfbeschadiging' ('self-harm'), die in de Engelse literatuur ook verwijst naar suïcidepogingen (parasuicide) en indirecte vormen van zelfbeschadiging, zoals eetstoornissen, overmatig alcohol en/of druggebruik en rookgedrag.'

Voor onze studie naar vroegere procesuitkomsten van klinische psychotherapie bij patiënten met een borderlinepersoonlijkheidsstructuur (Vermote e.a. 2009), een 5-jaarsfollow-upstudie (R.

Vermote & B. Lowyck. A process-outcome study of PD in a hospitalisation-based treatment on psychoanalytic lines: results and implications of the 5-year follow-up study. Presentatie op congres Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Berlijn, 24-28-11-2009) en een lopende procesuitkomststudie hebben we indertijd voor de Self-Harm Inventory (Sansone e.a. 1998) gekozen, omdat deze schaal specifiek voor borderlinestoornissen ontworpen is. In deze schaal wordt 'self-harm' inderdaad zeer breed benaderd. Naast het item 'snijden' zijn er ook items opgenomen zoals 'promiscue gedrag', 'bewust aansturen op werkverlies', 'relationele verwerping uitlokken' en 'roekeloos rijden'. Dit komt overeen met zelfbeschadigend gedrag dat volgens een psychodynamisch denkkader te begrijpen is als een vorm van niet-mentaliserend omgaan met psychische pijn en spanning dat de borderlinepersoonlijkheidsstructuur kenmerkt, maar erg verschilt in graden van ernst.

In het licht van de verhelderende reactie van Vandereycken hadden we in de titel van het artikel beter over zelfbeschadigend gedrag (self harm) kunnen spreken dan over automutilatie, omdat de voorbeelden geen zelfverminking betreffen, maar zowel zelfverwonding in de enge zin als zelfbeschadiging in de brede zin.

## LITERATUUR

- Favazza, A.R., & Rosenthal, R.J. (1993). Diagnostic issues in self-mutilation. *Community Mental Health Journal*, 24, 22-30.
- Klonsky, E. (2007). The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. *Clinical Psychology Review*, 27, 226-239.
- Ogundipe, L.O. (1999). Suicide attempts vs. deliberate self-harm. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 90.
- Patisson, E.M., & Kahan, J. (1983). The deliberate self-harm syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 175, 90.
- Sansone, R.A., Wiederman, M.W., & Sansone, L.A. (1998). The Self-Harm inventory (SHI): Development of a scale for identifying self-destructive behaviors and borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 54, 973-983.
- Tantam, D., & Whittaker, J. (1992). Personality disorder and self-wounding. *The British Journal of Psychiatry*, 161, 451-464.
- Vermote, R., Fonagy, P., Vertommen, H., e.a. (2009). Outcome and outcome trajectories of personality disordered patients during and after a psychoanalytic hospitalisation-based treatment. *Journal of Personality Disorders*, 23, 294-307.

## AUTEURS

R. GHIJSENS is psychiater in opleiding Universitair Psychiatrisch Centrum (UPC) KU Leuven, Kortenberg.

B. LOWYCK is dr. in de psychologie en is als onderzoeker en psychotherapeut verbonden aan de psychoanalytische dienst van UPC KU Leuven, Kortenberg.

R. VERMOTE is psychiater-psychoanalyticus, diensthoofd van de psychoanalytische dienst van het UPC KU Leuven, campus Kortenberg en docent aan de faculteit Geneeskunde en Psychologie, KUL.

Correspondentieadres: prof.dr. R. Vermote, KLIPP, UPC-KUL, Leuvensesteenweg 512, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: Rudi.vermote@uc-kortenberg.be.

Reactie op 'Follow-up van de MTA-studie bij kinderen met ADHD: wat vertellen de data wel, en wat niet?'

In een recent artikel noemen de Amerikaanse ADHD-experts Swanson en Volkow (2009) drie punten waarop de follow-ups van de Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) de rationale voor behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) met stimulantia veranderd hebben. Anders dan eerder werd gedacht, zullen de gunstige effecten van medicatie waarschijnlijk na 2-3 jaar verdwijnen; als langetermijnbijwerking treedt waarschijnlijk groeivertraging op, zonder inhaalgroei voor de puberteit; preventie van het ontstaan van middelengebruik moet niet worden verwacht.

