

## HORMONALE BEHANDELING VAN ERNSTIGE AGRESSIE BIJ AUTISME

# Experiment agressieremmer bij autisme geslaagd

De autistische zoon van een arts wordt vanaf zijn puberteit zeer agressief. Dat doet vermoeden dat er hormonen in het spel zijn. Deze theorie wordt getoetst met een experimentele hormonale behandeling. Met opvallend positieve resultaten.

**A**gressief gedrag bij patiënten met autisme is een groot probleem en kan ernstige gevolgen hebben voor het levensgeluk van de patiënt en diens naasten. De veiligheid van deze mensen en van hun begeleiders kan in het geding komen. In zo'n situatie worden psychofarmaca voorgeschreven, maar het effect daarvan is onzeker.<sup>1</sup> Antipsychotica maken doorgaans deel uit van de medicamenteuze behandeling.<sup>2,3</sup> Maar een gerandomiseerde studie toonde geen verschil in effectiviteit tussen placebo en antipsychotica bij de behandeling van agressie bij patiënten met een verstandelijke beperking; het veelvuldig voorschrijven van antipsychotica bij agressie in deze patiëntengroep zou daarom niet langer acceptabel zijn.<sup>3</sup> Autisme en een verstandelijke beperking gaan vaak samen. Ook in Nederland worden antipsychotica voorgeschreven aan patiënten met een verstandelijke beperking zonder een geldige indicatie.<sup>2</sup> De noodzaak om te behandelen is evident. Maar is er geen alternatief? Een persoonlijke ervaring kan daar misschien aan bijdragen.

### Oudste zoon

Het optreden van ernstige agressieve uitbarstingen bij Antonie, de oudste zoon van de eerste auteur, waren de aanleiding voor dit onderzoek. Bij Antonie is op de leeftijd van 2 jaar de diagnose klassiek autisme gesteld. Het agressieve gedrag, dat optrad vanaf zijn puberteit, veroorzaakte ernstige incidenten waardoor hijzelf, naaste familieleden en begeleiders meermalen medische behandeling moesten ondergaan. Uiteindelijk was volledige institutionalisering noodzakelijk met langdurige solitaire

opsluiting en drie-op-eenbegeleiding bij zijn spaarzame activiteiten. Intussen werden meerdere hoogleraren (kinder)psychiatrie geconsulteerd. Onderzoeken naar een somatische oorzaak leverden geen verklaring op. Er volgde een medicamenteuze behandeling met antipsychotica (pipamperon, risperidon, quetiapine), anti-epileptica (valproïnezuur) en benzodiazepines. Deze medicatie werd in de gebruikelijke doseringen gedurende een aantal jaren toegediend. Ernstige bijwerkingen waren het gevolg: parkinsonisme, tardieve dyskinesieën, incontinentie, eet- en slaapstoornissen. De agressie verminderde echter niet. Deze uitzichtloze situatie was niet acceptabel.

Omdat de symptomen begonnen bij de puberteitsontwikkeling, werd gedacht aan een hormonale component (androgenen). Diverse medicamenten zijn beschikbaar om de androgeenspiegel te laten dalen. Centrale downregulatie met GnRH-analogen (*gonadotropin-releasing hormone*) is het meest effectief. Deze aanpak is reversibel en de meest relevante bijwerking, verminderde botdichtheid, is meetbaar en behandelbaar.

### Zoektocht

Een PubMed-search (op de trefwoorden GnRH analogues and psychiatry, GnRH analogues and autism, GnRH analogues and aggression, GnRH analogues and aggressive behaviour) over de toepassing van GnRH-analogen bij autistische mannen met agressief gedrag leverde slechts één relevante referentie op: in een trial bij zes mannen met een obsessief-compulsieve gedragsstoornis beschreef de Zweedse psychiater Eriksson een gunstig effect van GnRH-analogen.<sup>4</sup> Obsessief-compulsief gedrag is een van de kenmerken van autisme. Op advies van de éminence grise van de Nederlandse psychiatrie, professor Herman van Praag, namen we contact op met professor Eriksson, die intussen meer ervaring had opgedaan met de toepassing van GnRH-analogen bij autistische patiënten. Eriksson bood aan om naar Nederland te komen om Antonie persoonlijk te onderzoeken en om zijn ervaringen te delen met de behandelend artsen voor verstandelijk gehandicapten en de consulterende psychiaters. Er werd een onderzoek- en behandelprotocol opgesteld en er was overleg met de KNMG, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en

