

Afbouw van langdurig medicatiegebruik bij een jongen met autisme

Welke factoren spelen een rol?

Adviezen rond afbouw en stoppen van psychofarmaca bij kinderen en adolescenten zijn nauwelijks beschikbaar. Evidentie uit de bestaande literatuur omtrent afbouw van onderhoudsbehandeling met antidepressiva en antipsychotica bij volwassenen is beperkt. Aan de hand van een casus van een 20-jarige patiënt met een autismespectrumstoornis (ASS), die met succes na langdurig gebruik fluoxetine en risperidon afbouwde, illustreren wij het belang van uitgebreide psycho-educatie aan zowel het kind als de ouders. Langzame en geleidelijke afbouw van antidepressiva en antipsychotica vergroot de kans op succesvolle dosisreductie of volledige afbouw. Kennis vanuit de volwassenenpsychiatrie en psychosezorg kan helpen in de te maken keuzes en vice versa kan de ervaring uit de kinder- en jeugdpsychiatrie van het langzaam en in kleine stappen afbouwen van langdurig voorgeschreven antipsychotica, ook bij volwassenen bijdragen aan succesvolle dosisreductie. Bij kinderen en adolescenten met een autismespectrumstoornis lijkt het brein extra gevoelig voor veranderingen van medicatie. In dit artikel bespreken we de serotonine- en dopaminehypothese waarin verschillen op neurotransmitterniveau worden verondersteld bij mensen met ASS. Ouders dienen nauw betrokken te worden om het besluit tot minderen van medicatie te ondersteunen, eventuele tijdelijke terugval in het functioneren van hun kind te verdragen en om hun kind te begeleiden, terwijl zich een nieuwe balans ontwikkelt.

Selene Veerman, Margreeth van der Meer-van Straten

Dr. S.R.T. Veerman, psychiater, GGZ-Noord-Holland-Noord, Alkmaar

Drs. M. van der Meer-van Straten, kinder- en jeugd psychiater, GGZ-Noord-Holland-Noord, Alkmaar

Zie voor de cv's van de auteurs: www.psyfar.nl.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel

- kent u het klinisch belang van langzaam en geleidelijk afbouwen van medicatie die maanden tot jaren op de kinderleeftijd is voorgeschreven
- bent u zich bewust dat tijdelijk (her)optreden of toename van klachten na een geringe dosisreductie van medicatie niet direct tot het hervatten van de 'oude' dosering hoeft te leiden
- bent u gemotiveerd kinderen en jongeren nauwlettend te begeleiden bij afbouw of staken van medicatie
- realiseert u zich dat het betrekken van de ouders bij de afbouw de kans op succesvol afbouwen van medicatie vergroot

Inleiding

Een autismespectrumstoornis (ASS) is een ontwikkelingsstoornis.¹ Verschillende hypothesen bestaan omtrent het ontstaan van ASS. Deze hypothesen ondersteunen vooral waarom deze medicijnen gunstige effecten hebben op veelvoorkomende comorbide problemen, zoals prikkelbaarheid, agitatie, agressie, automutilatie, afleidbaarheid, hyperactiviteit, slaapproblemen, stemmingsinstabiliteit, dwangklachten, angstklachten en verhoogde kwetsbaarheid voor psychose. Bovendien wordt hierdoor de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen van SSRI's en antipsychotica bij ASS begrijpelijk, waarbij het dogma luidt: 'Start low, go slow'. Verder helpen deze theorieën om te begrijpen waarom bij de afbouw van deze medicijnen in de praktijk vaker ontweningsverschijnselen optreden en de afbouw in kleinere stappen en/of met een groter interval geleidelijk dient plaats te vinden.

Autisme en comorbiditeit

Zoals vermeld komen bij kinderen met een ASS dikwijls comorbide stoornissen voor, onder andere angststoornissen en depressie. Naar bekend, neemt de prevalentie van depressie bij kinderen in het algemeen met de leeftijd toe: van 8 per 1000 bij kinderen onder 5 jaar via 18 per 1000 tussen 6 en 12 jaar, snel toenemend tot prevalentiecijfers van zelfs 83 per 1000 in de adolescentie (12-18 jaar) naar 187 per 1000 volwassenen (18-64 jaar).⁶ Kinderen met ASS hebben vaker depressieve klachten dan kinderen zonder ASS, mogelijk voortkomend uit ontoereikende copingstrategieën bij het vormgeven van sociale contacten en bij life-events, en stressoren in de omgeving, zoals overgangen op school, pesterijen, weinig structuur in de thuissituatie of ingrijpende veranderingen zoals echtscheiding van de ouders.⁷ De ernst van de depressie (en sociale angst) bij deze groep kinderen lijkt gerelateerd aan de mate van sociale problemen die ze ervaren. Bij ASS is diagnostiek van depressie om meerdere redenen complex. Het diagnosticeren van een depressieve stoornis bij ASS kan moeilijk zijn, omdat patiënten met ASS problemen ondervinden in het verbaliseren van hun gevoelens of stemming. Ook zijn ze verminderd in staat tot het uiten van emoties. Daarnaast komen symptomen als zich terugtrekken uit sociaal contact en slaapproblemen voor, zowel bij autisme als bij een depressie.

