



Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten

30^e jaargang nr. 3

December 2012

Inhoud:

Colofon, verenigingsadressen	z.o.z.
Redactioneel	69
Van de voorzitter	69
Bestuursmededelingen	70
Artikelen	
Overmatig speekselverlies bij mensen met een verstandelijke beperking	71
J. Kuijk, AGNIO AVG, L. de Buck, logopedist, S. Huisman, AVG	
Metabolisatie problemen bij melatoninegebruik	76
W. Braam, H. Keijzer, M. Smits, A. Maas, I.M. van Geijlswijk, R.T Didden, L. Curfs	
Palliatieve zorg voor mensen met een verstandelijke beperking	82
M.A.M. Tonino, AVG en palliatief consulent	
Verslagen	
Hanna Oorthuysprijs	87
Zorgaanbod van de AVG, wat kan je ermee?	90
J. Voeten-van de Louw, AVG, lid DKBcie	
Elders gepubliceerd	
Abstracts	92

Bestuur:

Mw. E. (Esther) Bakker, **voorzitter**
E-mail: esther.bakker@nvavg.nl
Tel. 026-4836803

Mw. L. (Lianne) Alsema, **secretaris**
E-mail: lianne.alsema@nvavg.nl
Tel. 0571-268811

Mw. A. Schoonbrood, **penningmeester**
E-mail: anneke.schoonbrood@nvavg.nl
Tel. 0475-479666

Dhr. A.C. (Arjen) Lousse
E-mail: arjen.lousse@nvavg.nl
Tel. 0172-642434

Mw. D. (Deborah) Traas
E-mail: deborah.traas@nvavg.nl
Tel.: 0251-203760

Mw. M. (Marianne) de Jeu
E-mail: marianne.de.jeu@nvavg.nl
Tel. 0314-696911

Dhr. J. (Joris) van Erp
E-mail: joris.van.erp@nvavg.nl
Tel.: 06-23897763

Secretariaat:

Mw. P. Noordhuis
BTC kantoor 201
Postbus 545 7500 AM ENSCHEDE
E-mail: secretariaat@nvavg.nl
Tel. 0878-759338 (wo. do. vrij)

Website:

<http://www.nvavg.nl>

Inhoud:

Vaste rubrieken o.m.:

- Contacten: Bestuur, Peersberichten / actueel, Commissies, Meerjarenbeleids-plan, Accreditatie en Herregistratie, Lid worden?
- AVG: Over AVG, Opleiding & competentieprofiel, Nascholing, Regiocontactpersonen, Verwijzing naar AVG, Wet- & Regelgeving
- Richtlijnen: NVAVG Standaarden, NVAVG Adviezen, NVAVG Modellen
- Publicaties: Publicaties NVAVG, Overige publicaties, Linken (extern)
- Vacatures lezen, Vacature plaatsen

Redactie: R.C.M. Braam (bureauredactie)
Dr. W.J. Braam
mw. A.A.M. van den Broek
B. Elffers (secretaris)
mw. dr. D.A.M. Festen
R.K. Schreuel
mw. dr. M.A.M. Tonino (eindredactie)

Correspondentieadres:
NVAVG t.a.v. Redactie TAVG
BTC-Kantoor 201
Postbus 545
7500 AM Enschede
Tel.: 0878-759338 (wo. do. vrij)
E-mail: tavg@nvavg.nl

Het TAVG is het verenigingsblad van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijke Gehandicapten (NVAVG). Deze vereniging, opgericht in 1981, stelt zich ten doel: het handhaven, c.q. verbeteren van de kwaliteit van de medische dienstverlening in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap, onder meer door:

- het bevorderen van de onderlinge gedachteswisseling en samenwerking van artsen in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap;
- het bevorderen van meningsvorming en standpuntbepaling t.a.v. onderwerpen die van belang kunnen zijn voor de organisatie en het functioneren van de medische dienstverlening in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap.

De vereniging telt ongeveer 250 leden. Het lidmaatschap staat open voor artsen, werkzaam in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap.

Het TAVG verschijnt minimaal viermaal per jaar. De redactie stelt zich ten doel alle artsen, die werkzaam zijn in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap, op de hoogte te stellen van ontwikkelingen binnen dit vakgebied. Daartoe maakt zij gebruik van verslagen van studiedagen, congressen, van oorspronkelijke artikelen, casuïstiek, boekbesprekingen, het aankondigen van nieuwe initiatieven, van ingezonden stukken en voorts van alles wat aan het bereiken van de doelstelling kan bijdragen.

ISSN: 1386-3991

Lidmaatschap € 400,- per jaar.

Voor niet-leden bestaat de mogelijkheid een abonnement te nemen op het TAVG. Informeer vrijblijvend via secretariaat@nvavg.nl.

Kopij volgens aanwijzingen voor auteurs op <http://www.nvavg.nl/upload/TAVG/aanwijzingen-voor-auteurs.pdf> mailen naar tavg@nvavg.nl voor de volgende data:

1 januari 2013
1 april 2013
1 juli 2013
1 oktober 2013

Plaatsen vacature in het TAVG en op de NVAVG-website.

Algemene voorwaarden:

1. Een vacature zal geplaatst worden op de NVAVG-website en eenmalig in het eerstvolgende TAVG-nummer.
2. De vacature zal voor een periode van 3 maanden op de website worden geplaatst
3. De kosten voor deze combinatie-advertentie bedraagt €300.
4. Een vacature moet aangeleverd worden bij secretariaat@nvavg.nl in PDF-formaat en informatie bevatten over het aantal uren, de functie (AVG/basisarts/huisarts), de werkplek en functie-inhoud.
5. Betaling vindt plaats d.m.v. een factuur die door de NVAVG wordt verstuurd na aanmelding via secretariaat@nvavg.nl.
6. Deadlines voor kopij voor het TAVG zijn terug te vinden in het TAVG.
7. Voor overige voorwaarden zie www.nvavg.nl.

Voor u ligt het derde nummer van dit jaar, op de valreep. Het blijft iedere keer moeilijk om een tijdschrift goed gevuld te krijgen. Ook deze keer is er weer een aanmerkelijk bijdrage vanuit de redactie. Toch willen we heel graag het komend jaar streven naar 4 nummers met meer variatie aan auteurs. Een reden om hierover ook met het bestuur in gesprek te gaan hoe we dat kunnen verbeteren en stimuleren. Graag willen we jullie van harte uitnodigen om mee te denken.

Bij iedere bijeenkomst van meerdere AVG's en artsen werkzaam in het AVG-veld worden interessante en wetenswaardige dingen verteld. Het zou een goed idee kunnen zijn dit in artikelvorm in het TAVG te laten publiceren. Het kan over van alles gaan dat betrekking heeft op ons vakgebied, medisch inhoudelijk (al dan niet gekoppeld aan casuïstiek) maar ook organisatorisch, wetgeving betreffend of vanuit een aanpa-lend vakgebied.

We horen wel dat men wat koudwatervrees heeft om te schrijven. Helaas lukt het niet meer om samen met een potentiële auteur een artikel te schrijven zoals in het verleden wel is gedaan. Vanuit de redactie willen we natuurlijk graag meedenken en waar mogelijk ondersteunen.

Een door ons aanbevolen hulpmiddel bij het schrijven van een artikel is de website van het NTVG. Op deze site staat per soort artikel heel duidelijk beschreven wat in een dergelijk artikel kan worden beschreven en in welke volgorde. Gebrek aan materiaal kan er haast niet zijn, er zijn nog nooit zoveel mensen binnen het vakgebied bezig variërend van onderzoeksmatige activiteiten tot en met promotietrajecten. Een

Van de voorzitter

Eens in de veertien dagen houd ik me bezig met mijn door Siza gesubsidieerde hobby: de poli Zeldzaam van het UMC St Radboud in Nijmegen. Op de poli Zeldzaam zie ik samen met de klinisch geneticus mensen met een verstandelijke beperking die òf nog geen etiologische diagnose hebben òf een zeer zeldzame etiologische diagnose hebben die we vervolgen in de tijd. Deze poli is voortgekomen uit het onlangs met succes afgeronde proefschrift 'Making Headway with the molecular and clinical definition of Rare Genetic disorders with Intellectual Disability' van Marjolein Willemsen. Zij vond bij ongeveer 25 % van de mensen met een verstandelijke beperking, die uit 3 grote instellingen rondom Nijmegen kwamen, alsnog een nieuwe etiologische diagnose die de verstandelijke handicap verklaart. In het verleden werd bij ongeveer 50% van de mensen met een verstandelijke beperking een oorzakelijke diagnose gevonden. Met de nieuwe technieken loopt dit nu op tot meer dan 75%. En dat is goed nieuws. De diagnose stelt ons in staat te anticiperen op gezondheidsproblemen bekend bij deze erfelijke afwijking. De patiënten en hun wettelijk vertegenwoordigers krijgen de gelegenheid, na het stellen van de diagnose, om zich aan te sluiten bij een patiëntenvereniging, en profiteren zo van lotgenotencontact. En schuldgevoelens rondom de zwangerschap, dat ene glaasje wijn, dat oplosmiddel in de verf etc., kunnen naar het rijk der fabelen geweest worden.

prachtige ontwikkeling en goed voor het vak. Stukken die daaruit voortvloeien zullen uiteraard zo mogelijk aan internationale tijdschriften worden aangeboden. Als een dergelijke publicatie een feit is, is een Nederlandse versie bij ons meer dan van harte welkom! Het geeft nieuwe stof tot nadenken en zo mogelijk toepassing in de eigen praktijk

Zo vindt u in dit nummer informatie over overmatig speekselverlies (ook wel sialorrhoea of kwijlen genoemd), een bekend fenomeen en soms een groot probleem bij mensen met een VB. Ook een artikel over melatonine en het probleem dat de effecten van melatonine soms maar relatief kortdurend effect hebben. Een aanrader voor iedereen die wel eens melatonine voorschrijft. In het derde artikel wordt medicamenteuze behandeling van pijn in de laatste levensfase onder de loep genomen. Vanuit de DKB commissie is een verslag opgenomen over het thematische deel van de voorjaarsvergadering over het zorgaanbod. Een artikel uit de reeks van de opleiding in samenwerking met de klinische genetica lukte helaas niet meer op tijd maar komt zeker volgende keer. We hopen dan ook de nieuwe lay-out van de NVAVG te kunnen gebruiken zodat we weer helemaal in stijl zijn. Hiervoor zal nog een TAVG-variant worden ontworpen.

We hopen op suggesties voor het tijdschrift, we hopen nog meer op artikelen, u kunt ze sturen via de mail. Alle informatie hiervoor is te vinden op de website. Voor vragen en/of opmerkingen zijn we uiteraard bereikbaar. Voor dit nummer, veel leesplezier!

Vanuit de redactie, Marijke Tonino

Als U dit stukje leest is inmiddels duidelijk geworden of U akkoord bent gegaan met ons Meer Jaren Beleidsplan plan 2013-2017 : 'Van generalist tot specialist, verdieping met een brede visie'. De titel, maar ook de inhoud (positionering, profilering in de 2e lijn, wetenschap) sluit aan bij het werk op deze poli. Nu de ZZP's 3 en straks ook de ZZP's 4 geen behandeling meer in hun pakket hebben, gaan deze mensen onze expertise missen, tenzij wij hen op onze poli's gaan zien na verwijzing door de huisarts. Een delegatie van het NVAVG bestuur had onlangs een gesprek met het College van Zorgverzekeraars (CvZ). We hebben als bestuur verzocht om de zorg die door de AVG geleverd wordt op te nemen in de basiszorgverzekering. In eerste instantie zal het werk op de poli dan vallen onder de ZvW(zorgverzekeringswet). Het werk op de instelling zal dan nog uit de AWBZ worden betaald. Het CvZ had wel oren naar onze vraag. Zij waren ook gecharmeerd van de beschrijving van ons werk in het zorgaanbod van de AVG. Het zal nog wel tot 2015 duren voordat een en ander ook door de NZA (de Nederlandse zorg autoriteit) getarifeerd is.

Als de betaling via de ZvW eindelijk rond is dan kan ik naar eer en geweten zeggen dat ik van mijn hobby mijn werk heb gemaakt.

Esther Bakker-van Gijssel, Voorzitter NVAVG

Aangezien op de ALV van 23 november j.l. uitgebreide bestuursmededelingen zijn gedaan, volgen hier de belangrijkste punten nogmaals.

Cursus EKC

Wanneer u de cursus tot EKC wilt volgen, dan kunt u zich hiervoor aanmelden bij LINKH. Dit is een organisatie die de scholing tot EKC organiseert voor de NHG. De cursus kost 525 euro en duurt twee hele dagen. De cursus is geaccrediteerd bij het ABC1. Daarnaast willen we ons gaan beraden op herregistratie van EKC's. Hoe dit precies vormgegeven zal gaan worden is nog niet duidelijk; hiervoor voeren we op dit moment overleg met de NHG en LINKH.

Invoeren punten EKC

Het invoeren van de accreditatiepunten kost veel tijd, mede door het grote aantal accreditatiegroepen.

Het secretariaat is hier veel tijd aan kwijt. Daarom is er besloten om vanaf 2013 EKC's zelf de presentie te laten invoeren. Voor 2012 zal Petra dit nog doen, de EKC's kunnen dus aan het eind van dit jaar de presentie nog doorgeven aan Petra. De werkwijze voor het invoeren van de presentie is binnenkort te vinden op de website van de NVAVG.

De positie van de Geneesheer-Directeur en AVG bij de aanvraag van een RM

Tot voor 2012 werd in enkele regio's toegestaan, dat de Geneesheer-Directeur van een instelling de aanvraag deed voor een RM en tegelijk ook als AVG de cliënt onderzocht, een geneeskundige verklaring schreef en ondertekende, mits hij/zij niet de behandelend arts was.

Op 25 januari deed de Hoge Raad uitspraak in een zaak die was aangespannen door de advocaat van een cliënt, waarin deze bezwaar aantekende tegen het feit dat de betreffende GD geen psychiater was. De HR stelde de advo-

caat in het gelijk; de Wet Bopz stelt dat de arts die de verklaring opstelt een psychiater moet zijn. Als dat anders moet, dan is dat niet aan de rechter, maar aan de politiek.

In het wetsvoorstel Zorg en Dwang (WZD) is opgenomen, dat de geneeskundige verklaring voor een RM dient te worden opgesteld door een ter zake kundig arts (art. 1 lid 1c; art 21 lid 5d; art. 25 lid 1) Er wordt dus geen specialisme aangeduid.

Uw bestuur heeft een brief geschreven aan de staatssecretaris met het verzoek om in de WZD expliciet op te nemen, dat de AVG de bedoelde "ter zake kundige arts" is. Verenso heeft een brief geschreven m.m. voor de specialist ouderengeneeskunde. Tevens verzocht het bestuur om de Wet Bopz te repareren in dit opzicht. De staatssecretaris heeft positief gereageerd op het eerste verzoek, maar wil de wet Bopz niet repareren (zie website NVAVG).

Intussen zijn er twee opmerkelijke uitspraken geweest van twee rechtbanken, waarin de uitspraak van de Hoge Raad terzijde wordt geschoven(!). In beide wordt een geneeskundige verklaring van een AVG, resp een specialist ouderengeneeskunde geaccepteerd (zie website NVAVG), op grond van gegevens die ten tijde van de invoering van de Wet Bopz niet bestonden.

Ten eerst bestond de AVG nog niet als zodanig. De rechtbank neemt aan, dat als de AVG er toen wel zou zijn geweest, de AVG zou zijn aangemerkt als "medical expert", aangewezen om de geneeskundige verklaring in het kader van een RM-aanvraag op te stellen.

Ten tweede wordt de uitgave "Zorgaanbod van de AVG" aangehaald als bewijs voor bovenstaande, waarmee deze uitgave meteen haar nut bewezen heeft.

Wetsvoorstel Zorg en Dwang

De Raad van State heeft advies gegeven over de 4^{de} Nota van wijziging van het wetsvoorstel. Dat advies is zeer kritisch, maar landt niet bij de staats-

secretaris, die meent dat de RvS haar niet goed begrepen heeft.