Volgens mij zouden de MTA-follow-ups ook in Nederland tot een heroverweging van de opvattingen op deze punten moeten leiden (Nieweg 2010), maar blijkens zijn commentaar op mijn artikel ziet Buitelaar (2010) dat anders. Op de kwesties van groeivertraging en preventieve werking

gaat hij daarbij niet in, wel op de effectiviteit van medicatie na meer dan 2 jaar.

Buitelaar stelt dat we wel kunnen concluderen (uit de eerste MTA-follow-up, 2 jaar na de start) dat de effectiviteit van ADHD-behandelingen is aangetoond tot de duur van 2 jaar, maar volgens hem wettigen de MTA-resultaten geen conclusies over de zin van behandeling na 2 jaar. Blijkbaar zouden we uit de tweede follow-up, na 3 jaar, geen wetenschappelijke conclusies kunnen trekken. Buitelaar noemt daarvoor twee redenen. Ten eerste schrijft hij: 'afwezigheid van bewijs [van werkzaamheid na meer dan 2 jaar] is niet hetzelfde als bewijs van afwezigheid' (p. 255) en ten tweede wijst hij op de methodologische beperkingen van de MTA.

Wat de eerste reden betreft: de redenering 'afwezigheid van bewijs is nog geen bewijs van afwezigheid' mag dan formeel juist zijn, hiermee dreigen we toch tot onjuiste conclusies te komen. Afwezigheid van bewijs weegt immers veel zwaarder dan het ontbreken van bewijs van afwezigheid. Wanneer beide ontbreken, dan leidt dat niet tot de neutrale vaststelling 'we kunnen geen conclusies trekken', dan is er een probleem. Stel dat het niet lukt aan te tonen dat een alternatieve geneeswijze werkt, hoe relevant zullen we dan het (op zich correcte) verweer 'maar er is ook niet bewezen dat het niet werkt' vinden?

Wat de tweede reden betreft, komt de vraag op waarom de bedoelde methodologische beperkingen het wel onmogelijk zouden maken conclusies te trekken uit de (teleurstellende) tweede follow-up, maar niet uit de (nog gunstige) eerste. Er zijn namelijk geen methodologische verschillen tussen de 2-jaars- en de 3-jaars-follow-up. Wel worden na verloop van tijd de analyses van de oorspronkelijke MTA-groepen minder interessant dan de analyses van nieuwe groepen die op alle meetpunten wel en niet medicatie gebruikten.

Kortom, er zijn volgens mij geen redenen om op dit punt onderscheid te maken tussen de eerste follow-up en de tweede. Wie, zoals Buitelaar en ik, vindt dat de eerste follow-up – ondanks de beperkingen – wetenschappelijk valide conclusies wet-

tigt, zal die uit de tweede follow-up op de koop toe moeten nemen. De conclusie blijft daarmee dat de tweede follow-up belangrijke en onverwachte gegevens opgeleverd heeft en dat dus discussie over de gangbare opvattingen gewenst is.

Omdat Buitelaar in zijn commentaar niet ingaat op de MTA-bevindingen over groei en preventie, weten we niet of hij vindt dat ook deze uitkomsten niet bijdragen aan ons oordeel over de balans van voor- en nadelen van stimulantia bij ADHD.

Die gangbare opvattingen zijn onder andere te vinden in de Multidisciplinaire richtlijn ADHD uit 2005. Uitspraken daarin over het bestaan van 'onderbouwing voor werkzaamheid bij voortdurend gebruik van medicatie' (p. 45) en 'aanwijzingen voor effectiviteit van een medicamenteuze behandeling die langer dan 2 jaar duurt' (p. 46), over groeivertraging die 'op latere leeftijd grotendeels – maar niet geheel – [wordt] ingehaald' (p. 49) (hierbij wordt merkwaardig genoeg verwezen naar de eerste follow-up, die juist geen inhaalgroei rapporteert) en over 'aanwijzingen voor een beschermend effect ten aanzien van middelemisbruik' (p. 49) geven, in het licht van de 3-jaarsfollow-up, een te optimistisch beeld. Overigens wordt in de nieuwste Britse ADHD-richtlijn gemeld dat uit de 8-jaarsfollow-up is gebleken dat de groeivertraging later wel wordt ingehaald; hierover is nog niet gepubliceerd.