Bij kinderen en jongeren met een stoornis binnen het autistisch spectrum komen naast depressie, angststoornissen en ADHD ook vaker agressieregulatieproblemen, tics en psychotische symptomen voor.² Psychose in het kader van schizofrenie bij jongeren van 13 tot 18 jaar

Serotoninehypothese bij ASS

Bij ASS luidt de serotoninehypothese dat gestoorde serotonerge neurotransmissie een onderliggend mechanisme is voor de ontwikkeling van ASS. Een te lage serotoninespiegel verklaart depressie, slapeloosheid, angst, repetitieve, compulsieve, sociale en communicatieve problemen, maar ook prikkelbaarheid en agressie.¹ Bevindingen van genetisch onderzoek en moleculaire beeldvorming bevestigen de hypothese van een disbalans van serotonine bij ASS. Ten eerste zijn bepaalde enkel-nucleotide polymorfismen (*single nucleotide polymorphism*, SNP) van het serotonine HTR2A-gen geassocieerd met een verhoogd vóórkomen van ASS op de kinderleeftijd.³ Terwijl normaliter serotoninesynthese bij kinderen ongeveer dubbel zo hoog is als bij volwassenen, daalt dit na de leeftijd van 5 jaar geleidelijk tot het volwassen niveau. Bij kinderen met ASS neemt de serotoninesynthese echter tussen de leeftijd van 2 en 15 jaar toe tot anderhalf maal het niveau bij volwassenen. Ook worden vaker communicatieproblemen met een gestoorde sociale cognitie gezien bij volwassenen met ASS bij wie serotoninereceptoren in de thalamus verminderd aanwezig zijn. Ten slotte is de serotoninetransporter (SERT), het membraaneiwit dat serotonine uit de synapspleet presynaptisch opneemt, afgenomen bij kinderen, adolescenten en volwassenen met ASS. SSRI's grijpen aan op deze SERT, waardoor het serotonineniveau stijgt en zo de problemen verminderen. Hoe de gestoorde serotonerge neurotransmissie bij ASS de gevoeligheid voor de bijwerkingen van antidepressiva en de grotere kans op ontweningsverschijnselen bij afbouw van antidepressiva precies verklaart, is nog niet ontrafeld. Mogelijk speelt hierbij wederom de afgenomen SERT een rol, waardoor grotere serotonineschommelingen optreden bij het starten en afbouwen van SSRI's. Onderzoek naar de pathogenese en het beloop van ASS, evenals de invloed van antidepressiva op het zich ontwikkelende brein bij kinderen met ASS is slechts in een pril stadium en kent vele beperkingen, waarbij het duiden van comorbide problemen een grote uitdaging is.

(early-onset) is uitermate zeldzaam met een prevalentie van 6 per 100 000 en komt nog minder voor bij kinderen onder de 12 jaar (very-early-onset) bij 1 per 40 000.⁹

Dopaminehypothese bij ASS

Deze theorie helpt om symptomen van ASS te verklaren, maar ook comorbide aandoeningen als ADHD, angst, tics en beperkingen in executieve functies als verhoogde psychosegevoeligheid.⁴ Dit verheldert ook waarom antipsychotica niet alleen op sociaal gedrag, maar ook op repetitief en dwangmatig gedrag een gunstige werking hebben.¹ Volgens de dopaminehypothese worden sociale beperkingen gewijd aan dopaminerge disfunctie in het mesocorticale circuit, betrokken bij hogere hersenfuncties zoals beloning en motivatiegerelateerd gedrag.⁴ Dit verklaart waarom mensen met ASS vanaf de kinderleeftijd onder andere sociale interacties als minder belonend ervaren, waardoor de motivatie ook kleiner is om sociale ervaringen op te doen. Kinderen ontwikkelen hierdoor minder sociale vaardigheden, met als gevolg sociale en communicatieve problemen. Anderzijds laten genetisch onderzoek en moleculaire beeldvorming zien dat ASS een ontwikkelingsstoornis is waarbij door disfunctie van het dopaminerge nigrostriatale circuit veranderingen in doelgericht motorisch gedrag ontstaan. Synaptische dopamineafgifte en striatale neurotransmissie zijn ontregeld en de ontwikkeling van dopaminerge projectiebanen en structuren verloopt anders door polymorfismen van de D₃- en D₄-receptorgenen en het dopaminetransporter (DAT)-gen. Dit presynaptische membraaneiwit zorgt voor dopamineheropname uit de synaps en is betrokken bij het beloningssysteem, waardoor motivatie, aandacht en gedragsmatig leren worden bepaald. Als gevolg van herhalingen van doelloze acties vertonen kinderen met ASS stereotiep gedrag, wat naarmate de leeftijd vordert en vaak aanhoudt omdat deze dopaminerge balans verstoord blijft. Disfunctie van het nigrostriatale circuit maakt ook de extra gevoeligheid voor extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica meer begrijpelijk, omdat dit circuit immers onderdeel uitmaakt van het extrapiramidale zenuwstelsel. Steeds meer onderzoek bij psychose suggereert dat door langdurig antipsychoticagebruik up-regulatie van D₂-receptoren in het brein optreedt, waardoor afbouw of staken van antipsychotica een reboundpsychose kan geven.⁵ Ook bij ASS zal vermoedelijk hypersensitisatie door langdurig gebruik van antipsychotica optreden, maar hoe antipsychotica de plasticiteit van het brein en het aantal dopaminereceptoren bij kinderen precies beïnvloeden is onbekend. De praktijk wijst uit dat het bij ASS in het algemeen nog belangrijker is om langzaam en met kleine stappen antipsychotica af te bouwen.