De Denktank Complexe Zorg heeft in haar Tussentijds Rapport (feitelijk eindrapport) "Wegen naar vrijheid" gepleit voor een opschalend model voor het inroepen van onafhankelijke, externe deskundigen ter beoordeling van de toelaatbaarheid van onvrijwillige zorg. In haar enthousiasme wil de staatssecretaris dit model uitrollen over alle onvrijwillige zorg, dus ook de "altijd onvrijwillige zorg" (d.i. zorg die onvrijwillig blijft, ondanks instemming van cliënt of vertegenwoordiger). Dat zal een in de praktijk onuitvoerbaar maatregel blijken, aangezien bijvoorbeeld alleen al gedragsbeïnvloedende medicatie (altijd onvrijwillige zorg) aan meer dan de helft van onze cliënten wordt voorgeschreven, soms uit verlegenheid, soms vanwege "echte" diagnoses als depressie of psychose. Voor de staatssecretaris is dat niet relevant. De 5^{de} Nota van wijziging bevat geen wezenlijke veranderingen, alleen verlengingen van de termijnen van opschaling.

Uw bestuur heeft een brief gestuurd aan de Vaste Kamercommissie van VWS over dit onderwerp (zie website). Verenso doet hetzelfde en intussen wordt i.s.m. Verenso geprobeerd de groep "gedragsbeïnvloedende medicatie" te definiëren. Dit op verzoek van de staatssecretaris die hier ruimte aan het veld wil geven.

Zie voor meer informatie TAVG, mei 2012 en Journaal voor GGZ en Recht, augustus 2012, waarin deze onderwerpen uitvoeriger besproken worden.

Nieuwe regelgeving herregistratie

Na een overgangsjaar gaat de HVRC (registratiecommissie huisarts, specialist ouderen en AVG) stoppen per 1 januari 2013. De commissie gaat dan op in een nieuwe commissie (RGC), die de registratie van ALLE specialisten gaat regelen. Het reglement is aangepast en gaat eveneens per 1 jan 2013 in. Namens de NVAVG neemt Frans Ewals zitting in de Commissie, met als vervanger Anne Idzinga.

OVERMATIG SPEEKSELVERLIES BIJ MENSEN MET EEN VERSTANDELIJKE BEPERKING

(Van oorzaak naar behandel mogelijkheden)

J. Kuijk, AGNIO AVG¹, L. de Buck, logopedist¹, S. Huisman, AVG¹

Samenvatting

Overmatig speekselverlies komt veelvuldig voor bij mensen met een verstandelijke beperking. Overmatig speekselverlies kan worden onderverdeeld in anterior en posterior drooling. De verschillende oorzaken van overmatig speekselverlies zijn te onderscheiden in directe en indirecte oorzaken. Vanwege deze diversiteit aan oorzaken dient de diagnostiek multidisciplinair, d.w.z. met betrokkenheid van een arts, logopedist, fysio-/ergotherapeut en gedragsdeskundige, ingezet te worden. Behandeling bestaat in eerste instantie uit logopedische behandeling, mits de cliënt hiervoor in aanmerking komt. Een andere behandel mogelijkheid is medicatie, zoals Glycopyrronium drank, Benzhexol hydrochloride, Scopolaminepleisters en Botulinetoxine injecties. Tot slot kan chirurgie overwogen worden, waarbij speekselklieren verwijderd worden, de uitvoergangen van de speekselklieren verplaatst of geligeerd worden, of er neurectomie plaatsvindt. Vanzelfsprekend dient een goede afweging gemaakt te worden tussen de mate van beperking die de cliënt ondervindt van het speekselverlies, de belasting van de cliënt met een bepaalde behandeling en de te verwachten resultaten.

Abstract

Drooling frequently occurs in people with intellectual disabilities. It can be subdivided into anterior and posterior drooling. The numerous causes of drooling are differentiated in direct and indirect causes. Because of the variety of causes, a multidisciplinary assessment approach is required. This means involvement of a physician, speech therapist, physiotherapist, ergotherapist and a psychologist. If eligible, treatment of drooling starts with coaching by a speech therapist. Another option for treatment is medication, such as Glycopyrronium, Benzhexol hydrochloride, Scopolamines patches and Botulinum toxin injections. A last option is surgery: resection of salivary glands, repositioning or ligation of salivary ducts or neurectomy. Both consequences of drooling have to be carefully weighed against burden and effects of treatment for competent management strategies.

1. Inleiding

Overmatig speekselverlies (ook wel sialorrhoe of kwijlen genoemd) is een bekend fenomeen bij mensen met een verstandelijke beperking (VB). In de literatuur zijn meerdere onderzoeken gedaan naar het vóórkomen van overmatig speekselverlies bij mensen met een VB. Zo onderzocht Tahmassebi¹ 160 kinderen met een cerebrale parese en vond overmatig speekselverlies bij 58% van de kinderen, waarvan 33% ernstig. In een review van Nunn² werd bij 10-37% van de kinderen met een cerebrale parese een vorm van (teveel) speekselverlies vermeld.

Wat zijn de oorzaken? Welke gevolgen en risico's bestaan er? Hoe verloopt de diagnostiek? En welke behandel mogelijkheden zijn er? In dit overzichtsartikel willen we u informeren over de oorzaken, gevolgen en behandel mogelijkheden voor overmatig speekselverlies bij mensen met een

verstandelijke beperking. Hierbij zullen we pleiten voor een multidisciplinaire benadering.

2. Fysiologie

Speeksel bestaat voor 99,5% uit water. De rest bestaat uit elektrolyten, immunoglobulinen en enzymen als amylase.³ Het heeft verschillende functies. Eén van de voornaamste functies ligt in de verwerking van het eten: het helpt bij de spijsvertering, bolusvorming en smaakgevoel. Een andere belangrijke functie is het bevochtigen van de lippen en de tong tijdens het spreken.⁴ Daarnaast heeft het een beschermende functie voor tanden en kiezen en bevat het antimicrobiële en antivirale eigenschappen.⁵ Tot slot heeft het een functie in de regulatie van de waterhuishouding en regulatie van zuur in de slokdarm.⁴

Er zijn drie grote paren van speekselklieren: de glandula parotis, submandibularis en sublingualis. De glandula parotis zorgt voor 25-30% van het speeksel, dit is gestimuleerd speeksel en betreft sereus (waterig) speeksel. De uitvoergang ligt in het wangslimvlies tegenover de bovenste kiezen. De productie van deze klier komt op gang bij actie in het mondgebied. De glandula submandibularis zorgt voor

1. Prinsentichting, Purmerend

Correspondentieadres:
Drs J. Kuijk, Spinnepok 5, 1444 GN Purmerend
j.kuijk@prinsentichting.nl
tel 0299 459498

50-70% van het speeksel, dit is rustspeeksel. Dit betreft seromukeus speeksel (korte draden). Deze klier heeft zijn uitgang bij het tongriempje. De glandula sublingualis zorgt voor het restspeeksel, dit betreft 5-15% van het speeksel. Dit betreft mukeus (slijmerig) speeksel. Ook dit paar klieren heeft zijn uitvoergang midden onder de tong. Samen met het taaie speeksel uit de kleine kliertjes houdt het de mondholte vochtig. Naast deze drie grote paren van speekselklieren zijn er nog 450- 750 kleine, accessoire speekselklieren.⁴ Normaal produceren de speekselklieren ca ¾ tot 1 liter speeksel per dag.⁷

3. Definitie en indeling

Sialorrhoe ofwel kwijlen ofwel "onwillekeurig speekselverlies uit de mond",⁸ wordt als normaal beschouwd bij opgroeiende kinderen tot de leeftijd van ongeveer 18 maanden. Tot het moment dat een kind zelfstandig kan lopen, bij het krijgen van tanden/kiezen en bij fijn-motorische activiteiten/inspanning (peuterleeftijd) is overmatig speekselverlies een normaal fenomeen.⁴ Als het overmatig speekselverlies na het vierde levensjaar aanhoudt, beschouwt men dit als pathologisch.⁸

In de Engelse literatuur spreekt men van drooling. Er wordt een onderscheid gemaakt in twee verschillende typen drooling: anterior en posterior drooling. Bij anterior drooling is er sprake van speekselverlies vóór uit de mond. Bij posterior drooling is er sprake van speekselverlies achter in de mond, via de tongbasis naar de orofarynx. Overigens komt posterior drooling vaak pas rond de puberleeftijd aan het licht vanwege de fysiologische rijping van het mond-/keelgebied.¹⁰ Door het groter worden van de afstand tussen de farynx en larynx, een proces dat vooral rond de pubertijd plaatsvindt, is er meer kans op verslikken in het speeksel.

4. Gevolgen en gezondheidsrisico's

Bij anterior drooling kunnen een chronisch geïrriteerde huid en ontstoken mondhoeken ontstaan. Vaak is er sprake van foetor ex ore en een verminderde spraakverstaanbaarheid. Daarbij is overmatig speekselverlies in sociaal opzicht vaak storend en wordt het intermenselijk contact belemmerd. Hierbij kunnen cliënten in een sociaal isolement raken.^{4,9} Bij posterior drooling is er sprake van chronische aspiratie van speeksel. Foetor ex ore, chronische luchtwegproblemen en recidiverende pneumonieën kunnen veelvuldig voorkomen.¹⁰

5. Oorzaken

Overmatig speekselverlies wordt veroorzaakt door het onvermogen om het speeksel adequaat te verwerken in de orale fase van het slikken. Dit houdt verband met sensomotorische stoornissen of anatomische afwijkingen. Hoewel dit niet systematisch is onderzocht, wordt aangenomen dat er geen sprake is van een verhoogde speekselproductie, maar dat de speekselverwerking in de mond te kort schiet.⁸ De oorzaken van overmatig speekselverlies zijn onder te verdelen in a. directe en b. indirecte oorzaken.

- a. Bij directe oorzaken van overmatig speekselverlies is er sprake van een gestoorde oro-faryngeale fase en infrequent en inefficiënt slikken.¹¹ Bij een gestoorde oro-faryngeale fase kunnen meerdere factoren een rol spelen. Zo kan er sprake zijn van onvoldoende lipsluiting, waarbij de suctiefase niet goed verloopt. Hierbij kan het speeksel onvoldoende naar binnen worden gezogen en wordt het dus niet volledig in de mondholte verzameld. Daarnaast kan een vertraagde en verlengde fase tussen de suctie- en propulsiefase een rol spelen. Andere factoren zijn een verhoogde of verlaagde tonus in het mondgebied en geassocieerde reacties in het mondgebied.¹¹ Onvoldoende lipsluiting en tongprotrusie kunnen het overmatig speekselverlies verergeren.⁸
- b. Indirecte oorzaken vormen verworven neurologische aandoeningen (CP, CVA) en progressieve aandoeningen (Parkinson, Alzheimer). Een lage ontwikkelingsleeftijd (<3jr), een verlaagd bewustzijn, het onvermogen tot het uitvoeren van motorische dubbeltaken en onvoldoende automatisering van de slikbeweging kunnen ook worden aangemerkt als indirecte oorzaken van overmatig speekselverlies. Andere gerelateerde oorzaken zijn: onvoldoende hoofd/ rompcontrole, malocclusies of infecties in het mondgebied, macroglossie, nasale obstructie, andere anatomische problemen, allergieën, reflux en zelfstimulerend gedrag (bijvoorbeeld een hand in mond). Naast de sensomotorische stoornissen en anatomische afwijkingen zijn er ook farmacologische factoren. Zo krijgt meer dan 10% van de cliënten met Clozapine klachten van hypersalivatie.^{12,13} Ook anti-epileptica en spasmolytica kunnen het overmatig speekselverlies verergeren.^{4,8,11,14} Tijdens het diagnostisch proces dient hier actief naar gekeken te worden.

6. Diagnostiek

Gezien de diversiteit aan oorzaken die een rol kunnen spelen bij het overmatig speekselverlies, is het wenselijk de diagnostiek multidisciplinair in te zetten. De logopedist zal het probleem van het overmatig speekselverlies uitvoerig in kaart brengen. Zij beschikt over diverse observatie-instrumenten waarmee ernst en frequentie van het overmatig speekselverlies gemeten kunnen worden. Ook zal de logopedist mondmotorisch onderzoek verrichten. De arts beoordeelt of medicatiegebruik of problemen in de mondholte een rol spelen bij het overmatig speekselverlies. De fysio-/ergotherapeut wordt betrokken bij observatie van de houding. De gedragsdeskundige kan betrokken worden bij het in kaart brengen van de beperkingen in sociaal opzicht, hierbij wordt rekening gehouden met de gevolgen voor interactie met de omgeving. De gedragsdeskundige kan, vooruitlopend op eventuele behandeling, de leerbaarheid van de cliënt mede beoordelen.

7. Behandel mogelijkheden

Wanneer diagnostiek is verricht, kan bepaald worden hoe de behandeling ingezet zal worden. Er is hier gekozen voor een

onderverdeling in paramedische, medicamenteuze en chirurgische behandelmogelijkheden.

a. Paramedisch

Lichte speekselvloed (en in sommige gevallen matige speekselvloed) kan met reguliere logopedische behandeling beïnvloed worden. Motivatie van de cliënt is hiervoor zeer belangrijk. Verder is één en ander sterk afhankelijk van het motorische en cognitieve leervermogen van de cliënt, zo dient de cliënt bijvoorbeeld instrueerbaar, trainbaar en leerbaar te zijn. Logopedische behandeling start met het afleren van in stand houdende mondgewoonten en het trainen van de bewustwording ('mijn lippen en kin zijn nat'). Er wordt actief geoefend met het verzamelen en het wegslikken van het speeksel, mondsluiting en het optimaliseren van lichaams- en hoofdhouding. Er wordt gewerkt aan het verkrijgen van orale controle, lip-, tong-, en kaakcontrole. De behandeling dient minimaal een half jaar te worden volgehouden, waarna evaluatie volgt. Matig tot ernstig overmatige speekselvloed is over het algemeen niet te beïnvloeden door uitsluitend logopedische interventie.⁸ Bij de behandeling dienen de fysiotherapeut en ergotherapeut betrokken te worden voor het geven van adviezen in de houding. Vaak is het wenselijk de gedragsdeskundige te betrekken voor gedragstherapie en training, mits het cognitief functioneren van de cliënt (ontwikkelingsniveau ≥ 6 jr) dit toelaat. Eventueel kan er voor gekozen worden de stoornis te compenseren, actief door zelfmanagement of passief door bijvoorbeeld polsbandjes te dragen of een 'kwijlsjaal'.¹¹

b. Medicamenteus

Door de ernst van het speekselverlies of de beperkte cognitieve en motorische mogelijkheden van de cliënt kan het zijn dat logopedische behandeling niet tot de mogelijkheden behoort. In dat geval kan medicatie of chirurgie overwogen worden. In Nederland zijn de middelen Glycopyrronium, Benzhexol hydrochloride (Artane) en Scopolamine (pleisters) verkrijgbaar.

Glycopyrronium is een anticholinergicum. Het remt de werking van acetylcholine en vermindert de hoeveelheid speeksel. Doordat het de bloedschermbarrière niet passeert, heeft het weinig centrale bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn inherent aan de werking: een droge mond en droge ogen en maagdarmlachten als misselijkheid en obstipatie. Het is verkrijgbaar in drank: Glycopyrroniumdrank LNA. De onderzoeken die met dit middel verricht zijn, tonen een significante vermindering van het overmatig speekselverlies.^{15,16,17} Hierbij wordt een dosering van 0.01mg/kg tot 0.82 mg/kg gebruikt. De onderzoeken varieerden van een open-label studie van 40 kinderen en jong volwassenen¹⁵, een placebo-gecontroleerde studie van 39 kinderen¹⁶ en een vragenlijst onder 24 kinderen en jong volwassenen¹⁷.