de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Het onderzoek was niet WMO-plichtig (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen).<sup>5</sup> Er moest worden voldaan aan de eisen die gelden voor het off-label voorschrijven van (geregistreerde) medicamenten en aan artikel 68 van de Geneesmiddelenwet (2008): overleg met de apotheker, zorgvuldige documentatie, nagaan van alternatieven en eventuele risico's zorgvuldig afwegen. Aan deze eisen is voldaan. Het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) formuleert het op zijn website nog krachtiger: 'Als er bewijs is voor de rationaliteit van het voorschrijven van een geneesmiddel, ook al is dat (nog) niet beoordeeld door het CBG, is dit goed off-labelgebruik. Het kan zelfs de plicht van een arts zijn om een geneesmiddel off-label voor te schrijven, als dit de best mogelijke behandeling is voor die patiënt.' De frequentie en de intensiteit van de agressieve incidenten werden systematisch bijgehouden. Een commissie bestaande uit de behandelend AVG-arts, een voortplantings-endocrinoloog, een ziekenhuisapotheker en professor Eriksson superviseerde het onderzoek. Aanvankelijk was een proefperiode van zes maanden afgesproken met de mogelijkheid tot verlen-

Antonie, samen met zijn moeder (2014).



## Meer bekendheid over deze behandelingsstrategie is gewenst

ging. Nadat de dosering van de eerder genoemde psychofarmaca stapsgewijs was verlaagd en uiteindelijk volledig afgebouwd, werd in januari 2013 gestart met de maandelijks subcutane injectie van triptoreline 3,75 mg conform het protocol van Eriksson.<sup>4</sup> Naar aanleiding van de uitslag van de botdichtheidsbepaling werd vanaf februari 2014 gestart met vitamine D, calcium en alendroninezuur. Vanaf januari 2013 namen het aantal en de intensiteit van de agressieve incidenten geleidelijk af. In juni 2013 kon Antonie voor het eerst in drie jaar weer een middag naar huis komen. Enkele maanden later konden wij thuis zonder extra begeleiding activiteiten met hem ondernemen. De bezoeken naar huis zijn geleidelijk aan uitgebreid en verlengd tot weekenden. In december 2014 is Antonie verhuisd naar een nieuwe woning, dicht bij huis en met een aanzienlijk vrijer regime. Tevens is een volwaardige dagbesteding mogelijk. In de weekenden komt Antonie thuis. Op zijn verzoek reizen vader en zoon dan vaak met de metro en tram via de Rotterdamse binnenstad. De GnRH-medicatie, in eerste instantie voorgeschreven om een impasse te doorbreken, wordt voorlopig gecontinueerd, maar in de toekomst zal worden getracht af te bouwen en uiteindelijk te stoppen. Het beloop na staken van de GnRH-medicatie is onvoorspelbaar. De botdichtheid wordt in de gaten gehouden. Er zijn geen bijwerkingen van alendroninezuur waargenomen.

Wij zijn ons terdege bewust van de bias en de beperkingen van deze casus. Maar we zijn van mening dat meer bekendheid over deze behandelingsstrategie gewenst is. Mogelijk verkeren meer patiënten in Nederland in een vergelijkbare situatie. Het ziektebeeld is niet te genezen, het gaat om het bewerkstelligen van optimaal levensgeluk. Voor Antonie hebben GnRH-analogen hier mogelijk aan bijgedragen. In de zeer uitgebreide richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (2013) wordt bij de hormonale behandelingen een beïnvloeding van de geslachtshormonen niet genoemd. Hopelijk is deze persoonlijke ervaring een aanzet tot vervolgonderzoek. ■

Zie ook blz. 1281 voor een wetenschapsbericht over autisme.

### contact

rmfvdwei@knmg.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld

### web

De referenties vindt u onder dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).