Start antidepressiva bij kinderen en adolescenten

Bij deze groep wordt alleen bij een ernstige depressie een antidepressivum voorgeschreven.⁶ Fluoxetine, geregistreerd voor de behandeling van een depressie bij kinderen vanaf de leeftijd van 8 jaar, wordt in zeldzame gevallen off-label bij het jongere kind in een lage dosering van 5 mg voorgeschreven wanneer ouderbegeleiding en psychotherapie onvoldoende verbetering geven. Aparte bereiding van 5 mg-tabletten door de apotheek is dan noodzakelijk. Oudere kinderen starten met 10 mg. Bij onvoldoende effect na twaalf weken behandeling van fluoxetine wordt overschakeling op sertraline of citalopram geadviseerd. Tricyclische antidepressiva (TCA's) worden niet geadviseerd bij depressie, omdat onvoldoende bekend is of deze medicijnen werkzaam en veilig zijn bij kinderen en jongeren. Fluvoxamine is geregistreerd voor de behandeling van een obsessief-compulsieve stoornis bij kinderen vanaf de leeftijd van 8 jaar. In het algemeen geldt dat op basis van het klinisch beeld de dosering eventueel geleidelijk wordt verhoogd, maar een zo laag mogelijke dosering wordt bepleit.⁸ Voorzichtigheid is geboden vanwege bijwerkingen als toename van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag en agressie, die vaker voorkomen bij jongeren. Om die reden wordt in het begin van de depressiebehandeling met een antidepressivum wekelijkse evaluatie met aandacht voor suïcidale gedachten en handelingen geadviseerd, waarbij ouders en verzorgers actief betrokken worden.⁶

In dit artikel beschrijven wij een casus (zie p. 14), waarbij na jarenlang gebruik, de dosis van een antidepressivum en antipsychoticum in een periode van meerdere jaren wordt verlaagd. Daarna bespreken we de relevante literatuur die de overweging rond afbouw kan ondersteunen.

Bespreking

Langtermijneffecten en monitoring bij antipsychotica

Langtermijneffecten van antipsychotica bij kinderen en adolescenten zijn weinig onderzocht. Aangezien langdurige behandeling met antipsychotica alleen bewezen werkzaam is bij psychotische stoornissen, dient kortdurende antipsychotische behandeling in principe te worden nagestreefd voor alle andere indicaties.¹¹

Start antipsychotica bij kinderen en adolescenten

Bij kinderen en adolescenten is onderzoek naar de werkzaamheid en optimale dosering van antipsychotica beperkt. Met name bij een ASS worden op jeugdige leeftijd antipsychotica langdurig voorgeschreven, hoewel deze medicijnen hiervoor niet geregistreerd zijn.^{8,10} Een antipsychoticum kan helpen om disruptief gedrag als agressie en automutilatie, tics, angst of star en rigide gedrag te verminderen. Antipsychotica worden zelden voorgeschreven bij kinderen en adolescenten voor de indicatie waarvoor deze middelen zijn geregistreerd. Vanuit het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) wordt op www.kinderformularium.nl haloperidol, risperidon, aripiprazol of pipamperon geadviseerd.⁸ Haloperidol is echter als enig middel geregistreerd voor aanhoudende ernstige agressie bij kinderen vanaf 6 jaar met een ASS indien andere behandelingen niet afdoende zijn of niet worden verdragen. Risperidon is geregistreerd voor kortdurende behandeling (< 6 weken) van aanhoudende agressie bij mentale retardatie of gedragsstoornissen bij kinderen vanaf 5 jaar, in het kader van een bredere (psychosociale en educatieve) behandeling. Dit betekent dat in het Kinderformularium twee middelen worden geadviseerd (aripiprazol en pipamperon) bij ontbrekende registratie en bewijs en één middel (risperidon) eigenlijk niet voor ASS is geregistreerd en langdurig gebruik afwijkt van de registratie bij gedragsstoornissen. In het algemeen wordt op de kinderleeftijd (5-18 jaar) met een lage dosis gestart, bijvoorbeeld 0,25 mg risperidon, 1-2 mg aripiprazol, 2-6 mg pipamperon of 0,2 mg haloperidol. De zeer lage doseringen zijn mogelijk door titratie van de vloeibare vorm. Doordat de lage doseringen veelal voldoende effectief zijn, is ophoging dikwijls niet noodzakelijk. Op basis van effect en bijwerkingen worden antipsychotica per week of twee weken opgehoogd tot het gewenste resultaat is bereikt, aldus het Kinderformularium, maar in de praktijk wordt vaak een langere tijd aangehouden alvorens verder op te hogen.