Een ander middel is Benzhexol hydrochloride, oftewel Artane. Het staat geregistreerd als een middel bij parkinsonisme. Bijwerkingen zijn anticholinergisch van aard: urineretentie, obstipatie, misselijkheid en braken. In een cohort studie van 20 kinderen met cerebrale parese werd met een dosering van 2 dd 2mg tot 2 dd 3mg bij 17 van de 20 kinderen een verbetering van het kwijlenovermatig speekselverlies bereikt.¹⁸

Scopolamine is een parasympatholyticum dat competitief het effect van acetylcholine op de muscarinereceptoren antagoniseert. Het wordt voorgeschreven bij symptomen van reisziekte zoals misselijkheid, braken en vertigo. De scopolamine pleister heeft een gereguleerde afgifte van 1.5mg scopolamine en is 72u lang werkzaam. In meerdere studies^{19,20,21,22} is aangetoond dat dit middel een significante verbetering heeft op overmatig speekselverlies. De studies bestaan uit een gecontroleerde klinische trial van 45 kinderen²⁰, een dubbelblinde placebo gecontroleerde trial van 10 kinderen²¹ en een dubbelblinde, placebo gecontroleerde klinische trial met 30 gehandicapte patiënten²². Bijwerkingen van dit middel zijn fors: 71,1% van de patiënten had in meer of mindere mate last van bijwerkingen²⁰. Bij 13 % van de deelnemers zorgden bijwerkingen als prikkelbaarheid en agitatie voor het stoppen van het gebruik.²²

Botulinetoxine A injecties blokkeren het vrijkomen van acetylcholine, waardoor de neuromusculaire prikkeloverdracht verhinderd wordt. Een tijdelijke spierverlamming is het gevolg, die gemiddeld zo'n 12 weken aanhoudt. Botox wordt gebruikt voor spasticiteit, hyperhidrose en voor cosmetische doeleinde. De bijwerkingen zijn lokaal en gerelateerd aan de omliggende spiergroepen. In een gecontroleerde klinische trial van 45 kinderen²⁰ reageerde 61.5% van de patiënten positief op de injecties. De injecties werden onder algehele narcose verricht en bilateraal gespoten in de submandibulaire klieren. Ook injecties in de parotisklier²³ en een combinatie van zowel de parotisklier als de submandibulaire klier worden beschreven als effectief bij het speekselverlies^{23, 24}, waarbij de combinatieprik de beste resultaten geeft.²⁴ De grootste vermindering in speekselvloed werd bereikt tussen de 2 en 8 weken na de injecties. Het positieve effect is tijdelijk en de injecties dienen dus ook herhaald te worden.

Sinds kort is er een ander middel op de markt: S-tape. Hierbij wordt elastisch Cure-tape onder de kin geplakt, uitgaande van de hypothese dat dit mogelijk de slikbeweging kan verbeteren. De precieze werking hiervan is niet duidelijk noch bewezen.

c. Chirurgisch

Als bovenstaande middelen onvoldoende effect hebben, of als het (langdurig) gebruik van medicatie bezwaren met zich meebrengt, kan chirurgisch ingrijpen overwogen worden. Vanzelfsprekend dient hiertoe zorgvuldige multidisciplinaire besluitvorming plaats te vinden. In de literatuur wordt gesproken over het omleggen van de uitgangen van de speekselklieren, bijvoorbeeld de viervoudige speekselklieromleiding⁶ waarbij de uitgangen van de submandibulaire en parotis klieren verwijderd worden. De speekselklieren kunnen ook in zijn totaliteit worden verwijderd, zoals bijvoorbeeld de submandibulaire klieren.²⁵ Bovenstaande kan ook gecombineerd worden. Verder kan er neurectomie plaatsvinden. Echter hierbij wordt de smaak negatief beïnvloed en zal het effect op den duur verloren gaan door re-innervatie.⁹ De speekselklieren kunnen ook geligeerd worden. Deze behandeling heeft, samen met het verplaatsen van de uitgangen van de speekselklieren, verreweg de meeste kans op succes zonder ernstige bijwerkingen.⁹

Discussie

Speekselverlies komt vaak voor bij mensen met een VB. De onderliggende oorzaken zijn divers en vaak multifactorieel. Het diagnostisch proces dient daarom multidisciplinair te worden doorlopen. De oorzaak, maar ook de mate van beperking die de cliënt of de omgeving van het speekselverlies ondervindt, bepalen het behandelplan. Er zijn meerdere behandel mogelijkheden maar elke heeft zijn kanttekeningen. Logopedische behandeling is langdurig en helaas niet voor iedereen haalbaar. De ervaring is zelfs dat reguliere logopedische behandeling voor veel cliënten geen optie is door de mate van ernst en frequentie in combinatie met de vaak beperkte cognitieve en motorische mogelijkheden van de cliënt. Medicamenteus ingrijpen geeft bijwerkingen en chirurgisch ingrijpen is niet zonder risico's. Er dient een goede afweging gemaakt te worden tussen de mate van beperking die de cliënt ondervindt van het speekselverlies, de belasting van de cliënt met een bepaalde behandeling en de te verwachten resultaten.

Tot slot

Gezien de multifactoriële oorzaken en behandel mogelijkheden willen wij pleiten voor een multidisciplinaire benadering van het overmatig speekselverlies. Hierbij hebben zowel een arts en logopedist, als een fysiotherapeut en/of ergotherapeut en gedragsdeskundige betrokkenheid.

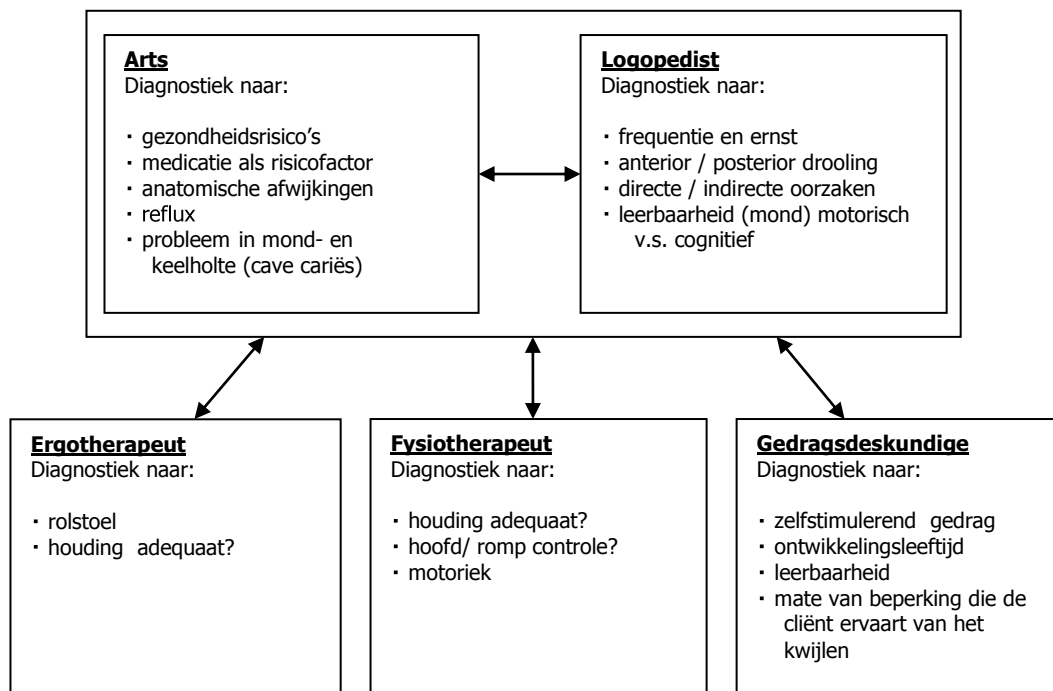
In Nijmegen en Groningen zijn er gespecialiseerde teams op het gebied van speekselverlies bij kinderen, de zogenoemde 'Droolingteams'. Een droolingteam is een multidisciplinair team dat bij kinderen tot 18 jaar onderzoek en behandeling op het gebied van speekselverlies kan uitvoeren.

In Nijmegen worden op de polikliniek neurologie ook volwassenen (tevens VG) met speekselverlies door specialisten geholpen.

Literatuur

- 1 Tahmassebi JF, Curzon ME. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(9):613-7
- 2 Nunn JH. Review: Drooling: review of the literature and proposals for management. *J Oral Rehabil.* 2000 Sep;27(9):735-43
- 3 Koopman M, Neef C. Als de vloed tot wanhoop drijft. *Pharm Weekbl* 2004;139(27/28)
- 4 Langstraat-Hofman M. Logopedist KNO UMC Groningen. Lezing tijdens Landelijke Werkgroep EMB, september 2011 <http://www.speekselcentrum.nl/>
- 5 Celet Özden B, Aydın A, Kuvat SV, Yazar M, Ozmen M, Tatli B. Quadruple salivary duct diversion for drooling in cerebral palsy. *J Craniofac Surg* 2012;23(3):738-41
- 7 Michels LFE. De kwaal die kwijlen heet. *Keypoint* 1986;10:25-8
- 8 CBO Richtlijn Diagnostiek en behandeling van kinderen met spastische Cerebrale Parese. Hoofdstuk 7.3 "Kwijlen". Utrecht, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, 2006, 181-192
- 9 Danenberg A, Kersten HW. De Prothese en de mondhygiënist; onwillekeurig speekselverlies bij kinderen met cerebrale parese. *QP Mondhygiëne* 2010;3(4)
- 10 Hulst van K. Logopedist UMC St Radboud Nijmegen. Lezing tijdens Landelijke Werkgroep EMB, mrt 2012.
- 11 Groot S de. Logopedist UMC St Radboud Nijmegen. Anterior drooling: wat doen we?, De logopedische therapie toegelicht aan de hand van casuïstiek. Nijmegen, PAO Heyendaal, Symposium 15-12-2011
- 12 Ekstrom J, Godoy T, and Riva A. Clozapine: agonistic and antagonistic salivary secretory actions. *J Dent Res* 2010;89(3):276-280
- 13 <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl>
- 14 Engel-Hoek L van den. Eet- en drinkproblemen bij jonge kinderen. Een leidraad voor logopedisten en andere hulpverleners in de gezondheidszorg. Assen, van Gorcum, 2011
- 15 Blasco PA, Stansbury JC. Glycopyrrolate Treatment of Chronic Drooling. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(9):932-5
- 16 Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of Sialorrhea With Glycopyrrolate: A Double-blind, Dose-Ranging Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(12):1214-18
- 17 Stern LM. Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. *J Paediatr Child Health* 1997;33(1):52-4
- 18 Daddihough D, Johnson H, Staples M, Hudson I, Exarchos H. Use of benzhexol hydrochloride to control drooling of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32(11):985-9
- 19 Jongerius PH, Tiel P van, Limbeek J van, Gabreëls FJ, Rotteveel JJ. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. *Arch Dis Child.* 2003;88(10):911-914
- 20 Jongerius PH, Hoogen FJA van den, Limbeek J van, Gabreëls FJ, Hulst K van, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004;114(3):620-627
- 21 Lewis DW, Fontana C, Mehallick LK, Everett Y. Transdermal scopolamine for reduction of drooling in developmentally delayed children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(6):484-6
- 22 Mato A, Limeres J, Tomás I, Munoz M, Abuin C, Feijoo J, Dis P. Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. *Clin Pharmacol* 2010;69(6):684-688
- 23 Bothwel J, Clarke K, Dooley J, Gordon K, Anderson R, Wood E, Camfield C, Camfield P. Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. *Pediatr Neurol* 2002; 27(1)
- 24 Suskind D, Tilton A. Clinical study of botulinum A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope* 2002;112(1):72-81
- 25 Osorio A, Moreira-Pinto J, Oliveira L, Ferreira-de-Sosa JA, Cidade-Rodrigues JA. Bilateral submandibulectomy for the treatment of drooling in children with neurological disability. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:377-379

Figuur 1. Multidisciplinaire diagnostiek.



Tabel 1. Behandelopties

Behandelopties		Dosering	Nadeel
Paramedisch	Logopedie i.s.m. fysio-, ergotherapeut en/of gedragsdeskundige	Nvt	- afhankelijk van motorisch en cognitief leervermogen - langdurig
Medicamenteus	Glycopyrronium drank	0.01mg/kg tot 0.82 mg/kg	- Bijwerkingen - Interacties met antidepressiva en anti-psychotica
	Benzhexol hydrochloride (Artane)	2 dd 2mg tot 2 dd 3mg	- Bijwerkingen - Interacties met tricyclische antidepressiva en anti-psychotica
	Scopolamine pleisters	1,5mg pleister per 72 uur	- Bijwerkingen - Interacties met tricyclische antidepressiva en anti-psychotica
	Botulinetoxine A injecties	15U per klier tot 25U per klier	- Onder algehele narcose. - Werking houdt gemiddeld 12 weken aan
Chirurgisch	- Verplaatsen - Ligeren - Verwijderen - Neurectomie	Nvt	- Onomkeerbaar. - Risico's van operatie - Ziekenhuisopname.

METABOLISATIE PROBLEMEN BIJ MELATONINEGEBRUIK

(onderzoek vanuit het Expertisecentrum Slaapproblemen bij Mensen met een Verstandelijke Beperking)

W. Braam^{1,9}, H. Keijzer^{2,9}, M. Smits^{3,9}, A. Maas^{1,4,9}, I.M. van Geijlswijk^{5,6}, R.T Didden^{7,9}, L. Curfs^{8,9}

Samenvatting

Achtergrond Bij een aantal van onze patiënten met een verstandelijke beperking (VB) en slaapproblemen verdween het aanvankelijk gunstige effect van melatonine binnen enkele weken na het starten van de behandeling. Bij deze patiënten bleken de melatoninespiegels overdag zeer hoog (>50pg / ml). Het gunstige effect van de behandeling met melatonine keerde terug na een aanzienlijke verlaging van de dosis. De oorzaak voor dit verlies van effect van melatonine is nog onbekend. We veronderstellen dat afname van het effect veroorzaakt wordt door een te langzame metabolisatie van melatonine en dat deze langzame metabolisering van melatonine wordt veroorzaakt door een single nucleotide polymorfisme (SNP) van CYP1A2.

Methode In deze pilot studie hebben we eerst de melatonine clearance bepaald bij twee vrouwelijke (61 jaar en 6 jaar) en een mannelijke (leeftijd van 3 jaar) patiënten met chronische slapeloosheid, een te laat begin van de melatonineafgifte en een milde VB. Bij hen was, na een aanvankelijk gunstige reactie op de behandeling met melatonine, enkele weken na aanvang van de behandeling sprake van een verslechtering van de slaap, hetgeen een tolerantie voor melatonine suggereerde. Na een drie-weekse wash-out periode kregen de patiënten een proefdosis melatonine (resp. 1,0, 0,5 of 0,1 mg). Melatoninespiegels in speeksel werden bepaald net voor melatonine-toediening en twee en vier uur daarna. Na deze melatonine clearance test werd melatoninebehandeling hervat met een aanzienlijk lagere dosis melatonine. In het tweede deel van deze pilotstudie analyseerden we DNA, dat geëxtraheerd was uit speekselmonsters van 15 opeenvolgende andere patiënten, bij wie de effectiviteit van melatonine was verdwenen. Speeksel werd

verzameld om 12:00 en 16:00 uur voor het meten van melatoninespiegels.

Resultaat Bij alle drie patiënten met verdwijnend effect van melatonine waren de melatoninespiegels in speeksel twee, vier en zes uur na toediening van de proefdosis melatonine >50pg/ml. Na hervatting van melatoninebehandeling met een lagere dosis verdwenen de slaapproblemen. Dezelfde procedure werd gevolgd bij 3 patiënten die na zes maanden behandeling met melatonine geen effectverlies vertoonden. Bij deze 3 patiënten waren de melatoninespiegels tussen twee en vier uur na toediening van de proefdosis melatonine met gemiddeld 76% afgenomen.

Bij alle 15 opeenvolgende patiënten in het tweede deel van deze pilotstudie, bij wie de effectiviteit van melatonine was verdwenen, waren de melatoninespiegels om 12:00 en 16:00 uur >50pg/ml, of was de melatonine halfwaardetijd > vijf uur. Een SNP werd gevonden bij acht van de 15 patiënten. Het allel *1C werd gevonden bij 2 patiënten en bij 7 patiënten werd het *1F-allel gevonden. Van de 15 patiënten met een verdwijnende effectiviteit van melatonine, werd bij 7 de diagnose autisme spectrumstoornis gesteld, en bij 4 van hen werd een SNP gevonden. De overige 8 patiënten waren bekend met een genetisch syndroom. Bij zes van hen werd het gedrag beschouwd als autistiform en bij 3 van hen werd een SNP gevonden.