De MTA-follow-uponderzoeken kunnen onze opvattingen ook beïnvloeden op een vierde punt: de prognose. Buitelaar beschouwt ADHD als een 'chronische invaliderende handicap'. Toch voldoet van de MTA-deelnemers na 3 jaar nog maar de helft aan de criteria voor ADHD. Dat betekent uiteraard niet dat er geen problemen meer zijn, maar in het licht van dit gegeven en andere gegevens (zoals aanwijzingen voor ADHD als rijpingsachterstand) geeft de term 'chronische invaliderende handicap' een te somber beeld van de prognose.

Mijns inziens is er dus reden voor relativeering van het in Nederland gangbare optimisme over de behandeling en van het pessimisme over de stoornis zelf.

## LITERATUUR

- Buitelaar, J.K. (2010). Follow-up van de MTA-studie bij kinderen met ADHD: wat vertellen de data wel, en wat niet? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 255-257.
- Nieweg, E.H. (2010). Is ADHD-medicatie na 2-3 jaar uitgewerkt? Over de verrassende, maar weinig bekende follow-up van het MTA-onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 245-254.
- Swanson, J., & Volkow, N.D. (2009). Psychopharmacology: concepts and opinions about the use of stimulant medications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 180-193.

## AUTEUR

E.H. NIEWEG werkt als kinder- en jeugdpsychiater bij Jonx/Lentis (voorheen ggz Groningen).  
Correspondentieadres: E.H. Nieweg, Ludemaborg 18, 9722 WE Groningen.  
E-mail: edonieweg@tiscali.nl.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Follow-up of the MTA-study in children with ADHD: what do the data tell us, and what not?'

## ANTWOORD aan Nieweg

In de behandeling van zowel lichamelijke als psychische aandoeningen is het een algemeen geldend principe om de opbrengsten en de risico's van de behandeling af te wegen tegen de ernst en de risico's van de aandoening. Bij minder ernstige of *self-limiting* aandoeningen zijn we geneigd tot een expectatief beleid, terwijl we bij potentieel letale aandoeningen agressief ingrijpen en eventuele complicaties door de behandeling accepteren.

Ik wil daarom beginnen met het laatste punt van Nieweg, die bestrijdt dat ADHD een chronisch invaliderende handicap is. Als er iets is dat het MTA-onderzoek onomstotelijk aantoonbaar is, is dat dat kinderen met ADHD, op welke manier ook behandeld, 6-8 jaar later nog steeds hemelsbreed verschillen van controlepersonen zonder ADHD. Kinderen met ADHD blijven meer last houden van hun ADHD-symptomen, hebben meer comorbide

aandoeningen zoals de oppositioneel-opstandige en de antisociale gedragsstoornis, angsten en stemmingsstoornissen en ze misbruiken vaker middelen. Hun algemene niveau van functioneren is lager dan dat van controlekinderen (Molina e.a. 2009). Deze bevindingen over het beloop van ADHD komen ook naar voren uit de diverse longitudinale observationele onderzoeken van ADHD (Faraone e.a. 2006). Geldt dit sombere beeld voor elk individueel kind met ADHD? Neen, gelukkig niet. Maar hooguit 20% van alle kinderen met ADHD bereikt in de adolescentie of op volwassen leeftijd een situatie zonder symptomen en functionele beperkingen (Biederman e.a. 1996). Volgende reden dus voor realisme en een actief behandlungsbeleid bij kinderen met ADHD.

Wat is bekend over de langetermijnveiligheid van ADHD-medicatie, en in hoeverre beïnvloedt deze kennis de beslissing over hoe lang medicatie moet worden gegeven? Een overzicht hierover is opgesteld door J. Graham en de Europese ADHD-richtlijnengroep (*European Guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD*, nog niet gepubliceerd). Langdurige behandeling met psychostimulantia leidt tot een vermindering van de groei van de lichaamslengte van gemiddeld 1 cm per jaar gedurende de eerste 3 jaar van de behandeling (Faraone e.a. 2008; Poulton 2005; Swanson e.a. 2007). De vermindering van de lengtegroei stopte na 3 jaar behandeling. Mogelijk is er later nog sprake van een inhaalgroei. Tijdens gebruik van psychostimulantia moet de ontwikkeling van lengte en gewicht worden bijgehouden. Zo nodig kunnen maatregelen zoals drug holidays (geen medicatie in het weekeinde en vakanties), aanpassingen van het dieet of switchen naar niet-stimulantia tot herstel van een individueel afbuigende groeicurve leiden. Ook de langetermijneffecten van ADHD-medicatie op hartslag en bloeddruk zijn miniem, en het optreden van suïcidaliteit en psychotische en manische symptomen is zeldzaam (Graham e.a. 2010). Gegevens uit dieronderzoek over neurotoxiciteit van stimulantia kunnen niet naar de humane situatie worden geëxtrapoleerd, gegeven de sterke verschillen tussen soorten