Kritische beoordeling is dan ook met regelmaat op zijn plaats wat betreft de indicatie voor een antipsychoticum en de voortzetting van dit middel met afweging van de gunstige effecten tegenover de risico's op bijwerkingen. Bij nieuwere antipsychotica is een verhoogd risico op gewichtstoename aangetoond. Hoe jonger het kind, des te groter dit risico op gewichtstoename is. Voor de behandeling met een antipsychoticum dienen de familiale cardiovasculaire belasting, het eet- en bewegingspatroon, de bloeddruk, *body-mass index* (BMI), taille-omtrek-lengteverhouding en bij voorkeur ook metabole parameters met bloedonderzoek in kaart te worden gebracht, waarop dit periodiek wordt herhaald. Antipsychotica (evenals SSRI's waaronder fluoxetine) blokkeren dopaminereceptoren en verminderen daarmee de dopaminerge remming van de prolactinesecretie in de hypofyse. Langdurige vermindering van de dopaminerge inhibitie kan tot hyperplasie van lactotrope cellen leiden en resulteren in een prolactinoom.¹² Daarnaast heeft hyperprolactinemie een remmend effect op de botopbouw door de botafbraak sterker te stimuleren dan de botaanmaak en heeft het een negatief effect op de botdichtheid. Mogelijk kan hierdoor osteoporose ontstaan op latere leeftijd. Verder zijn er aanwijzingen dat hyperprolactinemie ook een remmende werking heeft op de puberteits- en seksuele ontwikkeling.¹³ Dit zijn de redenen waarom het verstandig is om als aanvulling op de standaardmoni-

toring op metabole parameters de prolactinewaarde bij kinderen en adolescenten te controleren voor start van het antipsychoticum, drie à zes maanden na instelling op de gewenste dosering en jaarlijks bij de standaardcontrole van glucose, HbA1c en lipidspectrum. Bij iatrogene hyperprolactinemie is dosisreductie dan wel staken van het antipsychoticum aangewezen, waarna in het algemeen na twee tot vier weken normalisatie optreedt van het prolactinegehalte. Helaas bestaat er geen eenduidige Nederlandse richtlijn of handreiking voor de monitoring bij voorschrijf van antipsychotica bij kinderen en adolescenten. In de praktijk maken kinder- en jeugdpsychiaters veelal gebruik van de richtlijn voor monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica, opgesteld door Accare in Noord-Nederland en voor het laatst herzien in 2014.¹⁴ Deze richtlijn is landelijke verspreid via het Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie. Jammer genoeg worden hierbij geen adviezen gegeven ten aanzien van andere bijwerkingen van antipsychotica, zoals verlengd QT-interval, orthostase en extrapyramidale symptomen, terwijl acute dyskinesie en acute dystonie aanzienlijk vaker voorkomen bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen. Vanwege de lage startdoseringen, geleidelijke opbouw en combinatie met benzodiazepines bij agitatie komen deze laatste bijwerkingen tegenwoordig gelukkig minder vaak voor in de kinder- en jeugdpsychiatrie.