Conclusie We veronderstellen dat het verlies van effect van melatonine kan worden veroorzaakt door trage metabolisering van exogeen melatonine. Omdat melatonine vrijwel uitsluitend in de lever door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd, is deze trage metabolisatie van melatonine waarschijnlijk het gevolg van verminderde activiteit / induceerbaarheid van CYP1A2. De resultaten van het tweede deel van deze studie bevestigen deze hypothese. Bij patiënten met een verlies van effect van melatonine wordt geadviseerd om melatoninespiegels om 12:00 en 16:00 uur te bepalen en de dosering van melatonine aanzienlijk te verlagen.

Het vinden van een hoog percentage patiënten met ASS of een genetisch syndroom geassocieerd met autistiform gedrag in deze studie is zeer opmerkelijk. Deze bevinding kan een nieuwe richting geven aan het onderzoek naar de genetische achtergrond van autisme.

1. 's Heeren Loo Zuid-Veluwe, Advisium, Expertisecentrum Slaapproblemen bij Mensen met een Verstandelijke Beperking, Wekerom
2. Rijnstate Hospital, Department of Clinical Chemistry, Arnhem
3. Ziekenhuis Gelderse Vallei, Polikliniek slaapproblemen en chronobiologie, Ede
4. Radboud Universiteit, Orthopedagogiek Lereren en Ontwikkeling, Nijmegen
5. Apotheek faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, Utrecht
6. Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Farmacoepidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Betawetenschappen
7. Universiteit Utrecht, Radboud Universiteit, Nijmegen / Trajectum, Zutphen
8. Maastricht Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica
9. Gouverneur Kremers Centrum / Maastricht Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres: Dr. Wiebe Braam, 's Heeren Loo Zuid, Postbus 75, 6710 BB Ede, Nederland (e-mail: wiebe.braam@sheerenloo.nl)

Abstract

Background In some of our patients with intellectual disability (ID) and sleep problems, the initial good response to melatonin disappeared within a few weeks after starting treatment. In these patients melatonin levels at noon were extremely high (>50pg/ml). Response to melatonin treatment returned after considerable dose reduction. The cause for this loss of response to melatonin is yet unknown. We hypothesize that this loss of response is associated with slow metabolization of melatonin and that slow metabolization of melatonin is due to a single nucleotide polymorphism (SNP) of CYP1A2.

Method In this pilot study we first determined melatonin clearance in two female (aged 61 and 6 yr) and one male (aged 3 yr) patients who had chronic insomnia, late melatonin onset and mild ID, and whose sleep quality worsened a few weeks after initial good response to melatonin treatment, suggesting melatonin tolerance. After a three week washout period, patients received melatonin 1.0, 0.5 or 0.1 mg respectively. Salivary melatonin level was measured just before melatonin administration, and two and four hours thereafter. After this melatonin clearance test, melatonin treatment was resumed with a considerably lower dose.

In the second part of this pilot study we analysed DNA extracted from saliva samples of 15 consecutive other patients with disappearing effectiveness of melatonin. Saliva was collected at noon and at 4:00 pm for measuring melatonin levels.

Results In all 3 patients with disappearing effectiveness, melatonin concentrations remained >50 pg/ml at two, four and six hours after melatonin administration. After resuming melatonin treatment with a lower dose sleep problems disappeared. The same procedure was followed in 3 patients who did not show loss of response to melatonin after six months of treatment. In these 3 patients melatonin concentrations decreased between 2 and 4 hours after melatonin administration with a mean of 76%.

In all 15 patients with disappearing effectiveness of melatonin in the second part of this study salivary melatonin levels at noon were >50 or melatonin half time was >5 hours. A SNP was found in eight of 15 patients. The allele *1C was found in 2 patients and in 7 six patients the *1F allele was found. Of 15 patients with disappearing effectiveness of melatonin, 7 were diagnosed with autism spectrum disorder, and in 4 of them a SNP was found. The other 8 patients were known with a genetic syndrome. In 6 of them behaviour was considered to be autistic-type and in 3 of them a SNP was found.

Conclusion We hypothesize that loss of response to melatonin can be caused by slow metabolization of exogenous melatonin. As melatonin is metabolized in the liver almost exclusively by cytochrome P450 enzyme CYP1A2, this slow metabolization of melatonin is probably due to decreased activity/inducibility of CYP1A2. Results from the second part of this study confirm this hypothesis. In patients with loss of response to mela-

tonin, a melatonin clearance test should be considered and a considerably dose reduction is advised.

Finding a large percentage of patients with ASD or a genetic syndrome associated with autistic-type behaviour in this study is very remarkable. This finding may give a new direction for research into the genetic background of autism.

Inleiding

In het Expertisecentrum Slaapproblemen bij Mensen met een Verstandelijke Beperking zagen wij de afgelopen jaren tientallen cliënten bij wie het gunstige effect van melatonine na enkele weken of maanden weer afnam en ernstige doorslaapproblemen ontstonden. Bij hen bleken de melatoninespiegels overdag extreem hoog te zijn. Dit leidde tot een onderzoek naar dit fenomeen van het afnemend effect van melatonine.

Melatonine is een krachtig werkend chronobioticum met hypnotische eigenschappen¹ dat het slaap-waak ritme sterk verbetert, mits het op het juiste tijdstip en in de juiste dosis wordt toegediend. Wat betreft de dosis is er lang onduidelijkheid geweest. In de meeste onderzoeken werden volwassenen behandeld met 5 mg en kinderen met 3-5 mg melatonine. Inmiddels heeft een dose finding onderzoek² bij kinderen aangetoond, dat 1 mg melatonine hetzelfde effect heeft als hogere doses (tot 6 mg). In dit onderzoek werd bovendien aangetoond, dat het verhogen van de melatoninedosis het effect niet laat toenemen. Waarschijnlijk zet melatonine een soort schakelaar om in de hersenen. Als deze schakelaar omstaat, dan werkt melatonine. Verhoging van de dosis heeft dan ook geen positieve invloed. Integendeel: als de dosis te hoog is, dan kan het effect van melatonine afnemen omdat de melatonine spiegel in de lichaamsvochten het cyclisch patroon verliest en een continue 'steady state' ontstaat.

Melatonine wordt in de lever bijna exclusief gemetaboliseerd door het cytochroom P450 enzym CYP1A2 en heeft een korte halfwaardetijd (35-45 minuten).⁴ Melatoninespiegels zijn, ook bij gebruik van exogeen melatonine, onder normale omstandigheden overdag zeer laag. Het vinden van extreem hoge melatoninespiegels overdag leidde dan ook tot de hypothese dat bij deze cliënten mogelijk sprake is van een te trage metabolisatie van melatonine doordat zij CYP1A2 poor metaboliser zijn⁵, mogelijk op basis van een SNP (Single Nucleotide Polymorphism) van het CYP1A2 gen.⁶

Methode

Ons onderzoek bestond uit twee delen. Allereerst werd bij een drietal cliënten met klinische verdenking op trage metabolisatie van melatonine een clearance test uitgevoerd. Daartoe werden om 11:00 uur 's ochtends en 13:00 en 15:00 uur 's middags speekselmonsters verzameld. Aansluitend aan de eerste keer kauwen werd melatonine (respectievelijk 1 mg, 0,5 mg of 0,1 mg) ingenomen. De resultaten van een melatonine clearance test bij drie cliënten met persiste-

rend melatonine effect na zes maanden behandeling, werden gebruikt als controles. De melatonine metabolisatie werd als normaal beschouwd bij een melatoninespiegel om 15:00 uur < 20% van de 13:00-uurs spiegel.

Het tweede deel van het onderzoek werd verricht bij 15 opeenvolgende cliënten die wegens chronische slaapproblemen naar ons Expertisecentrum waren verwezen en bij wie het gunstige effect van melatonine na vier tot acht weken van de behandeling weer was verdwenen. In ons Expertisecentrum is het standaardprocedure om in deze gevallen overdag om 12:00 uur en 16:00 melatonine-spiegels te meten in afgenomen speeksel. Bij personen met een normale melatonine metabolisatie behoort de melatoninespiegel overdag laag te zijn (<1pg/ml), ook indien de avond tevoren melatonine is ingenomen. Cliënten werden gediagnosticeerd als een CYP1A2 poor metaboliser bij een melatoninespiegel om 12:00 en/of 16:00 uur >50pg/ml, of een melatoninespiegel >20 pg/ml met een berekende melatonine halfwaardetijd > twee uur. DNA materiaal werd verkregen uit hetzelfde speekselmonster als de melatoninemeting werd verricht.

Resultaten

Melatonine clearance werd gemeten bij drie cliënten die een opmerkelijke terugval tijdens een behandeling met melatonine vertoonden. De melatoninespiegels overdag bleken erg hoog te zijn (tabel 1).

Bij de melatonine clearance test werden bij deze drie cliënten, in tegenstelling tot de drie controle cliënten, vier uur na inname van een lage dosis melatonine nog steeds zeer hoge melatonineconcentraties gemeten (tabel 2). Bij deze cliënten verbeterden de slaapproblemen na aanzienlijke verlaging van de melatoninedosis.

Tabel 1. Melatonine in speeksel (pg/ml) voorafgaand aan het begin van de behandeling met melatonine en tijdens de behandeling bij verdwijnend effect

Voorafgaand aan behandeling			
	Casus 1	Casus 2	Casus 3
18:00		<0.5	*
19:00		<0.5	*
20:00		#	*
21:00	2.6	2.0	*
22:00	1.1	8.8	*
23:00	4.1		
0:00	5.1		
1:00	7.6		
DLMO	22:58	21:18	*

Na verdwijnen van het effect			
	Casus 1	Casus 2	Casus 3
12:00	>50.0	>50.0	>50
16:00	>50.0	>50.0	#
18:00		>50.0	>50
19:00		>50.0	>50
20:00		>50.0	>50
21:00	>50.0	>50.0	>50
22:00	>50.0	>50.0	#
23:00	>50.0		
0:00	>50.0		
1:00	>50.0		

Onvoldoende speeksel om een bepaling te doen

* Geen melatonine spiegels gemeten voorafgaand aan de behandeling

Tabel 2. Melatonine clearance test bij casus 1, 2 en 3 en bij 3 controle personen

	Melatonine clearance test					
	Case 1	Case 2	Case 3	Control 1	Control 2	Control 3
Melatonine dosis (mg)	1	0,5	0,1	1	0,5	0,5
Melatonine spiegel (pg/ml)						
11:00	5.1	5.0	3.4	2.7	0.5	0.4
13:00	>50.0	>50.0	>50	49.1	15.3	101
15:00	>50.0	>50.0	>50	7.6	2.6	19.6
T½ (min)	#	#	#	44	46	<50

T½ kan niet worden berekend

Tabel 2

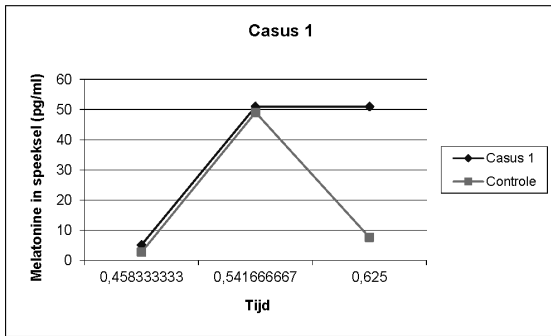
Casus 1

Een vrouw van 61 jaar met een lichte verstandelijke beperking en ernstige slaapproblemen. Ze leefde al meer dan 20 jaar in een beschermde woonomgeving en was nooit in staat geweest om voor 1:00 uur 's nachts in slaap te vallen. 's Morgens om 8:00 uur opstaan was moeilijk door slaperigheid. Zij had verder geen fysieke problemen die haar slaapproblemen zouden kunnen veroorzaken. Ze leed aan epilepsie, die werd behandeld met carbamazepine (800mg), lamotrigine (200 mg) en fenobarbital (35 mg). Onder deze medicatie manifesteerde zich gemiddeld twee of drie keer per jaar een gegeneraliseerde epileptische aanval.

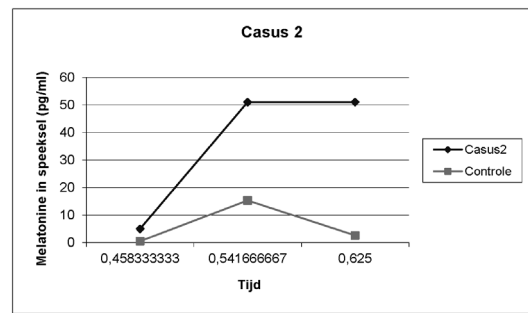
De stijging van de melatoninespiegel (DLMO; Dim Light Melatonin Onset), voorafgaand aan de behandeling gemeten, bleek om 22:58 uur in te treden. Aanvankelijk werd haar 5 mg melatonine voorgeschreven om 21:00 uur. Ze werd geadviseerd om dan naar bed te gaan om 22:00 uur, maar uiteindelijk weigerde ze dit te doen omdat dit zou leiden tot een grote verandering in haar levensstijl. Een compromis werd gevonden met inname om 23:00 uur en om middernacht naar bed gaan. Twee weken later vertelde ze dat ze zeer tevreden was met het resultaat. Ze nam nu haar melatonine in om 22:00 uur en viel in slaap voor 23:00 uur. Bovendien, vertelde ze, voelde ze zich niet meer slaperig de volgende ochtend.

Drie maanden later klaagde ze dat sinds vier weken "haar slaappil niet meer werkte". Ze kon niet in slaap vallen voor 00:30 uur 's nachts en voelde zich weer extreem slaperig in de ochtend. De begeleidende verzorger vertelde dat zij overdag zeer prikkelbaar was en last had van stemmingswisselingen.

Melatoninespiegels in speeksel, op een avond waarop ze geen melatonine had ingenomen bleken >50pg/ml te zijn, deze spiegels bleken de volgende dag nog steeds zo hoog te zijn. Na een week wash out toonde de melatonine clearance test aan dat speeksel melatonine concentratie >50pg/ml bleef gedurende de vier uur na toediening van melatonine (tabel 1, figuur 1.). De diagnose CYP1A2 poor metaboliser werd gesteld. De melatoninedosis werd vervolgens naar 0,5 mg verlaagd, waarna haar slaapproblemen verdwenen evenals haar klachten over het slaperige gevoel in de ochtend. Haar prikkelbaarheid en stemmingswisselingen waren ook verdwenen. Zes maanden later was het positieve effect van melatonine nog steeds aanwezig.



Figuur 1



Figuur 2

Casus 2

Een meisje van 6 jaar met lichte verstandelijke beperking en in- en doorslaapproblemen gedurende meerdere jaren. Ze werd in de regel om 20:30 uur naar bed gebracht en kon dan uitsluitend in slaap vallen als haar moeder naast haar bed zat. Zelfs dan duurde het langer dan een uur om in slaap te vallen. Een of twee keer per nacht probeerde zij bij haar moeder in bed te kruipen. Haar moeder bracht haar dan weer terug naar haar eigen bed, waarna het opnieuw een uur duurde voordat ze in slaap viel.

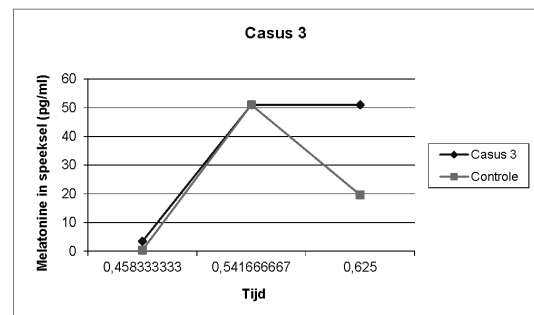
Bij opname bleek de DLMO om 21:18 uur te zijn. Therapie werd ingesteld met 2,5 mg melatonine om 19:30 uur. Na vier weken behandeling met melatonine meldde haar moeder dat ze erg tevreden was met het resultaat. Haar dochter werd binnen een half uur na het innemen van melatonine slaperig en viel in slaap voor 20:30 uur. Slechts twee of drie avonden per week meldde ze zich nog midden in de nacht bij het bed van haar moeder, maar kon dan gemakkelijk worden teruggebracht naar haar eigen bed. Overdag speelde ze met meer concentratie en was niet meer hyperactief.