in gevoeligheid voor stimulantia (Advokat 2007).

Wat is er meer te zeggen over de langetermijneffectiviteit van ADHD-medicatie? Het MTA-onderzoek laat inderdaad zien dat er geen preventieve effecten te verwachten zijn wat betreft het optreden van allerlei comorbide stoornissen (Molina e.a. 2009). In een publicatie over een 10-jarige observationele follow-up van een cohort kinderen met ADHD melden auteurs echter dat degenen die behandeld zijn met stimulantia minder last hebben van comorbide angsten en depressies dan de kinderen die niet behandeld zijn (Biederman e.a. 2009). In dit follow-uponderzoek konden auteurs, net als Molina e.a. (2009), geen positief of negatief effect vinden van behandeling van ADHD met psychostimulantia op het ontstaan van middelenmisbruik (Biederman e.a. 2008). In een andere studie echter vond men dat er een beschermend effect was van stimulantia-gebruik op de ontwikkeling van middelengebruik indien de behandeling op jonge leeftijd (voor het 10de jaar) werd begonnen (Mannuzza e.a. 2008).

Bij de beoordeling van de langetermijneffecten van medicatie moeten we ook bedenken dat de therapietrouw doorgaans laag is. In het MTA-onderzoek was 62% van de kinderen die bij controle na 14 maanden nog medicatie gebruikten, op enig moment gestopt en gebruikte verder 62% bij controle na 8 jaar geen medicatie meer (Molina e.a. 2009). Bij circa 25% van degenen die rapporteerden medicatie te gebruiken lieten spekselbepalingen een duidelijk gebrek aan therapietrouw zien (Pappadopulos e.a. 2009). Slechts de helft van de patiënten had een goede therapietrouw op elk meetmoment. Vanuit de *intention-to-treat* analyse is gebrekkige therapietrouw uiteraard een onlosmakelijk onderdeel van de effectiviteitsbeoordeling, maar dit wijst tegelijk op de noodzaak meer onderzoek te doen naar de redenen van de lage therapietrouw en naar strategieën om deze te verbeteren.

Ik sluit me bij Nieweg aan dat de beschikbare gegevens van het MTA-onderzoek en andere observationele studies laten zien dat er geen ruimte is voor ongefundeerde aannames over de positieve langetermijneffecten van ADHD-medicatie. Ik

voeg eraan toe dat de gegevens verder noch de conclusie wettigen dat ADHD-medicatie standaard zo lang mogelijk moet worden voorgeschreven, noch de conclusie dat medicatie na de eerste 2 jaar zinloos is en dient te worden gestopt (G.H.H. van de Loo-Neus, N.N.J. Rommelse, & J.K. Buitelaar, nog niet gepubliceerde gegevens). Klinische beslissingen over het starten, continueren en stoppen van ADHD-medicatie moeten op een individuele basis genomen worden. Periodiek en ten minste jaarlijks dient het innemen van medicatie onderbroken te worden om te beoordelen of voortzetting van de medicatie nuttig, nodig en gewenst is.

#### LITERATUUR

- Advokat, C. (2007). Update on amphetamine neurotoxicity and its relevance to the treatment of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11, 8-16.
- Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., e.a. (1996). Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 343-351.
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Spencer, T., e.a. (2009). Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics*, 124, 71-78.
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Spencer, T., e.a. (2008). Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 165, 597-603.
- Faraone, S.V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36, 159-165.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, C.P., e.a. (2008). Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 994-1009.
- Mannuzza, S., Klein, R.G., Truong, N.L., e.a. (2008). Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 165, 604-609.
- Molina, B.S., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., e.a. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 484-500.