Casus

Het betreft een inmiddels 20 jaar oude jongeman met een bovengemiddelde intelligentie en een autisme-spectrumstoornis (ASS), die in 2009 op 9-jarige leeftijd in behandeling kwam met ernstige emotieregulatieproblemen, driftbuien 'uit het niets', suïcidale uitspraken, een zeer negatief zelfbeeld met sterke neiging tot zelfbestrafing en -beschadiging. Aanvankelijk werd hij opgenomen in de kinderkliniek en aansluitend werd hij behandeld in de kinderdagkliniek. Vanaf eind 2011 werd de medicamenteuze behandeling door een kinder- en jeugdpsychiater poliklinisch overgenomen, die tot op heden betrokken is. Vanzelfsprekend zijn naast medicatie andere interventies relevant geweest voor het welslagen van de behandeling, maar in deze gevalbeschrijving zullen deze buiten beschouwing blijven. In de kliniek werd naast ASS een depressie vastgesteld, waarvoor in mei 2010 met 10 mg fluoxetine werd gestart; daarop verbeterde zijn stemming, ontwikkelde hij meer vertrouwen in eigen kunnen en had hij minder de neiging om zichzelf te straffen en pijn te doen. Najaar 2011 werd na ruim een jaar fluoxetine gestaakt, waarop hij een terugval kreeg met depressieve klachten. Hervatting van deze medicatie en verhoging naar 15 mg in het voorjaar van 2012 had een duidelijke meerwaarde. Najaar 2013 werd tevens gestart met risperidon, met als doel het verminderen van zijn heftige woedeaanvallen in frequentie en intensiteit, het zich makkelijker kunnen hernemen en minder rigide blijven hangen in zijn denken. Een positief effect werd al behaald bij 0,5 mg risperidon. In 2015 werd de dosis van fluoxetine verlaagd naar 10 mg per dag; vanaf april 2016 werd verder verlaagd naar 10 mg om de dag, waarna fluoxetine na drie maanden helemaal werd gestopt. Aansluitend had hij meer moeite om zijn boosheid te hanteren en met schakelen. Gerede-neerd vanuit de interactie tussen risperidon – gemetaboliseerd via cytochroom P450-2D6 (CYP2D6) – en fluoxetine – sterke remmer van CYP2D6 – werd een gedaalde bloedspiegel van de risperidon na het staken van de fluoxetine verondersteld. Om die reden werd risperidon verhoogd naar 0,75 mg per dag, waarop zijn functioneren weer verbeterde. Na een periode van een jaar werd in de zomer van 2017 de dosis van de risperidon met 0,125 mg verminderd en na circa negen maanden werd de dosering met opnieuw 0,125 mg teruggebracht naar 0,5 mg per dag. Een jaar later, we zijn inmiddels halverwege het jaar 2019, werd risperidon verder verlaagd naar 0,25 mg per dag. Bij elke mindering van het antipsychoticum – hoe miniem ook – was hij zes tot twaalf weken meer geprikkeld en uit balans. Telkens werd aan hem én zijn

ouders uitgelegd dat hij een nieuw evenwicht moest hervinden en dat in biologisch opzicht ook letterlijk een nieuw evenwicht op neurotransmitterniveau in de hersenen moest ontstaan. Deze uitleg verklaarde dat het herstel na verlaging van risperidon logischerwijs even tijd kostte. Hij werd aangemoedigd en geholpen om de strategieën en vaardigheden toe te passen die hij zich in de loop der jaren eigen had gemaakt. Daarnaast werden hij en zijn ouders gemotiveerd om niet gelijk terug te grijpen naar de 'oude' dosering. Hierdoor was hij in staat om een volgende stap in zijn ontwikkeling te maken.

Gezien de lichte ontregeling na elke kleine verlaging van risperidon werd telkens met hem en zijn ouders besproken dat hij eerst weer voldoende goed moest functioneren gedurende ongeveer een half jaar alvorens een volgende stap in het minderen van zijn medicatie zou worden overwogen. Zelf wist hij dat hij geduld moest hebben, maar ook dat zijn behandelaar mee wilde gaan in zijn wens om geheel te stoppen. Daar de coronapandemie en de daarmee gepaard gaande veranderingen in de samenleving een duidelijke impact hadden op zijn functioneren werd voorjaar 2020 de risperidon niet gestaakt, zoals voorgenomen. In de zomervakantie van 2020 besloot hij op eigen initiatief alsnog geheel te stoppen met zijn medicatie zonder zijn ouders en of anderen hierover te informeren. Ook dit keer was hij wederom meer prikkelbaar en sneller boos, wat zijn moeder dadelijk opmerkte. Hierop bekende hij dat hij helemaal gestopt was met zijn medicatie en hoewel zijn ouders ongerust waren, accepteerden zij dit. De ervaring had eerder uitgewezen dat zijn stemming na elke dosisverlaging spontaan herstelde. Nu normaliseerde zijn stemming zonder medicatie ook na zes tot acht weken. Sindsdien heeft hij alleen nog last van een prikkelbare stemming bij onvoldoende nachtrust. Hij ervaart duidelijke voordelen van het stoppen van de lage dosering van 0,25 mg risperidon: hij kan meer lachen én – zo zei hij met een lach – hij hoeft geen bloed meer te prikken (in verband met de jaarlijkse controle van de prolactinespiegel, het glucosegehalte en lipidspectrum).

Helpend bij de succesvolle dosisverlaging en uiteindelijk staken van de psychiatrische medicatie was de nieuwsgierigheid van de jongen zelf, die graag wilde onderzoeken of hij zonder medicatie zou kunnen. Een stimulans was dat hij merkte dat hij telkens na mindering van medicatie – hoe klein de dosisreductie ook was – minder gedempt was, vrolijker en meer ad rem. Inmiddels volgt hij met goed gevolg een mbo-opleiding tot chemisch analist, nadat hij op het voorgezet speciaal onderwijs zijn havo-eindexamen heeft behaald.