Bij controle een maand later echter klaagde de moeder dat de doorslaapproblemen van haar dochter langzaam waren teruggekeerd. Ze was zelfs vaker 's nachts en vroeg in de ochtend wakker dan voor de behandeling met melatonine begon. Ook duurde het weer langer voor ze 's avonds in slaap viel en vertoonde ze overdag hyperactief gedrag. Haar moeder had op eigen initiatief de dosis melatonine verdubbeld, omdat ze dacht dat haar dochter een tolerantie voor de behandeling had ontwikkeld. Maar deze verdubbeling had niet geleid tot verbetering van de problemen. Speekselconcentraties na een avondgift overslaan waren die avond en de dag daarna allemaal >50pg/ml. Na een wash-out periode van twee weken, bleek uit de melatonine clearance test dat speekselconcentraties >50pg/ml bleven gedurende de zes uur na toediening van melatonine 0,5 mg (tabel 1 en fig. 2). Ook hier stelden we als diagnose CYP1A2 poor metaboliser. De behandeling met melatonine werd hervat met 0,2 mg om 20:30. Dit resulteerde in verbetering van het inslapen en het doorslapen, beter dan de afgelopen jaren. Ook was ze overdag niet meer hyperactief. Deze positieve effecten waren zes maanden later nog steeds aanwezig.

Casus 3

Een driejarige hyperactieve jongen met het syndroom van Down, met doorslaapproblemen en vroeg ontwaken. De problemen bestonden sinds een jaar. Na het afbouwen van de borstvoeding met zes maanden waren in eerste instantie problemen met naar bed gaan ontstaan. Hij kon alleen maar in de armen van zijn moeder in slaap vallen. Behandeling met melatonine 1 mg door de huisarts was direct een groot succes. Na vier weken waren de problemen van 's nachts regelmatig wakker worden teruggekeerd. Daarop staakten de ouders de behandeling met melatonine. Door de ernstige inslaapproblemen (nooit inslapen voor 22:00 uur) hadden de ouders de melatonine toch weer hervat, in weerwil van de doorslaapproblemen. Na het eerste consult werd met het geven van melatonine gestopt om speekselmonsters te nemen. Twee dagen na het staken van de behandeling bleken de melatoninespiegels >50pg/ml, zowel 's avonds als de volgende middag. Na twee weken zonder melatonine rapporteerden de ouders dat 's nachts wakker worden was verdwenen, maar dat de inslaapproblemen persisteerden. Op dat moment waren de endogene melatoninespiegels terug op het normale lage niveau. De melatonine clearance test die drie dagen later werd uitgevoerd met 0,1 mg melatonine toonde aan dat speekselconcentratie melatonine >50pg/ml bleef gedurende de zes uur na toediening van melatonine (tabel 1, fig. 3). Opnieuw concludeerden wij met een CYP1A2 poor metaboliser te maken te hebben.

Weer twee weken later was de inslaaplatentie langer dan twee uur geworden en werd melatonine hervat in een lagere dosis (0,1 mg). De inslaaplatentie werd hiermee teruggebracht tot maximaal 15 minuten. Hooguit een keer per week werd patiënt nog wakker midden in de nacht, maar kon dan moeiteloos worden teruggebracht naar zijn bed. Bij de follow-up zes maanden later, waren deze effecten nog steeds aanwezig.



Figuur 3

Onderzoek CYP1A2 polymorfismen

Bij het tweede onderzoek, bij 15 opeenvolgende cliënten met verdwijnend effect van melatonine, werden overdag bij 12 van hen om 12:00 en 16:00 uur melatoninespiegels >50pg/ml gevonden. Bij de 3 overige cliënten waren de melatoninespiegels <50pg/ml, maar >20pg/ml met een berekende halfwaardetijd > vijf uur. Bij analyse van het uit dezelfde speekselmonsters verkregen DNA materiaal kon bij 8 van de 15 patiënten een SNP worden aangetoond.

Opmerkelijk is dat 7 van de 15 cliënten bekend waren met een autisme spectrum stoornis. Bij de overige 8 was sprake van een genetisch syndroom, waarbij in 6 gevallen sprake was van gedrag met autistische kenmerken.

Bespreking

De resultaten van de melatonine clearance test bevestigden de hypothese dat cliënten met afnemend effect van melatonine exogeen melatonine veel langzamer metaboliseerden dan de controlepatiënten en dat bij een aantal van hen een SNP van het CYP1A2 gen hiervoor waarschijnlijk de oorzaak is.

Voor CYP1A2 geldt dat het metabolisme van de meeste substraten kan worden beschreven met behulp van de Michaelis-Menten vergelijking en verzadigingskinetiek laat zien.^{7,8} Door de snel optredende verzadiging zullen klinische effecten van exogeen melatonine bij slow metabolisers sterker zijn. Zij zullen in eerste instantie langdurig hogere spiegels hebben na normale doseringen die resulteren in effectieve therapie. Doordat 24 uur hoge melatoninespiegels ontstaan, verdwijnt echter het normale fysiologische bifasische 24-uurs patroon en wordt het chronobiotisch effect van melatonine verstoord. Dit leidt tot ontregeling van het slaapwaakritme met in eerste instantie doorslaapproblemen en te vroeg wakker worden. Het hypnotische effect van melatonine blijft echter nog geruime tijd behouden, waardoor melatonine nog wel effect op het inslapen heeft. Uiteindelijk wordt echter een dusdanig hoge serumconcentratie bereikt, dat een volgende dosis niet meer zal resulteren in een voor inslapen effectieve stijging van de serumconcentratie. Dit kan het verdwijnen van het effect van de melatoninetherapie verklaren, en de sterke verbetering van het therapie-effect na verlaging van de dosering.

Single nucleotide polymorfismen (SNPs) in het CYP1A2-gen worden geassocieerd met een verhoogde induceerbaarheid, dan wel met verminderde activiteit of zelfs verlies van activiteit van het enzym CYP1A2 in vergelijking tot het wild-type.^{9,10} Trage metabolisatie door CYP1A2 is niet zeldzaam. De prevalentie hiervan is ongeveer 12 – 14% en is mede afhankelijk van de etnische bevolkingsgroep.¹⁰ Trage metabolisatie leidt niet alleen tot veel tragere daling van de melatoninespiegel na toediening van exogeen melatonine (halfwaardetijd langer dan vijf uur in plaats van normaal 35 – 45 minuten), maar ook tot hogere melatoninespiegels na inname van melatonine. De trage metabolisatie door intestinaal CYP1A2 beïnvloedt het first-pass effect door de lever en leidt tot een veel grotere biologische beschikbaarheid van een melatoninepreparaat.⁴ Daarom is de effectieve dosis melatonine bij CYP1A2 poor metabolisers veel lager (0,1-0,5 mg) dan bij mensen die melatonine vlot metaboli-

seren. Omeprazol induceert het CYP1A2 enzym¹² en versterkt daardoor de metabolisatie van melatonine. Daarom kan het zinvol zijn om CYP1A2 poor metabolisers melatonine gecombineerd met omeprazol ('s avonds) voor te schrijven.

Toekomstig onderzoek

Wij vonden een relatief groot aantal mensen met een autistische stoornis binnen de groep cliënten die melatonine traag afbreekt. Dit is een bijzondere bevinding die door ons nog verder onderzocht gaat worden, vooral omdat mensen die melatonine traag afbreken zelf lage endogene melatonine spiegels hebben. Het feit dat melatonine tijdens de embryonale ontwikkeling neurotrofe eigenschappen bezit¹³ leidt tot onze hypothese dat lage (embryonale) endogene melatonine spiegels een oorzaak kunnen zijn voor het ontstaan van een autistische stoornis.

Praktische adviezen

Zolang het nog niet routinematig mogelijk is slow melatonine metabolisers op te sporen is het verstandig melatoninebehandeling te starten in een lage dosis: te beginnen met bijvoorbeeld 1 mg gedurende een (kinderen) of twee (volwassenen) weken. Als dan geen effect is opgetreden kan de dosis om de week, respectievelijk twee weken met 1 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden. Bij kinderen tot 10 jaar (40 kg) bevelen wij een maximum aan van 3 mg en bij ouderen 5 mg. Wanneer het effect van melatonine op het slaapprobleem gunstig is, maar dit effect later weer afneemt, met name wanneer doorslaapproblemen ontstaan of te vroeg ontwaken, dient dit als aanwijzing te worden gezien dat er waarschijnlijk sprake is van een te trage afbraak van melatonine. Geadviseerd wordt een melatoninespiegel te bepalen (om 12:00 en 16:00 uur) en na afname van speekselmonsters in afwachting van de uitslag de behandeling te onderbreken. Vaak verbetert hierdoor de doorslaap reeds binnen een week. Indien sprake is van te hoge melatonine dagspiegels is de patiënt vermoedelijk een CYP1A2 poor metaboliser. Indien de behandeling met melatonine moet worden hervat dient de dosis te worden verlaagd tot maximaal 0,3 mg bij kinderen en 0,5 mg bij volwassenen.

Omdat er zich in de groep cliënten met afnemend effect van melatonine relatief veel een autistische stoornis bleken te hebben, dient met het voorschrijven van melatonine bij deze groep extra voorzichtigheid te worden betracht en de dosis melatonine met de helft lager te worden gekozen.

CYP1A2 poor metabolisers kunnen tijdens een behandeling met melatonine opgespoord worden door de dag volgend op de avond waarop melatonine is ingenomen in speeksel de melatonineconcentraties te meten. CYP1A2 poor metabolisers kunnen ook voorafgaand aan een behandeling worden opgespoord door een melatonine clearance test uit te voeren.

Literatuur

- 1 Wirz-Justice A, Armstrong S. Melatonin: nature's soporific? *J Sleep Res* 1996;5:137-141.
- 2 Geijlswijk IM van, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:379-391.
- 3 Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.

- 4 Fourtillan JB, Brisson AM, Gobin P, Ingrand I, Decourt JPh, Girault J. Bioavailability of Melatonin in Humans after Day-time Administration of D7 Melatonin. *Biopharm Drug Dispos* 2000 ;21 :15-22.
- 5 Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smits MG, Didden R, Cufs LMG. Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:547-555.
- 6 Braam W, Keijzer H, Struijker Boudier H, Didden R, Smits M, Curfs L. CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res* 2012 Jul 23. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01595.x. [Epub ahead of print]
- 7 Lin Y, Lu P, Tang C, Mei Q, Sandig G, Rodrigues AD, et al. Substrate inhibition kinetics for cytochrome P450-catalyzed reactions. *Drug Metab Dispos* 2001;29:368-374.
- 8 Miller GP, Guengerich FP Binding and oxidation of alkyl 4-nitrophenyl ethers by rabbit cytochrome P450 1A2: evidence for two binding sites. *Biochemistry* 2001;40:7262-7272.
- 9 Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:445-449.
- 10 Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41:89-295.
- 11 Butler MA, Lang NP, Young JF, Caporaso NE, Vineis P, Hayes RB et al. Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. *Pharmacogenetics* 1992;2:116-127.
- 12 Yoshinari K, Ueda R, Kusano K, Yoshimura T, Nagata K, Yamazoe Y. Omeprazole transactivates human CYP1A1 and CYP1A2 expression through the common regulatory region containing multiple xenobiotic-responsive elements. *Biochem Pharmacol* 2008;76:139-145.
- 13 de Faria Poloni J, Feltes BC, Bonatto D. Melatonin as a central molecule connecting neural development and calcium signaling. *Funct Integr Genomics* 2011;11(3):383-8. Epub 2011 Apr 5

PALLIATIEVE ZORG VOOR MENSEN MET EEN VERSTANDELIJKE BEPERKING

(Een patiënt met pijn)

M.A.M. Tonino, AVG¹ en palliatief consulent²

Samenvatting

In de palliatieve zorg kan pijn een klacht zijn die veel invloed heeft op de kwaliteit van leven. Dit geldt uiteraard ook voor mensen met een verstandelijke beperking, zoals in de beschreven casus duidelijk wordt. De klachtenpresentatie mag dan anders zijn onder meer afhankelijk van het niveau van functioneren maar neemt niet weg dat er (ernstige) pijnklachten kunnen optreden. De pijnbehandeling in het palliatief traject is zoals de WHO ladder aangeeft, echter stap 2 (de zwak-opioïden) worden als obsoleet beschouwd. Indien opioïden worden gegeven is het van belang goed te monitoren of het effect nog voldoende is. Er dient een continu proces van afweging te zijn waarbij alternatieven overwogen moeten worden zo mogelijk in samenspraak met de palliatieve helpdesk.

Een ander probleem is dat bij bijzondere klachtenpresentatie niet altijd duidelijk is wat de klacht feitelijk is. Het gebeurt te vaak dat "onrust" ten onrechte vertaald wordt door pijn. Ten onrechte of te veel geven van een opioïde is in alle opzichten slecht voor de patiënt in kwestie.

'Als er maar geen pijn is', een veel gehoorde uitspraak in de zorg voor mensen in de palliatieve fase. Dat geldt bepaald niet minder bij mensen met een verstandelijke beperking (VB). In dit artikel wordt een patiënt gepresenteerd met pijn. Ernstige pijn die amper onder controle te krijgen is.

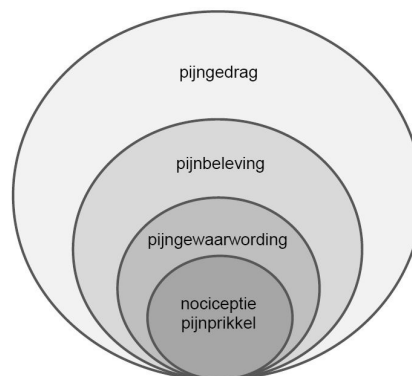
Wat is pijn?

Pijn wordt door de International Association for the Study of Pain¹ gedefinieerd als: "Pijn is een onplezierige sensorische en/of emotionele ervaring die in verband wordt gebracht met actuele of potentiële weefselbeschadiging, of in dergelijke termen wordt beschreven".² Merskey heeft dit later genuanceerd: pijn is altijd subjectief en ieder persoon leert door ervaring in zijn leven pijn te benoemen en door cognitieve en emotionele ontwikkeling deze te uiten tegen de achtergrond van zijn cultuur.³

Anand stelt dat de gewaarwording van pijn, al dan niet gepaard gaande met weefselbeschadiging, inherent is aan het leven zelf en door alle levende organismen wordt ervaren en geuit. Er is geen eerdere ervaring met pijn nodig om

pijn te kunnen ervaren; pijn dient namelijk als signaalfunctie om weefselbeschadiging te voorkomen. Het onvermogen om te communiceren betekent niet dat het individu geen pijn ervaart en geen behandeling nodig heeft. Hierdoor wordt het belang van het herkennen van pijn bij jonge kinderen en bij mensen met een verstandelijke beperking onderschreven.^{4,5} Pijn is essentieel om te overleven. Het heeft een signaalfunctie. Op pijn volgt veelal actie; dit kan een terugtrekreflex zijn, de pijn willen sussen (denk aan wrijven over de pijnlijke plek) of (erger) voorkomen ("fight" of "flight"). In het model van Loeser (fig 1) is dit weergegeven: de nociceptie wordt men gewaar en dit leidt tot pijnbeleving, dan volgt er een bepaald gedrag om pijn te uiten.⁶

Echter ook in afwezigheid van weefselbeschadiging of van een pathofysiologische oorzaak kan pijn worden ervaren. Zoals Gaffney weergeeft: "Pijn is dat, wat de persoon die het heeft zegt dat het is, en komt voor als die persoon zegt dat het voorkomt".⁷ Dat aangeven kan nu net een groot probleem vormen bij mensen met een verstandelijke beperking.