- Pappadopulos, E., Jensen, P.S., Chait, A.R., e.a. (2009). Medication adherence in the MTA: saliva methylphenidate samples versus parent report and mediating effect of concomitant behavioral treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 501-510.
- Poulton, A. (2005). Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 801-806.
- Swanson, J.M., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., e.a. (2007). Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1015-1027.

## AUTEUR

J.K. BUITELAAR is hoogleraar Psychiatrie en Kinder- en Jeugdpsychiatrie aan het UMC St Radboud, afdeling Cognitieve Neurowetenschappen, en Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Universitair Centrum, Nijmegen.

Correspondentieadres: prof. dr. J.K. Buitelaar, UMC St Radboud, afdeling Cognitieve Neurowetenschappen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

E-mail: j.buitelaar@psy.umcn.nl.

*Reactie op 'antipsychotica en metabole afwijkingen bij kinderen en adolescenten; een literatuuroverzicht en aanbevelingen voor de praktijk'*

Terecht besteden Overbeek e.a. (2010) aandacht aan het verband tussen antipsychotica en metabole afwijkingen bij kinderen en adolescenten. Enkele punten verdienen commentaar.

Dit geldt in de eerste plaats voor hun bewering 'Het effect van klassieke antipsychotica op gewicht en de overige metabole parameters is niet onderzocht.' Indien de bewering juist was, dan was het zinvoller geweest om het artikel te beperken tot de atypische antipsychotica en om deze beperking in de titel weer te geven. Echter, de bewering is onjuist.

Uit casuïstische mededelingen blijkt het volgende: 3 van de 58 meldingen bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (1993-2006) van diabetes mellitus en antipsychotica bij patiënten

onder de 18 jaar betroffen haloperidol. Drie bijwerkingen werden twee keer vaker gemeld dan verwacht: diabetes mellitus bij clozapine en olanzapine; niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus bij clozapine, olanzapine en quetiapine en diabetes coma bij olanzapine (Baker e.a. 2009).

Ook werden verschillende vergelijkende onderzoeken verricht: in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van 6 weken bij 21 patiënten met therapieresistente schizofrenie was er geen verschil in gewichtsstijging bij clozapine (0,9 kg) of haloperidolgebruik (0,94 kg) (Kumra e.a. 1996).

In niet-gerandomiseerd open onderzoek van 12 weken bij 50 patiënten met schizofrenie werden significante verschillen in gewichtsstijging gevonden tussen de verschillende antipsychotica: 1,1 kg bij haloperidol, 7,2 kg bij olanzapine en 3,9 kg bij risperidon ( $p < 0,02$ ) (Ratzoni e.a. 2002).

In dubbelblind gerandomiseerd onderzoek van 8 weken bij 50 patiënten met schizofrenie werden significante verschillen gevonden in gewichtstoename tussen de verschillende antipsychotica: 3,5 kg bij haloperidolgebruik, 7,1 kg bij olanzapinegebruik en 4,9 kg bij risperidongebruik ( $p < 0,0386$ ) (Sikich e.a. 2004). Het effect op de glucosespiegel verschilde eveneens significant: de glucosespiegel bleef onveranderd bij haloperidol, daalde 0,44 mmol bij risperidon en steeg 0,55 mmol bij olanzapine ( $p < 0,008$ ). De veranderingen in het lipidspectrum verschilden niet significant: de concentratie hdl-cholesterol bleef onveranderd bij risperidon- en haloperidolgebruik en daalde 0,47 mmol met olanzapine ( $p = 0,539$ ). De concentratie ldl-cholesterol bleef ongewijzigd bij haloperidolgebruik en steeg 0,16 mmol met risperidon en 0,42 mmol met olanzapine ( $p = 0,539$ ). Triglyceriden, onveranderd bij risperidongebruik, stegen 1,22 mmol op haloperidol respectievelijk 1,44 mmol op olanzapine ( $p = 0,915$ ).