Dosisreductie en/of stoppen van antipsychotica bij volwassenen

De algemene consensus, ook volgens de meest recente Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie uit 2012, was dat antipsychotica het beste gecontinueerd dienden te worden na een of meer psychotische episoden.¹⁵ 'Begeleid stoppen' met antipsychotica zou onder strikte afspraken immers een groter relapsrisico hebben dan continueren van een onderhoudsbehandeling met antipsychotica. In de richtlijn voor de behandeling van patiënten met schizofrenie die in 2019 in de Verenigde Staten verscheen, wordt geleidelijke afbouw geadviseerd in een stabiele fase, wanneer geen medische indicatie bestaat voor onmiddellijk stoppen van medicatie.¹⁶

Helaas zijn we nog niet in staat om voorspellers te definiëren waardoor we weten welke mensen na een eerste psychose of meerdere psychotische episoden veilig medicatie kunnen afbouwen en stoppen. De laatste jaren is echter het effect van dosisreductie van antipsychotica bij volwassenen met een schizofreniespectrumstoornis meer onderzocht, niet alleen op klinisch niveau met aanwijzingen voor verbetering van functioneren en kwaliteit van leven, maar ook op receptorniveau wat betreft de bezetting van de dopamine (D_2 - en D_3 -) receptor. Prospectief onderzoek in Nederland, waarbij drie tot zes maanden na remissie van een eerste psychose antipsychotica geleidelijk verminderen of stoppen wordt vergeleken met minimaal één jaar continueren van onderhoudsbehandeling met antipsychotica, zal pas in 2024 zijn afgerond.¹⁷ In dit onderzoek wordt getracht om voorspellers te identificeren en dopaminesuper-sensitiviteit te onderzoeken. Als gevolg van langdurig gebruik van antipsychotica blijkt immers up-regulatie van D_2 -receptoren in het brein op te treden, waarbij nog niet bekend is welk tempo van afbouw van antipsychotica aangewezen is om zo veel mogelijk dosisreductie te bereiken met zo min mogelijk risico op terugval of reboundpsychose.⁵

Resultaten van verscheidene dosisreductieonderzoeken met verschillende afbouwmethoden, farmacodynamische kennis en observaties van dosisvermindering bij stabiele patiënten zijn benut om een algoritme op te stellen met duidelijke instructies om begeleid antipsychotica af te bouwen bij patiënten bij wie de psychose in remissie is.¹⁸ Dit algoritme is naar analogie van de zogenaamde Serpinski-driehoek (figuur 1), waarbij elke zes maanden een dosis antipsychotica met een kwart verminderd wordt. Door het effect van de verlaging zes maanden lang te observeren, blijft het risico op terugval acceptabel. Wanneer de dosering onvoldoende werkzaam blijkt en een terugval dreigt op te treden, wordt de



Figuur 1 De eerste vier stappen van de Serpinski-driehoek, waarbij de restdosering na 6, 12, 18 en 24 maanden respectievelijk 75%, 56,3%, 42,2% en 31,6% van de oorspronkelijke dosis is.

dosering teruggebracht naar de eerdere dosering van een stap voor de verlaging.

Dosisreductie en/of stoppen van antipsychotica bij kinderen en adolescenten

Eenmaal voorgeschreven blijken antipsychotica bij kinderen en jongeren regelmatig een of meer jaren te worden gecontinueerd. Voor zover bij ons bekend is er geen literatuur met betrekking tot afbouw van antipsychotica bij kinderen en jongeren met ASS. Het advies vanuit het NKFK bij stoppen van een antipsychoticum luidt slechts dit geleidelijk af te bouwen.⁸ De Nederlandse richtlijn schizofrenie vermeldt geen enkel advies ten aanzien van de duur en eventuele afbouw van antipsychotica.¹⁵ Een richtlijn opgesteld in India op basis van recente ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van schizofrenie bij jongeren adviseert om bij kinderen en adolescenten in de stabiele fase elke twee tot drie maanden medicatie samen met de familie te evalueren, waarbij de dosis wordt bepaald aan de hand van de balans tussen enerzijds de minimale dosis noodzakelijk om terugval te voorkomen en anderzijds het minimaliseren van bijwerkingen.¹⁹ Wanneer positieve symptomen (wanen, hallucinaties, chaotisch denken en bizar gedrag) naar de achtergrond zijn verdwenen, kan volgens de Indiase richtlijn dosisreductie worden overwogen met geleidelijke verlaging van 20% per zes maanden tot een minimaal effectieve dosis is bereikt. Nauwlettende controle op signalen van terugval wordt geadviseerd tot twee jaar na de laatste verlaging. Bovenstaande is dus een richtlijn om (indien nodig) een zo laag mogelijke werkzame dosis te bereiken. Aanbeveling blijft wel gedurende één tot twee jaar na een eerste psychose een onderhoudsbehandeling te bieden. Na meerdere psychotische episoden wordt minimaal vijf jaar en bij patiënten met agressie of suicidaliteit een langere onderhoudsbehandeling aanbevolen, eventueel zelfs levenslang. Een belangrijke voorwaarde voorafgaande aan een stoppoging is de afwezigheid van middelengebruik.