Figuur 1

Casus

De casus die hier wordt gepresenteerd is oud, van 14 jaar geleden, lang voordat ik de kaderopleiding palliatieve zorg heb gedaan. Het is zelfs een van de redenen geweest om me op het gebied van palliatieve zorg verder te bekwamen. O.W. is een ernstig verstandelijk gehandicapte man van begin 40 met een ernstige vorm van autisme waardoor hij "moeilijk verstaanbaar gedrag" vertoont. Hij woont op een groep waar een prikkelarme omgeving geboden wordt met intensieve begeleiding.

O. is zelden ziek. Hij is bang voor alles wat hem niet bekend is of niet duidelijk is. Hij kan niet praten, zijn beleving wordt afgelezen aan zijn gedrag en mimiek. Het begrip dokter lijkt hij wel te kennen; op het spreekuur of bij een visite reageert hij zeer afwijzend en angstig. Hem onderzoeken is eigenlijk niet goed te doen.

1. Stichting Prisma, Medische dienst, Biezenmortel
2. IKNL, Palliatieve Helpdesk DWO-Haaglanden, Den Haag

Correspondentieadres: Dr. Marijke Tonino, Stichting Prisma, Medische dienst, Hooghoutseweg 3, 5074 NA Biezenmortel, Nederland (email: Marijke.a.m.tonino@gmail.com)

In maart lijkt O. pijn in zijn benen te hebben en loopt hij soms moeilijker. Er is al een aantal malen spreekuurcontact geweest waarbij door geen van de artsen iets gevonden is. Op het spreekuur is zijn looppatroon in orde. In eerste instantie volgt een expectatief beleid.

Bij aanhouden van de symptomen worden in april röntgenfoto's gemaakt ondanks de enorme belasting voor O. De foto's leveren op dat moment nog niets op. In eerste instantie lijkt PCM effect te hebben, maar dit is al snel onvoldoende. Ook de overstap naar NSAID's is slechts tijdelijk effectief.

In mei lijken de klachten verder toe te nemen. De algehele conditie van O. gaat achteruit. Hij vermagert en is absoluut minder gedragsmoeilijk. Hij laat zich zelfs redelijk onderzoeken, een veeg teken. O. verhuist naar een woning waar meer mogelijkheid is voor het bieden van tender loving care.

In juli levert lichamelijk onderzoek nog steeds geen aanwijzingen op voor een onderliggende aandoening. Bij bloedonderzoek worden, behoudens een verhoogde BSE, geen bijzonderheden gevonden. Toch gaat het duidelijk niet goed. Vooral de pijnklachten zijn verontrustend. O. laat vegetatieve verschijnselen zien als zweten en heeft toenemend en steeds ernstiger een vertrokken gezicht. Er worden opnieuw foto's gemaakt. Nu zijn afwijkingen in de wervelkolom zichtbaar die geduid worden als botmetastasen. Hiermee wordt de pijn in de benen verklaard als radiculair van aard.

Beleid wordt multidisciplinair en met familie besproken. Op basis van de problemen die O. ervaart bij alles wat buiten het gewone valt en de prognose van welke vorm van gemetastaseerde kanker dan ook, wordt besloten geen verdere diagnostiek te verrichten. O. wordt zoveel mogelijk begeleid naar een zo comfortabel mogelijk bestaan en verdere tender loving care.

Pijnmedicatie wordt toegepast volgens de pijnladder zoals die in het Farmacotherapeutisch Kompas staat. NSAID's werken inmiddels onvoldoende en een opioïde wordt gestart. O. krijgt MS Contin® en reageert ook hier in eerste instantie goed op. Hij lijkt dankbaar en gedurende een korte periode lijkt de rust weergekeerd.

Eind augustus neemt de pijn weer toe en wordt de MS Contin® opgehoogd. Pijn wordt ingeschat door groepsleiding, die O. inmiddels goed kent en "kan lezen". In deze fase wordt aan de bel getrokken zodra groepsleiding verandering merkt. De ophogingen zijn dus eigenlijk altijd naar aanleiding van duidelijk afleesbare toegenomen pijn. Goed beschouwd wordt dus steeds achter de feiten aangehold met telkens slechts relatief kort effect. O. is inmiddels bedlegerig.

Eind september is overleg met de anesthesist uit het lokale ziekenhuis. Er volgt een opioïde rotatie; er wordt overgaan op een ander morfinepreparaat. Dit is effectief, maar opnieuw is het effect tijdelijk en is het noodzakelijk de dosering op te hogen. Er vinden inmiddels structurele visites plaats om het beeld te evalueren. Het lukt echter niet om de pijn voor te zijn. Er zijn in die tijd (nog) geen tools voorhanden om goed te monitoren en zonder vaste criteria blijft het erg lastig de pijn goed en blijvend onder controle te krijgen. Dit ondanks de overleggen met de anesthesist en het telkens opnieuw verhogen van de opioïde preparaten.

Als O. uiteindelijk in november overlijdt, blijft er een katergevoel over. Het gevoel hem onvoldoende te hebben kunnen helpen blijft knagen. Met name de pijnbestrijding is niet goed gegaan. Aan de andere kant zijn er ook mooie dingen

gebeurd. O. was erg angstig en door rust en zoveel mogelijk comfort te bieden is die angst verminderd. Hij keek me in de latere fase hulpzoekend aan en accepteerde mijn handelen, leek er zelfs blij mee. Ook voor en met de familie is het een intensief traject geweest. Het gezin waar O. uit kwam had ernstig geleden onder de handicap van O. en was uit elkaar gegroeid. Er zijn veel gesprekken gevoerd. Uiteindelijk zijn ze in staat gebleken hun broer te accepteren en hem in zijn ziek-zijn bij te staan. Geen onbelangrijk aspect in palliatieve zorg!

Pijn

Er zijn verschillende soorten pijn. Een grove indeling is die in *nociceptieve pijn* en *neuropathische pijn*.⁸

Nociceptieve pijn wordt veroorzaakt door weefselbeschadiging. Feitelijk heeft de pijn als doel het gewaarworden van een beschadiging. Dit veroorzaakt afgifte van diverse mediators als bijvoorbeeld prostaglandines. Men spreekt van somatische pijn indien de nociceptieve pijn uitgaat van beschadiging van huid, bindweefsel, spierweefsel of bot. De pijn is veelal goed gelokaliseerd, scherp, stekend van karakter en vaak kloppend. Pijn uitgaand van diepere beschadigingen (in borst of buikholte) wordt viscerale pijn genoemd, deze is minder goed gelokaliseerd en meer krampend of drukkend van karakter. Er is sprake van gerefereerde pijn als deze gevoeld wordt in het dermatoom dat die pijn op hetzelfde ruggenmergniveau projecteert als waar de beschadiging is. Nociceptieve pijn kan ook in rust optreden en pijn reageert veelal goed op "standaard" analgetica.

Neuropathische pijn wordt veroorzaakt door beschadiging van het perifere dan wel centrale zenuwstelsel. Dit kan door druk (compressie), ingroei, bestraling (bijvoorbeeld neuropathie) of na chirurgisch ingrijpen (bijvoorbeeld fantoompijn). Neuropathische pijn kan ook centraal veroorzaakt worden, denk aan CVA of MS. Bij neuropathische pijn hoort ook het verschijnsel dat iemand overgevoelig is geworden (hyperalgesie), pijngevoel heeft bij normaal geen pijn veroorzakende prikkel (allodynie) of pijnlijk gevoel bij normale aanraking (hyperesthesie). Locatie is (uiteraard) afhankelijk van de plek waar zenuwbeschadiging is. Dit soort pijn kan gepaard gaan met sensibiliteitsproblemen. Als een patiënt pijn aan geeft waar druk gegeven wordt kan dit passen bij een overgevoeligheid ten gevolge van morfine. Indien bij heel licht strijken pijn wordt ervaren is sprake van neuropathie. De "standaard" analgetica werken niet bij neuropathische pijn. Indien kanker de oorzaak is van de pijn, is dit bij 10% neuropathische pijn, bij ongeveer 65% nociceptieve pijn en bij de rest (25%) is het een mengvorm.

Incidentie pijn

Pijn komt veel voor. Bij kanker is dat bekend, maar de getallen zijn afhankelijk van de soort kanker en de locatie van de metastasen.⁸ Bij een vergevorderd stadium van kanker is bij ongeveer 60-90% van de patiënten sprake van matige tot ernstige pijn.⁸ De pijn wordt bij 1/3 van hen aangegeven op één locatie, bij ongeveer 1/3 op 2 locaties en bij ongeveer 1/3 op meerdere locaties.⁸

Maar ook bij niet maligne aandoeningen komt pijn in de palliatieve fase veel voor. Bij COPD is dit ongeveer 2/3 deel, bij hartfalen en bij terminale nierfunctiestoornis is dit ongeveer 40%. Weten wat de oorzaak van de pijn is kan helpen een goede behandeling in te zetten.

Daarbij zijn anamnese en lichamelijk onderzoek eigenlijk onmisbaar, maar dit zal lang niet altijd naar behoren uit te voeren zijn. Second best zijn heteroanamnese en goed doorvragen op momenten van mogelijke pijn en zo mogelijk op samenhang met activiteiten oid. Aan de andere kant kan de etiologie van de pijn (dus weten van welk onderliggend lijden sprake is) en de soort pijn helpen een goede behandeling in te zetten. Bij O. was bijvoorbeeld sprake van wervelmeta-stase. De pijn in het been kan verklaard worden door de druk op de N. ischiadicus. De beste behandeling is dan palliatieve bestraling. Indien bijvoorbeeld bekend is dat er levermeta-stasen zijn en pijn in de rechterbovenbuik of gerefereerde pijn in de schouder, kan dit duiden op kapselrek van de lever. Dan kun je weinig bereiken met een opioïde en zal bv een coeliacus blokkade nodig zijn.

Een ander veel voorkomend pijn-probleem is doorbraakpijn. Deze komt bij ongeveer 75% van de patiënten met kanker voor. Doorbraakpijn kan spontaan optreden of bij bijvoorbeeld een bepaalde beweging. Karakteristiek voor dit soort pijn is dat deze acuut begint en relatief kort duurt (gemiddeld 30 min.) tot een aantal maal per dag. De pijn is zeer heftig, is soms onvoorspelbaar en heeft grote invloed op kwaliteit van leven.

Objectiveren van pijn

Op dit moment wordt in diverse instellingen ervaring opgedaan met objectieve pijnmeetinstrumenten. Voorbeelden zijn REPOS (Rotterdam Elderly Pain Observation Scale), CPG (checklist pijngedrag, ontwikkeld bij kinderen) en BPS (Behavioural Pain Scale). Beoordelaars moeten worden getraind om de schaal goed en betrouwbaar te kunnen gebruiken. Training is onder supervisie van een gekwalificeerd gebruiker en bestaat vooral uit oefenen en wordt afgesloten met een examen. Voor behoud van deze vaardigheid is onderhoud van de praktische ervaring noodzakelijk.

Er zijn ook pijnschalen waarmee mensen zelf de ernst van de pijn kunnen weergeven. De bekendste zijn NRS (Numerieke Rating Scale, op een schaal van 0 tot 10) en VAS (Visueel Analoge Schaal op een schaal van 1 tot 5 met smileys, ontwikkeld in het AMC, Emma kinderziekenhuis) waarmee de mate van pijn kan worden aangegeven.⁹

De objectieve pijnschalen zijn ontwikkeld bij mensen die pijn niet goed aan kunnen geven, zoals demente ouderen en couveusekinderen. Het principe is gebaseerd op de fysieke reacties die door pijn kunnen worden veroorzaakt. Dit kunnen zijn spierbewegingen, geluiden maken, veranderingen mimiek etc. Punten worden opgeteld en de uitkomst ligt tussen 0 en 10, waarbij een score van meer dan 4 behandeling verdient. Onderzoek zal moeten uitwijzen hoe betrouwbaar deze schalen zijn. Probleem hierbij is dat deze schalen voor acute pijn prima kunnen werken, maar bij meer chronische pijn een onderbelichting zouden zijn van de werkelijkheid.

De wetenschap dat pijn zo veel voorkomt als hierboven staat, maakt de kans groot dat bij mensen, die pijn niet goed

kunnen aangeven, van een forse onderbehandeling sprake is. Achteraf is dat bij O. zeker ook het geval geweest, immers bij hem waren de vegetatieve verschijnselen aanleiding pijnstilling aan te passen terwijl de vegetatieve verschijnselen pas optreden indien de pijn zeer fors is (vergelijkbaar met een score > 8). Ik bepleit laagdrempelig de mogelijkheid van pijn te overwegen en zo nodig met behulp van een proefbehandeling eventuele pijn te onderdrukken.

Pijnobservaties dienen zowel in rust als bij beweging (verzorging, hoesten ed) te worden uitgevoerd. Naast de schalen blijft de (hetero)pijnanamnese van belang.

Met alle gegevens is het van belang te bepalen of er sprake is van pijn, wat voor soort pijn er is, welke mogelijke oorzaken en eventuele gerelateerde factoren er zijn.

Om goed inzicht te krijgen in de mate en soort pijn is het nodig tijd en rust te nemen. Daarbij is het (uiteraard) heel belangrijk om te bepalen of klachten voortkomen uit pijn of dat er iets anders speelt.

Observaties als "onrust" zeggen niets. Behalve pijn kunnen veel meer factoren een rol spelen in het onrustig zijn. Als onrust te makkelijk als pijn wordt geïdentificeerd geeft dat een vergrote kans op verkeerde behandeling met alle gevolgen van dien. Andere mogelijke oorzaken van onrust zullen in volgende artikelen van deze serie aan de orde komen.

Medicamenteus pijn bestrijden

Nociceptieve pijn

Nociceptieve pijn kan bestreden worden volgens de WHO analgetische ladder.¹⁰

De eerste stap is gebruik van Paracetamol en NSAID's. Paracetamol kan tot 4g/dg worden gegeven en geeft meer analgetisch effect dan morfine. Langdurig hoge dosering PCM geeft leverfunctiestoornissen. Bij chronisch gebruik wordt geadviseerd < 3,2 g/dg te gebruiken en bij oude en zwakke patiënten verdient het aanbeveling onder de 2,5 g/dg te blijven. NSAID's zijn onder te verdelen in COX-1 en COX-2 remmers. In analgetische doseringen is geen verschil in bijwerkingen. Werking is centraal, heeft perifeer een anti-inflammatoir effect en werkt vooral goed bij botpijnen.

De tweede stap op de ladder zou zijn gebruik van een zwak werkend opioïde zoals codeïne, tramadol en buprenorfine. In de palliatieve fase wordt deze stap echter overgeslagen met de volgende argumenten.

De bijwerkingen van deze zwak werkende middelen zijn vergelijkbaar met die van sterker werkende opioïden. Met deze laatste middelen wordt echter een betere pijnreductie bereikt. Codeïne moet worden omgezet in een werkzame metaboliet en in 10% van de mensen in West-Europa is het hiervoor benodigde enzym niet werkzaam.

Tramadol werkt ook op noradrenaline/serotonine-receptoren in het ruggenmerg (in wezen het "pijndrempel"-systeem) en kan zo vooral effect hebben bij gerefereerde pijn.

De anesthesist R.L. van Leersum, lid van het palliatief team 'Delft-Westland-Oostland en Haaglanden', heeft over de tweede stap in de ladder wel eens gezegd dat deze eerder is ingegeven door opioïdofobie dan door rationele farmacotheapeutische argumenten.

Als PCM en NSAID's onvoldoende effect hebben wordt tevens direct een opioïde gestart, dit is in de palliatieve fase de tweede stap.

Opioiden grijpen aan op verschillende receptoren: de belangrijkste zijn μ (μ_1 en μ_2), δ -, κ - en ζ -receptoren.