In dubbelblind driearmig onderzoek van 8 weken bij 116 patiënten met schizofrenie (Sikich e.a. 2008) was de gewichtstoename bij het eerste-generatiemiddel molindon 0 kg tegen 6,1 kg bij olanzapine en 3,6 kg bij risperidon. Sterker nog:

‘nadat bij interimanalyse gebleken was dat bij olanzapine sterkere gewichtstoename optrad dan bij risperidon of molindon, zonder bewijs voor grotere effectiviteit van olanzapine’, werd besloten om de toewijzing aan olanzapine te staken (Sikich e.a. 2008). De stijging van de concentratie totaal cholesterol (10%), ldl-cholesterol (15%) en triglyceriden (20%), van de activiteit van alanine-aminotransferase (ALAT) (20%), aspartaat aminotransferase (ASAT) (30%) en van de insulinespiegel (95%), passend bij metabool syndroom en acute steatohepatitis, bevestigde het metabool schadelijke effect van olanzapine.

Het bovenstaande leidt tot twee conclusies. Ten eerste dat metabole effecten van klassieke antipsychotica, vooral van haloperidol en molindon, op kinderen en adolescenten met schizofrenie wel degelijk zijn onderzocht. Ten tweede dat olanzapine in alle 3 de vergelijkende onderzoeken het ongunstigste metabole profiel vertoonde. De laatste conclusie suggereert relevante metabole verschillen binnen de groep van atypische antipsychotica.

In de tweede plaats willen wij erop wijzen dat de atypische antipsychotica metabool gezien geen homogene groep vormen. Deze stelling is recent bevestigd door een aantal systematische literatuuroverzichten en meta-analyse.

Ook het onderzoek van Correll e.a. (2009), dat na het sluiten van de zoektermijn van de auteurs verscheen, benadrukt bovenstaande bevindingen. Deze auteurs includeerden 272 medicatienaïeve patiënten met een gemiddelde leeftijd van 13,9 (SD 3,6) jaar, in een niet-gerandomiseerd onderzoek van 12 weken: 47,8% (n = 130) met een stemmingsstoornis, 30,1% (n = 82) met een stoornis uit het schizofreniespectrum en 22,1% (n = 60) met agressieve of disruptieve gedragsstoornissen. De stijging van het gewicht bedroeg 4,4 kg (toename body-mass index (BMI): 1,7) bij aripiprazol, 8,5 kg (toename BMI: 3) bij olanzapine, 6 kg (2,1) bij quetiapine, 5,3 kg (1,9) bij risperidon en 0,2 kg (0) bij patiënten die geen antipsychotica gebruikten. Op alle cardiovasculaire en endocriene maten (concentraties glucose, insuline, totaal cholesterol, ldl-

cholesterol, hdl-cholesterol en triglyceriden) werd een significante verslechtering geconstateerd bij patiënten die met olanzapine werden behandeld.

Op grond van deze bevindingen kunnen we concluderen dat metabool gezien de atypische antipsychotica geen homogene groep vormen. Voor gewichtstoename onderkennen Overbeek e.a. dit verschil, maar bij de aanbeveling ‘bij de keuze van een antipsychoticum zal men moeten beoordelen of het metabole risico van het voorschrijven van een atypisch middel opweegt tegen het risico op extrapyramidale bijwerkingen bij klassieke antipsychotica’ (p. 317) ontbreekt dit onderscheid.

Het schadelijke metabole effect van olanzapine is niet beperkt tot kinderen en adolescenten. De recentste richtlijn voor medicamenteuze behandeling van schizofrenie beveelt antipsychotica aan als eerste keus bij de behandeling van de eerste acute episode met positieve symptomen. Vanwege de nadelige metabole effecten worden clozapine en olanzapine nadrukkelijk van deze aanbeveling uitgesloten (Buchanan e.a. 2010).

Wij zijn van mening dat precies dezelfde redenering opgaat bij de behandeling van de eerste episode van schizofrenie of – bij bevestiging van de bevindingen van Correll – andere indicaties die het gebruik van antipsychotica vereisen bij kinderen en adolescenten en dat olanzapine op metabole gronden niet behoort tot de antipsychotica van eerste keus.

#### LITERATUUR

- Baker, R.A., Pikalov, A., Tran, Q.-V. e.a. (2009). Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Events database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacology Bulletin*, 42, 11-31.
- Buchanan, R.W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D.L., e.a. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 71-93.
- Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V. e.a. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 302, 1765-1773.