Langetermijneffecten en monitoring bij antidepressiva

Het is onbekend welke invloed voorgeschreven antidepressiva bij kinderen en jeugdigen als SSRI's en TCA's hebben op het zich ontwikkelende brein bij kinderen en jeugdigen. Dergelijk onderzoek is extra gecompliceerd, omdat veranderingen van het brein bij kinderen en jongeren bij een normale ontwikkeling horen: zo blijken de receptordichtheid, expressie van receptoren en de aanwezigheid van enzymen in de hersenen te veranderen gedurende de normale, ongestoorde ontwikkeling, wat de gevoeligheid voor geneesmiddelen anders kan beïnvloeden. Veranderingen in farmacodynamiek gedurende de ontwikkeling van de geboorte tot aan de volwassenheid zijn eveneens grotendeels een onontgonnen terrein. Het belang van intensieve, wekelijkse controle bij ernstige depressie en bij aanvang van een antidepressivum in de eerste weken met aandacht voor suïcidaliteit wordt expliciet benadrukt in de Nederlandse richtlijn.⁶ Ouders of verzorgers dienen heldere instructies te ontvangen om bij suïcidale gedachten of handelingen contact op te nemen met de behandelaar.

Dosisreductie en/of volledig staken van antidepressiva bij volwassenen

Het laatste decennium wordt steeds meer aandacht besteed aan het afbouwen van psychofarmaca bij volwassenen. Bij antidepressiva zijn voor geleidelijke afbouw van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), afbouwschema's opgesteld in een multidisciplinaire richtlijn.²⁰ Taperingstrips zijn meer en meer in gebruik om succesvolle afbouw van deze antidepressiva met zo min mogelijk ontwenningverschijnselen te realiseren. Per 1 januari 2021 is in een samenwerkingsverband tussen GGZ inGeest en het Amsterdam UMC de eerste afbouwpolikliniek in Nederland geopend waar de expertise is en onderzoek gedaan wordt op dit gebied door een multidisciplinair team van psychiaters, (klinisch) psychologen, verpleegkundige specialisten en apothekers.

Dosisreductie en/of volledig staken van antidepressiva bij kinderen en adolescenten

Voor dosisverlaging van antidepressiva bij de jeugd adviseert de Nederlandse richtlijn om afbouw van het antidepressivum in een periode van vier tot zes weken te overwegen wanneer de depressieve klachten zes maanden naar de achtergrond zijn verdwenen.⁶ Bij dosisreductie of staken dienen niet alleen het kind of de adolescent, maar ook de ouders of verzorgers geïnformeerd te worden over het hoge risico op terugval van

60%. Om die reden is bij afbouw van een antidepressivum bij een kind of jongere psychologische ondersteuning en het betrekken van het systeem onontbeerlijk. De richtlijn voor autismespectrumstoornis bij kind/jeugd adviseert slechts om na zes tot twaalf maanden te evalueren of een antidepressivum nog steeds noodzakelijk is.² In overleg met ouders of verzorgers wordt in een rustige periode langzame afbouw aanbevolen zonder concrete handvatten wat betreft hoeveelheid of interval van dosisreductie.

Gezamenlijke besluitvorming

In de recent herziene Amerikaanse richtlijn voor de behandeling van schizofrenie wordt het belang benadrukt van *shared decision-making*, waarbij de voor- en nadelen van antipsychotische onderhoudsbehandeling versus afbouw van de individuele patiënt in de context op dat moment dienen te worden geëvalueerd.¹⁶ Het betrekken van familieleden of andere naastbetrokkenen wordt geadviseerd om therapietrouw te bevorderen en vroegtijdig terugval te signaleren.

In de Multidisciplinaire richtlijn Depressie bij jeugd staat vermeld dat ouders of verzorgers en het kind of de adolescent in het algemeen actief betrokken dienen te worden bij het besluitvormingsproces wat betreft de behandelstrategie, waarbij met name de gevaren van terugval en suïcide worden benadrukt.⁶

De Nederlandse richtlijn voor autismespectrumstoornis bij kinderen/jeugd noemt slechts overleg met ouders of verzorgers bij mogelijke langzame afbouw van antidepressiva in een stabiele fase zonder advies ten aanzien van afbouw van antipsychotica.²

Conclusie

Deze casus illustreert hoe zowel het instellen op als het uitsluipen van medicatie bij een kind met ASS en comorbide stemmingswisselingen, suïcidale gedachten en automutilatie een secuur en langdurig, jarenlang proces is. Dankzij nauwe en intensieve samenwerking tussen deze jongen, zijn ouders en de kinder- en jeugdpsychiater is het gelukt om zowel fluoxetine als risperidon uiteindelijk te stoppen.

Bij de jeugd wordt in het algemeen aangeraden om de laagst effectieve dosering aan te houden en periodiek te evalueren of medicatie kan worden afgebouwd dan wel gestopt. Adviezen rond afbouw en stoppen van psychofarmaca bij kinderen en adolescenten zijn nauwelijks beschikbaar.