Van de opioïden is **morfine** de gouden standaard (MS Contin[®], start met 3 dd 10 mg), altijd gecombineerd met PCM 1500 mg/dg. Morfine kan oraal, rectaal, subcutaan, intraveneus en intrathecaal worden gegeven. Morfine heeft een breed werkingsgebied en geen plafondeffect. Het ophogen van morfine bij mensen met een verstandelijke beperking (VB) dient uitermate behoedzaam te gebeuren. Veel mensen met een VB lijken meer gevoelig voor morfine en krijgen dan verschijnselen van overdosering of zelfs intoxicatie. Dit vermoeden is bevestigd door een uitspraak van Prof Kris Vissers, hoogleraar palliatieve zorg te Nijmegen. Op de PAO-cursus oktober 2012 benoemde hij het hoge aantal mensen met een VB dat moest worden opgenomen in verband met intoxicatieverschijnselen. Ophogen met max 25% per 24 uur is daarom bij mensen met een VB aan te bevelen ipv ophogen met 50-100% per 24 uur zoals in het Kompas staat. Het is goed om heel behoedzaam te zijn bij het intitreren tot adequate pijnstilling is bereikt en alert te zijn op verschijnselen die kunnen samenhangen met een te hoge dosering.

Alternatieve opioïden

Fentanyl heeft een relatief smal werkingspectrum, werkt vooral op μ -receptor. Het is weliswaar een adequate pijnstiller, maar Fentanyl werkt niet tegen benauwdheid waar de andere opioïden wel voor gegeven kunnen worden. Voordeel van Fentanyl is dat de transdermale toedieningsvorm een elegante manier is indien pillen slikken lastig is. Nadeel is echter dat juist doseren iets lastiger kan zijn. Bedenk dat Fentanyl niet werkzaam is indien onvoldoende onderhuids vet aanwezig is. Fentanyl kan ook gegeven worden als lolly (Actiq) maar de effectiviteit is erg afhankelijk van juiste wijze van toedienen en bovendien erg duur. Voor escape medicatie is het dan handiger wat in de wangzak te druppelen. Na 2-3 minuten werkt dat al. Het kan ook bijvoorbeeld bij wondverzorging gebruikt worden door wat in de wond te druppelen (wel eerst wat verdunnen!).

Oxycodon, waarbij de langwerkende OxyContin SR[®] gegeven wordt voor chronische pijnbestrijding en een werkingsduur van ongeveer 12 uur. OxyNorm[®] kan gegeven worden bij doorbraakpijn (half uur voor de verzorging). De doseringen zijn de helft van morfinedosering.

Hydromorfon, dit is een relatief nieuw preparaat. Het is 7 keer krachtiger dan morfine, voordeel is dat het minder versuffend zou zijn.

Methadon, heeft μ - en δ - effecten en is daarom ook effectief tegen sommige neuropathische pijnen. Het is belangrijk bij de start van methadon te zorgen dat de μ -receptoren bezet zijn zodat het net het laatste beetje ellende kan weghalen wat met de andere opioïden niet lukt. Methadon heeft een lange halfwaardetijd die per individu verschillend is (variatie van 12-48 hr). Effect is dat daardoor na enkele dagen cumulatie kan optreden. Eventuele bijstelling moet dus na enkele dagen gebeuren en blijvende evaluatie is geïndiceerd. Goed

doseren is lastig en hulp van de palliatieve helpdesk is dan bepaald geen overbodige luxe.

Algemeen geldt dat als iemand goed kan slikken, orale toediening de voorkeur geniet. Voorkeur voor onderhoud is een preparaat met vertraagde afgifte. Het is beter één soort opioïde tegelijk te geven. Dus de escape medicatie is het liefst van hetzelfde soort opioïde.

Bijwerkingen van opioïden

Een belangrijke bijwerking van een opioïde is *misselijkheid*. Deze is veelal binnen drie dagen over en goed te bestrijden met metoclopramide of domperidon. Deze bijwerking treedt ook makkelijk op bij te hoge dosering of bij te snelle ophoging. Dit kan voorkomen worden door rustig intitreren. Een andere belangrijke bijwerking is obstipatie. Deze moet altijd preventief worden aangepakt. Ook bij mensen die al laxerende medicatie gebruiken is het wijs deze medicatie aan te passen en de buik goed in de gaten te houden.

Echt narigheid is er als sprake is van *opioïde geïnduceerde neurotoxiciteit*. Dit is af te lezen aan cognitief falen (bij mensen met een VB niet altijd goed in te schatten), sedatie, hallucinaties, delirium, myoclonieën en insulten en hyperalgesie en allodynie.

De actie die hierop moet volgen is een opioïdrotatie. Dit zijn ingewikkelde procedures en omrekenen is niet één op één de dosering aanpassen. De nieuwe dosering is naar verhouding omgerekend veelal lager dan de oorspronkelijke dosis. Alternatief is dosis reductie of zelfs het opioïde staken. Dit zijn vaak voor patiënten en hun familie moeilijk te accepteren handelingen en daarvoor is goede uitleg heel belangrijk. Bij overdosering is uiteraard dosisreductie noodzakelijk. Oorzaak kan zijn dat er stapeling is bijvoorbeeld bij verminderde omzetting in metabolieten. Tricyclische antidepressiva en NSAID's kunnen een bijdrage leveren aan het ontstaan van opioïde geïnduceerde neurotoxiciteit. Deze middelen dienen dan te worden gestaakt. Door de cytokines die vrijkomen bij diverse kankerprocessen wordt het dorstgevoel geremd. Ook de dehydratie die hiervan het gevolg kan zijn kan bijdragen aan opioïde geïnduceerde neurotoxiciteit. Rehydreren kan dan ook helpen.

Ook indien blijkt dat de pijnverlichting onder de maat is en ophoging niet of onvoldoende effect heeft, kan gekozen worden voor een opioïdrotatie. Ieder opioïde heeft een andere mix van receptoren waar deze op aangrijpt waardoor weer goede pijnstilling kan worden bereikt.

Het is goed om hiervoor de helpdesk palliatieve zorg te raadplegen.

Neuropathische pijn

Neuropathische pijnbestrijding is behulpzaam als begrepen wordt waar de pijn door komt. Er zijn verschillende mogelijkheden, maar geen van hen werkt geweldig en het is soms uitproberen welke insteek het meeste effect geeft.

Uit de groep anti-epileptica (mn bij lancinerende pijn, dit is een stekende, snijdende pijn):

Carbamazepine: niet bij ouderen, cave leverfunctiestoornissen!

Pregabaline (=Lyrica®)/ gabapentine (=Neurontin®): deze kan mn gebruikt worden bij CRPS typeII (dit is complex regionaal pijnsyndroom van het type waarbij sprake is van zenuw schade). Hierbij moet langzaam de adequate dosering worden gezocht. Meestal is 3 dd 300 mg resp 3 dd 100 mg voldoende.

Ook clozapine, fenytoïne, lamotrigine en valproaat kunnen worden gebruikt.

Deze medicatie moet altijd in lage doseringen worden voorgeschreven!

Uit de groep neuroleptica is vooral bij hyperesthesie door zenuwletsel Trifalon® te gebruiken (1 dd 4 mg) ook hier laag doseren.

Lokaal anesthetica kunnen worden gebruikt bij hyperalgesie. Om de werkzaamheid te testen kan een proefdosis iv-lidocaïne worden gegeven. Indien dat werkzaam is kan ook Tambacor® 2 dd 50-100 mg helpen.

Meer bekend zal medicatie voor neuropathische pijnbestrijding zijn uit de groep van TCA (tricyclische anti-depressiva): amitriptyline (Sarotex® of Triptizol®), liefst retard(1 dd 25 mg), nortriptyline (=Nortrilen®, ook 1 dd 25 mg), duloxetine (=Cymbalta®, 1 dd 60 mg), venlafaxine (= Efexor® 1 dd 75 mg).

Als adjuvante medicamenteuze therapie kan dexamethason bijdragen. De werking heeft te maken met reductie van vocht met name peri-tumoraal oedeem, maar mogelijk heeft het ook een intrinsieke werking. De werking treedt pas na enkele dagen op. Bij geen effect kan het per direct weer worden gestaakt. Wegens invloed op alertheid is het het beste de medicatie 's morgens te geven. 1 dd 4 mg of 1 dd 8 mg is veelal voldoende. Indien goed effect blijkt kan voorzichtig gezocht worden naar de laagste effectieve dosis door langzaam af te bouwen.

Esketamine is een NMDA (N-Methyl-D-Aspartaat) recepto-
rantagonist en wordt subcutaan gegeven. De receptor is een onderdeel van de pijnbaan in het zenuwstelsel. Ook dit middel is in sommige gevallen misschien effectief en overleg hierover is aan te bevelen.

Tot slot

Algemeen geldt dat pijn een vaak voorkomend fenomeen is. Bij mensen met een VB zal dat niet minder zijn. Wij moeten er rekening mee houden dat pijnklachten veelal pas in een later stadium duidelijk worden dan dat er daadwerkelijk sprake is van pijn. Adequate pijnbehandeling is daarom een must. Omdat pijn ook beïnvloed wordt door andere factoren dan de fysieke beschadiging, dient ook aandacht te zijn voor die andere factoren. Denk aan stress, angst, etc. Pijnbehandeling is derhalve het meest adequaat indien er multidimensioneel wordt gedacht. Er is aandacht voor stress, angst, slaapstoornissen depressieve component etc. Afleiding en relaxatietechnieken kunnen hierbij ondersteunend zijn.

Oorzaakbehandeling (tumorbehandeling) is indien mogelijk natuurlijk van belang. Het kan zelfs zo zijn dat tumorreductie zoveel pijnreductie geeft dat op die basis de dosis van opioïden naar beneden moet worden bijgesteld. Er is casuïstiek beschreven op de kaderopleiding waarbij dat achterwege bleef waarop de patiënt een ernstige opioïde intoxicatie ontwikkelde.

Pijnbehandeling is altijd individueel en moet continu worden geëvalueerd en waar nodig bijgesteld en aangepast. Het is het beste als 'zo nodig' medicatie wordt vermeden. Escape medicatie kan worden voorzien en wordt gegeven als de verwachting is dat het nodig zal zijn en niet pas als blijkt dat het nodig is.

Alternatieve pijnbehandelingen, die even vluchtig zijn benoemd, zoals radiotherapie (palliatieve bestraling) en palliatieve chemotherapie, maar ook het zetten van blokkades, komen in een volgend artikel aan de orde.

Literatuur

- 1 www.iasp-pain.org
- 2 Merskey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986. suppl 3.
- 3 Merskey H. The definition of pain. *European Psychiatry* 1991;6(4):153-159
- 4 Richtlijn pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde / CBO, 2007
- 5 Anand KJS, Graig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996;67:3-6.
- 6 Loeser et al. Perspectives on Pain, Proceedings of First World Conference in Clinical Pharmacology and Therapeutics. London, MacMillan Publishers Ltd, 1980, 313- 316
- 7 Gaffney A, Dunne EA. Developmental aspects of children's definition of pain. *Pain* 1986; 26:105-117.
- 8 The management of Pain in: The management of common symptoms and disorders. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 4th ed. Eds Hanks G, Cherny, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK. Oxford University press, 2010, 587-799
- 9 Gootjes JRG, Zuurmond WWA. Speelt pijnmeting een rol in de palliatieve zorg voor oncologie patiënten in de laatste dagen van hun leven? *Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg* 2002;(3):45-50
- 10 Graeff A de, Besse TC, Krol RJA. Richtlijn pijn. *Palliatieve zorg, richtlijnen voor de praktijk*. Red Graeff A de et al. Utrecht, VIKC, 2010, 527-574



nederlandse vereniging van artsen
voor verstandelijk gehandicapten

PERSBERICHT

Sylvia Huisman wint Hanna Oorthuysprijs

Op 23 november 2012 is tijdens de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) de Hanna Oorthuysprijs toegekend aan Sylvia Huisman, arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG).

Oeuvre- en stimuleringsprijzen

De prijs is genoemd naar Hanna Oorthuys (1943-1992), AVG 'avant la lettre'. De NVAVG reikt de prijs eenmaal per twee jaar uit aan een persoon of instantie die zich bijzonder heeft ingespannen voor de verdere ontwikkeling van het specialisme arts voor verstandelijk gehandicapten. In 2010 werd de oeuvreprijs uitgereikt, dit jaar betreft het de stimuleringsprijs.

Criteria

Om in aanmerking te komen voor de stimuleringsprijs, dient de genomineerde zich op bijzondere wijze in te spannen en aantoonbare vooruitgang te boeken op één of meerdere van de volgende gebieden: wetenschappelijk onderzoek, richtlijnontwikkeling, organisatie, samenwerking, onderwijs, profilering en een actieve bijdrage aan de beroepsvereniging. Daarbij is het doel om de kwaliteit van de medische zorg voor mensen met een verstandelijke beperking verder te ontwikkelen.

Unaniem juryoordeel

De jury oordeelde unaniem dat Sylvia Huisman, met bijna vijftien jaar ervaring in het vak, ruimschoots voldoet aan alle gestelde criteria. Zij is een bruggenbouwer, een ambassadeur, een voortrekker en zij draagt het belang van wetenschap uit. Ze vertegenwoordigt het beroepsprofiel van de moderne AVG, is breed georiënteerd en inspirerend. Ook al waren de twee andere genomineerden 'geduchte concurrenten', Sylvia Huisman sprong er in de beoordelingsprocedure onmiskenbaar uit.

Uitreiking

Professor dr. Heleen Evenhuis won in 2010 de oeuvreprijs. Als juryvoorzitter reikte zij de prijs –die bestaat uit een oorkonde en een geldbedrag- uit aan Sylvia Huisman.



JURYRAPPORT HANNA OORTHUIJS STIMULERINGSPRIJS 2012

Uitgesproken door de Prof. dr. Heleen Evenhuis tijdens de najaarsvergadering

De jury bestond dit jaar, naast mijzelf, uit Dederieke Festen, AVG bij Ipse de Bruggen, en Frank Brouwers, die als manager bij Amaran en stuurgroep lid van het GOUD-consortium actief is in het bevorderen van evidence-based innovatie in de gezondheidszorg.

Deze jury had dit jaar een bijzonder moeilijke taak, hoewel om een verheugende reden: alle drie genomineerde kandidaten voldeden niet alleen ruimschoots aan alle beoordelingscriteria, zelfs bleek dat zij allen op één of meer ervan excelleren.

Wat zijn die criteria? Dat de persoon zich op bijzondere wijze inspant en aantoonbare vooruitgang boekt op één of meerdere van de volgende gebieden: wetenschappelijk onderzoek, richtlijnontwikkeling, organisatie, samenwerking, profilering, met als doel het verder ontwikkelen van de kwaliteit van de medische zorg voor mensen met een verstandelijke beperking. Zelfs na aanscherping van deze criteria, en toevoeging van twee extra criteria: onderwijs, en actieve bijdragen aan de specialistische vereniging, bleven de genomineerden gelijkwaardig, zij het met verschillende accenten.

Na rijp beraad besloot de jury, enkele specifieke zwaartepunten aan te brengen ten behoeve van de verdere besluitvorming.

Frank Brouwers koos voor twee accenten: excelleren in samenwerking ofwel 'bruggenbouwer', en: jonge mensen interesseren, enthousiasmeren en motiveren via onderwijs ('ambassadeur'). Dederieke Festen koos voor: 'wetenschap breed uitdragen', en dan niet smal uitgedrukt in aantallen internationale publikaties. En zelf koos ik opnieuw: onderwijs, en daarnaast: profilering van het vak ofwel 'voortrekker' zijn.

Bruggenbouwer, ambassadeur, uitdrager van wetenschap en voortrekker: een ambitieuze weging dit jaar.

Ook al scoren alle kandidaten onmiskenbaar op al deze punten, één collega sprong er in deze verzwaarde beoordelingsprocedure onmiskenbaar uit.

Na een zorgvuldig geïnformeerde keuze voor het nieuwe specialisme 'arts voor verstandelijk gehandicapten' en inmiddels bijna 15 jaren ervaring in dat vak, integreert zij alle bovengenoemde aspecten samenhangend in haar persoon: bruggenbouwer, ambassadeur, het belang van wetenschap uitdragen, voortrekker.