- Kumra, S., Frazier, J.A., Jacobsen, L.K., e.a. (1996). Childhood-onset schizophrenia: a double blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1090-1097.
- Overbeek, W.A., de Vroede M.A.M., Lahuis, B.E., e.a. (2010). Antipsychotica en metabole afwijkingen bij kinderen en adolescenten; een literatuuroverzicht en aanbevelingen voor de praktijk. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 311-320.
- Ratzoni, G., Gothelf, D., Brand-Gothelf, A., e.a. (2002). Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 337-343.
- Sikich, L., Hamer, R.M., Bashford, R.A., e.a. (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29, 133-145.
- Sikich, L.M., Frazier, M.D., McClellan, J., e.a. (2008). Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 1420-1431.

## AUTEURS

D. COHEN is als psychiater werkzaam bij FACT-team Heerhugowaard (GGZ-NHN) en de vakgroep Klinische Epidemiologie, UMC Groningen.

M. DE HERT is psychiater-psychotherapeut, adjunct kliniekhoofd van het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven Campus Kortenberg en hoogleraar aan de KU Leuven, België.

Correspondentieadres: dr. D. Cohen, Hectorlaan 19, 1702 CL Heerhugowaard.

E-mail: d.cohen@ggz-nhn.nl.

Strijdige belangen: M. De Hert heeft beurzen ontvangen van, is consultant geweest voor en heeft honoraria als spreker ontvangen van AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer en Sanofi-Aventis.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Antipsychotics and metabolic abnormalities in children and adolescents; a review of the literature and some recommendations'

## ANTWOORD aan Cohen en De Hert

Wij danken Cohen en De Hert voor hun reactie, waaruit blijkt dat het onderwerp de aandacht heeft en publicaties hierover kritisch beschouwd worden. Auteurs vragen aandacht voor de metabole effecten van klassieke antipsychotica en differentiatie tussen de atypische antipsychotica bij kinderen en adolescenten. Wij hebben in ons literatuuronderzoek bij de beoordeling van studies de hoogste graad van onderbouwing aangehouden, waarbij we casusbeschrijvingen, open onderzoek en korte effectstudies als onvoldoende 'hard' hebben beschouwd. Ons artikel richt zich niet op de vraag of er gedifferentieerd zou moeten worden tussen atypische dan wel klassieke antipsychotica, maar vraagt aandacht voor kritisch voorschrijven van (atypische) antipsychotica gezien de resultaten van de bekende (beperkte) studies. Dat dit onderwerp veel discussie oproept, is begrijpelijk, want er blijkt in de praktijk vaak geen alternatief te zijn voor het voorschrijven van atypische antipsychotica.

Om te kunnen differentiëren in het voorschrijven van (a)typische antipsychotica is het van groot belang dat de studie van Correll e.a. (2009) in een Europese cohort met prospectieve data gerepliceerd wordt. Hierin dienen verschillende populaties, verschillende indicaties en ook zowel de klassieke als de atypische antipsychotica onderzocht te worden. Op deze manier kunnen we hopelijk in de toekomst beter gericht en onderbouwd een keuze maken voor een specifiek antipsychoticum, ook bij kinderen en adolescenten.

Gezien het huidige gebrek aan gegevens over deze groep patiënten adviseren wij intensieve monitoring van metabole bijwerkingen. De beschikbare data over metabole bijwerkingen en effecten op de lange termijn zijn namelijk zo alarmerend dat ze dit voorstel naar onze mening rechtvaardigen en verder zal deze monitoring bijdragen aan een toekomstige *evidence-based* richtlijn.

## LITERATUUR

Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V., e.a. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 302, 242-249.

## AUTEURS

W.A. OVERBEEK is als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, zorglijn Autismespectrumstoornissen en Psychose, Utrecht.

M.A.M. DE VROEDE is als kinder-endocrinoloog verbonden aan UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, afdeling Kinderendocrinologie, Utrecht.

B.E. LAHUIS is als kinder- en jeugdpsychiater en voorzitter van de raad van bestuur verbonden aan Karakter, Kinder- en Jeugdpsychiatrie te Ede.

M.H.J. HILLEGERS is als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het UMCU, afdeling Volwassenenpsychiatrie, zorglijn Psychotische Stoornissen, Utrecht.

E.R. DE GRAEFF-MEEDER is als kinder- en jeugdpsychiater verbonden aan het UMCU, afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, zorglijn Acute en Algemene Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Utrecht.

Correspondentieadres: W.A. Overbeek, UMCU, afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Huispostnummer B01.201, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

E-mail: W.A.Overbeek@umcutrecht.nl