Kennis vanuit de volwassenenpsychiatrie en psychozorg kan helpen bij de te maken keuzes. Langzame en geleidelijke afbouw van antidepressiva en antipsychotica vergroot de kans op succesvolle dosisreductie of

Vervolg casus

Vanuit klinisch oogpunt kan op basis van de gepresenteerde casus verondersteld worden dat na staken van de 10 mg fluoxetine in 2011 vrij direct een beduidende verandering optrad op neurotransmitterniveau. Dit verklaart mogelijk de gedrags- en stemmingsverandering die na staken van de fluoxetine op korte termijn werd gezien. Destijds werd voor hervatting van de medicatie gekozen. Op een later tijdstip werd de fluoxetine alsnog in kleinere stappen verlaagd en met succes gestopt.

De veranderingen in stemming en gedrag die bij deze adolescent optraden na mindering van slechts 0,125 mg en 0,25 mg risperidon per zes tot twaalf maanden, waren opmerkelijk groot. Dit zou een voorbeeld kunnen zijn van de hypothese dat bij het zich ontwikkelende brein van een kind of adolescent met ASS hypersensitatie door langdurig gebruik van antipsychotica nog sterker kan optreden en afbouw van antipsychotica nog langzamer met kleine stappen dient plaats te vinden dan wanneer geen sprake is van ASS.

volledige afbouw. Bij kinderen en adolescenten met een autismespectrumstoornis lijkt het brein extra gevoelig voor veranderingen van medicatie en lijkt extra langzame afbouw aangewezen.

Gezien de bijwerkingen van antipsychotica en de duidelijk ongunstige langetermijneffecten met een risico op gewichtstoename en hyperprolactinemie bij kinderen en jeugdigen bestaat grote behoefte aan een richtlijn om een weloverwogen keuze te maken voor een specifiek middel, bijwerkingen tijdig op te sporen en onnodig lang gebruik van een antipsychoticum te voorkomen. Ook bij afbouw van antidepressiva bij ASS zijn concrete handvatten wenselijk wat betreft de hoeveelheid en het tempo van langzame dosisverlaging.

In de veronderstelling dat bij afbouw van zowel antipsychotica als antidepressiva door adaptatie op neurotransmitter- en receptorniveau na een poos een nieuwe balans ontstaat, kunnen kinderen, jongeren en ouders hierop worden voorbereid en gemotiveerd om de medicatie in de lagere dosering te blijven nemen en niet terug te vallen op de eerder voorgeschreven hogere dosering. Een bijkomend voordeel op de kinder- en adolescentieleeftijd is hierbij dat een beroep kan worden gedaan op het voortschrijdend inzicht van het kind of jongere en diens ouders door de tijd heen in de

bestaande problematiek en kunnen nieuw aangeleerde vaardigheden tijdens het opgroeien, aangewend worden om anders om te gaan met de problematiek. Dit inzicht wordt verworven door psycho-educatie en aangeleerde strategieën, onder andere ter regulatie van de emoties en ten aanzien van de prikkelverwerking.

De bereidheid en motivatie tot afbouw van medicatie en de inschatting van de patiënt zelf en diens ouders zijn relevant bij het ontbreken van betrouwbare voorspellende factoren voor remissie dan wel terugval. Continueren of afbouwen van antidepressiva en/of antipsychotica is een beslissing, die het beste gezamenlijk samen met patiënt en ouders genomen kan worden. Deze gezamenlijke besluitvorming (*shared decision-making*) is derhalve niet alleen van wezenlijk belang bij het instellen op medicatie, maar ook bij afbouw van medicatie.

Relevante Psyfarartikelen

De Kuijper G. Afbouw van antipsychotica gebruikt voor gedragsproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking. *Psyfar* 2013;8(4):12-9.

Groot P. Onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de afbouw van antidepressiva: het nut van taperingstrips. *Psyfar* 2014;9(3):18-26.

Literatuur

2. Federatie Medisch Specialisten. Autismespectrumstoornis bij kinderen/jeugd (2008). Beschikbaar via: https://richtlijndata-base.nl/richtlijn/autismespectrumstoornis_bij_kinderen_jeugd/autismespectrumstoornis_-_startpagina.html [Geraadpleegd 25-03-2021].
3. Hwang BJ, Mohamed MA, Brašić JR. Molecular imaging of autism spectrum disorder. *Int Rev Psychiatry* 2017;29(6):530-54.
4. Pavál D. A Dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci* 2017;39(5):355-60.
6. Trimbos-instituut. Multidisciplinaire richtlijn Depressie bij jeugd, Addendum (2009). Beschikbaar via: <https://assets-sites.trimbos.nl/docs/1e4da111-1203-4bab-bba4-2a6897f163ee.pdf> [Geraadpleegd 25-03-2021].
8. Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). Kinderformularium. (2021, 12 maart). Beschikbaar via: <https://www.kinderformularium.nl> [Geraadpleegd 13-03-2021].

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfar.nl.

Financiële banden

De auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.