Een productieve samenwerking met de Federatie van Ouderverenigingen, met de regionale huisartsen, met specialisten in het Academisch Medisch Centrum, met collega's in Australië tijdens en na een stage aldaar: bruggenbouwer, van regionaal tot internationaal.

Keuzeonderwijs aan medisch studenten in AMC en Erasmus MC, begeleiding van co-assistenten van VU en AMC, bijdragen aan de huisartsopleidingen van AMC en Erasmus MC, en alweer zes jaren opleider van nieuwe AVG-specialisten: ambassadeur.

Ondersteuning van en bijdragen aan wetenschappelijk onderzoek van derden, eigen kleinschalige onderzoeksactiviteiten, actieve aanwezigheid op internationale congressen en roundtables, en dan ook nu een eigen start met promotie-onderzoek: het belang van wetenschappelijk onderzoek uitdragen.

En tenslotte vele opiniërende bijdragen in het TAVG, twee perioden van actief NVAVG bestuurslidmaatschap, het opzetten en leiden van de richtlijncommissie, en nu de vele inspanningen als redacteur van het nieuwe handboek voor de AVG: onmiskenbaar een voortrekker.

Dat alles in combinatie met het dagelijkse werk als AVG en eerste geneeskundige/BOPZ-arts bij Prinsentichting Purmerend, structurele klinische en beleidstaken bij Odion, Philadelphia, Cordaan en eerder Esdégé-Reigersdaal, plus een gezin met opgroeiende kinderen: model van de huidige generatie AVGs.

Niet dan na nogmaals te benadrukken dat ook de andere twee kandidaten hiervoor ruimschoots in aanmerking komen, draagt de jury met groot genoegen voor voor de Hanna Oorthuijs Stimuleringsprijs van 2012, de collega die er in deze zware beoordelingsprocedure extra uitspringt, het beroepsprofiel van de ideale moderne AVG vertegenwoordigt, breed georiënteerd is en inspirerend, en die nu zelf ook eens van harte een prijs verdient:

Sylvia Huisman

De jury.

23 november 2012

Prof. Dr. Heleen Evenhuis
Voorzitter

Dr. Dederieke Festen
lid

Frank Brouwers MBA
lid

ZORGAANBOD VAN DE AVG, WAT KAN JE ERMEE?

Een impressie van de studiedag op 20 april 2012

J. Voeten-van de Louw, AVG, lid DKBCie

Maart 2012: de uitnodiging voor de NVAVG voorjaarsvergadering valt op de mat en daarbij ook de uitnodiging voor de studiedag. Dit keer is het thema het zorgaanbod. Als lid van de commissie deskundigheidsbevordering heb ik in de aanloop naar deze dag al wat mee gekregen rond de voorbereidingen, maar ik heb nog geen goed beeld van wat me die dag te wachten staat. Het programma doet in elk geval vermoeden dat het een andere dag zal worden dan de meeste NVAVG nascholingen. En het vermoeden blijkt bevestigd te worden op 20 april als we in Woerden aan de slag gaan met "het zorgaanbod".

In dit artikel wil ik een overzicht geven van wat de dag gebracht heeft, van wat er in de verschillende workshops door ons, als collega artsen voor verstandelijk gehandicapten onder elkaar ter sprake is gebracht. We weten allemaal dat een groot deel van wat je op een studiedag hoort in de dagelijkse, hectische, praktijk weer verloren gaat. Ons zorgaanbod moet echter iets zijn wat blijft leven en waar we naar terug gaan grijpen als we ons profileren.

Het doel van dit artikel is dan ook om de ideeën en gedachten die op 20 april ontstonden vast te houden, want ik kan nu vast zegen ze waren inspirerend.

De dag begon met een voordracht van onze voorzitter, Esther Bakker-van Gijssel. En ik citeer haar: "daar houdt een AVG zich mee bezig: unieke mensen beter maken, in de breedste zin van het woord. Unieke mensen, omdat je soms even geduld moet hebben voordat het antwoord komt op je vraag, omdat er beperkingen zijn op het gebied van communicatie of tempo. Uniek, omdat ze een andere prevalentie hebben van aandoeningen. Uniek, omdat ze beperkingen hebben op het gebied van ziektebesef en ziekte-inzicht. Uniek ... om nog elf andere redenen, beschreven in het zorgaanbod van de AVG. Dit alles vraagt een specifieke expertise van de AVG. We hopen met het boek "Zorgaanbod van de AVG" Cliënten en hun vertegenwoordigers, zorgaanbieders, instellingen, zorgverzekeraars, huisartsen, specialisten ouderen geneeskunde, andere medische specialisten inzicht te geven in het mooie, boeiende werk van de AVG en hen uit te nodigen tot verwijzing, samenwerking en verdieping van deze zorg."

Mooie woorden, maar wat betekent het bestaan van dit zorgaanbod nu voor ons als individuele AVG. Moeten we het zorgaanbod uit ons hoofd kennen? Moeten we alles wat er in staat ook echt kunnen?

Onder het genot van een borrel en een nootje in het Hanneke Veeren Café werd op speciale bierviltjes geschreven wat volgens ons het antwoord was op deze, en nog vele andere vragen.

Eensluitend klinkt het in alle drie de workshoprondes, dat de AVG de basis van het zorgaanbod moet kunnen leveren. Dat je natuurlijk niet alles hoeft te kunnen, als je dan maar

weet waar je beperkingen zitten. Dat het van belang is te weten, hoe je de patiënt dan op een adequate manier kunt overleggen met een collega of verwijzen naar een collega, die het deel van de medische zorg dat jij niet kunt leveren wel kan bieden.

Discussie ontstaat over het al dan niet moeten leveren van huisartsgeneeskundige zorg als je AVG bent. Een stelling die wordt genoteerd is; "Als een AVG niet de volledige huisartsgeneeskundige kennis heeft, doe je de cliënt dan niet te kort als die "alleen maar een AVG heeft" en geen huisarts ter beschikking"? Een andere stelling is dat basale medische huisartsgeneeskundige kennis in verband met 24-uurszorg noodzakelijk is.

Voortvloeiend uit deze discussie volgt wat voor consequenties een en ander heeft voor de AVG-opleiding en voor bijeen nascholing. Hierover is meer eensgezindheid. Het motto moet zijn "een leven lang leren" en scholen op je zwakke plekken, wat dan wel weer de vraag oproept of je die zelf voldoende kent. Misschien kan het zorgaanbod ons helpen om persoonlijk in kaart te brengen wat we minder onder de knie hebben en daarop ons individuele scholingsplan aan te passen.

Als we dan besluiten om als AVG ervoor te zorgen dat we dit zorgaanbod allemaal in de basis kunnen bieden aan onze patiënten, hoe kunnen we dit dan gebruiken binnen de zorginstellingen waarvoor we werkzaam zijn? Jan Willem Woensdregt, manager behandeling, kwaliteit en ontwikkeling bij Siza in Arnhem ging hierover met ons in discussie. Hij stelde dat in de zorg niet de kwaliteit van de vakinhoud de essentie is, maar dat dit kwaliteit van bestaan is. Om daar te komen is de vakinhoud ondersteunend. Dit sluit aan bij het huidig heersende burgerschapsparadigma, van waaruit organisaties hun doelstelling formuleren. De vraag werd geponeerd of wij als AVG verbonden zijn met de doelstellingen van organisaties waarvoor we werken. Indien dit niet het geval is zou dit kunnen betekenen dat we misschien los van de organisaties ons werk vorm zouden moeten geven. Een argument hier tegen is dat dit niet mogelijk is in verband met het feit dat we AWBZ- gefinancierd worden. Hierop komt direct een tegenargument dat dit in de toekomst best eens zou kunnen veranderen en dat de medische zorgverlening aan mensen met een verstandelijke beperking best eens los zou kunnen komen te staan van organisaties. Ons zorgaanbod wordt dan belangrijk, want met het zorgaanbod hebben we ons, zo stelde Jan Willem, een positie gegeven, die we nu moeten gaan warmaken. Na deze woorden, durft een aantal in ons gezelschap hardop te dromen van een zelfstandige AVG-praktijk of een Nederlandse AVG-praktijk. Dat maakt benieuwd naar wat de toekomst zal brengen, in welke vorm we dan ook onze zorg verlenen, als we maar een binding houden met de cliënten en hun systeem en ons zorgaanbod

waarmaken. Dan zal ons vak overleven met of zonder de organisaties.

De derde workshop werd geleid door Michiel Wesseling, organisatieadviseur van de KNMG. Hij was begeleider van de projectgroep 'zorgaanbod van de AVG' en gaf ons een overzicht van hoe externe partijen zoals het ministerie van VWS, het CVZ naar ons kijken bij keuzes die ze maken ten aanzien van de financiering van de door ons geleverde zorg en hoe het zorgaanbod hierbij behulpzaam kan zijn.

Het zorgaanbod is een verheldering van het domein en de toegevoegde waarde van de AVG ten opzichte van de huisarts en andere medisch specialisten. Het maakt duidelijk waarop wij als AVG aanspreekbaar zijn en laat zien dat we als beroepsgroep een consistente taakopvatting en takenpakket hanteren. Uit het zorgaanbod komt naar voren dat de kern van ons vakgebied een holistische benadering is van de patiënt en dat deze zorg intramuraal en out-reaching geboden kan worden. Het feit dat we een zorgaanbod geformuleerd hebben maakt dat VWS, CVZ en de zorgverzekeraars hiermee rekening houden bij de keuzes, die ze gaan maken met betrekking tot de toekomstige financiering van de AVG-zorg, nu de AWBZ op de schop staat. De belangrijkste bood-

schap van deze workshop was dat we als beroepsvereniging met ons duidelijk omschreven zorgaanbod sterker staan en dat het ons positie geeft in onderhandelingen met deze stakeholders. Een belangrijke tip die we uit deze workshop mee krijgen is om te gaan voor een integraal tarief ofwel een abonnementstarief per cliënt. Dit is nodig om versnippering te voorkomen, zoals het risico is bij financiering op basis van zorgproducten zoals de huidige DBC-structuur.

Na de drie workshops gevolgd te hebben is het me duidelijk geworden, het zorgaanbod is een waardevol document. Niet alleen voor de beroepsorganisatie en de beleidsmakers, maar ook voor mij als individuele AVG. Nu ik dit hier allemaal drie maanden na de studiedag zit op te schrijven, realiseer ik me: "ik moet er wat mee", meer dan het gewoon in de kast laten staan, waar het nu al drie maanden onaangeroerd heeft gelegen, tussen de aantekeningen van nog een paar andere studiedagen, waar ik ook nog "iets" mee moet. Nu toch dat zorgaanbod eerst maar eens verder ter hand nemen en er mee de hort op gaan. We hebben immers een Uniek vak, voor Unieke mensen en dit zorgaanbod is de Unieke kans om dat aan de wereld zichtbaar te maken.

J Intellect Disabil Res. 2012 Sep 14. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01610.x. [Epub ahead of print]

Delayed visual orienting responses in children with developmental and/or intellectual disabilities.

Boot FH, Pel JJ, Vermaak MP, van der Steen J, Evenhuis HM.

Vestibular and Ocular Motor Research Group, Department of Neuroscience, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
Intellectual Disability Medicine, Department of General Practice, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.

BACKGROUND: Assessment of higher visual processing functions mostly requires active cooperation of participants, which is problematic in children with intellectual disabilities (ID). To circumvent this, we applied remote eyetracking to quantify (ab)normal visual orienting responses in children with ID in terms of reaction times to visual stimuli.

METHODS: We presented visual stimuli (cartoon, coherent form, and coherent motion) to 127 children (2-14 years) with developmental and/or ID (risk group) and simultaneously measured their orienting ocular motor responses. Reaction times to fixation (RTF) in the risk group were compared with RTF values of an age-matched control group.

RESULTS: Overall, in 72% of the children in the risk group, RTF values to cartoon were delayed, in 47% to form, and in 38% to motion. The presence of delayed reaction times was highest in the group of children >4 years with ID.

CONCLUSION: Our data show that a majority of children with developmental and/or ID have delayed visual orienting responses. This suggests that this group has increased risk for higher visual processing dysfunctions. Future studies are planned to correlate abnormal orienting responses to type of brain damage and to dissociate the responses from ocular motor disorders.

Res Dev Disabil. 2012 Jun 12;33(6):1722-1731. [Epub ahead of print]

Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: Results of the HA-ID study.

de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Evenhuis HM, Echteld MA.

Intellectual Disability Medicine, Erasmus Medical Center Rotterdam, Department of General Practice, Rotterdam, The Netherlands; Reinaerde, Den Dolder, The Netherlands.

Hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and the metabolic syndrome are important risk factors for cardiovascular disease (CVD). In older people with intellectual disability (ID), CVD is a substantial morbidity risk. The aims of the present study, which was part of the Healthy Ageing in Intellectual Disability (HA-ID) study, were (1) to determine the

prevalence of CVD risk factors in older people with ID and to compare this with the prevalence in the same-aged general population, (2) to determine how many risk factors had not been previously diagnosed, and (3) to identify correlates of CVD risk factors (gender, age, level of ID, Down syndrome, independent living, activities of daily living, mobility, instrumental activities of daily living, physical activity, use of atypical antipsychotics, central obesity), using logistic regression analyses. In this cross-sectional study, 980 people with borderline to profound ID participated. Hypertension (53%), diabetes (14%) and metabolic syndrome (45%) were present similarly as in the general Dutch population. Hypercholesterolemia was present less often (23%). Fifty percent of the people with hypertension had not been previously diagnosed with this condition. Percentages for diabetes, hypercholesterolemia, and the metabolic syndrome were 45, 46 and 94 respectively.

People who were more at risk for CVD risk factors were women, older people, people with obesity, people who lived more independently and people who were able to do groceries or prepare a meal independently. Policy on prevention, detection and treatment of CVD risk factors is urgently needed.

Int J Geriatr Psychiatry. 2012 Aug 8. doi: 10.1002/gps.3872. [Epub ahead of print]

Factors associated with depression and anxiety in older adults with intellectual disabilities: results of the healthy ageing and intellectual disabilities study.

Hermans H, Evenhuis HM.

Intellectual Disability Medicine, Department of General Practice, Erasmus University Medical Center Rotterdam, The Netherlands;
Amarant, Healthcare Organization for People with Intellectual Disabilities, Tilburg, The Netherlands.
h.hermans.1@erasmusmc.nl.

OBJECTIVE: The objective of this article is to study which factors are associated with depression and anxiety in older adults with intellectual disabilities (ID).

METHODS: Depressive and anxiety symptoms were studied in 990 participants with borderline to profound ID, aged ≥ 50 years, using self-report and informant-report screening questionnaires. In 290 participants, major depression and anxiety disorders were assessed with a standardised psychiatric interview. Associations with personal, medical and psychosocial factors, which were collected through questionnaires and participants' medical and psychological records, were studied using multiple logistic regression analysis.

RESULTS: Increased depressive symptoms were positively associated with increased anxiety symptoms, number of life events during the past year and chronic diseases (heart failure, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, diabetes mellitus and malignancy in the previous 5 years) and negatively with instrumental activities of

daily living (IADL) abilities. Major depression was positively associated with chronic diseases and negatively with IADL abilities. Increased anxiety symptoms were positively associated with borderline or mild ID and increased depressive symptoms and negatively associated with Down syndrome, epilepsy and social contacts. Anxiety disorders showed no significant associations.

CONCLUSIONS: To develop effective prevention and treatment policies, factors associated with depression and anxiety in older adults with ID should be further examined in longitudinal research.

Mol Syndromol. 2012 Apr;2(3-5):217-234. Epub 2012 Jan 13.

Adult Phenotypes in Angelman- and Rett-Like Syndromes.

Willemsen MH, Rensen JH, van Schrojenstein-Lantman de Valk HM, Hamel BC, Kleefstra T.

Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands.

BACKGROUND: Angelman- and Rett-like syndromes share a range of clinical characteristics, including intellectual disability (ID) with or without regression, epilepsy, infantile encephalopathy, postnatal microcephaly, features of autism spectrum disorder, and variable other neurological symptoms. The phenotypic spectrum generally has been well studied in children; however, evolution of the phenotypic spectrum into adulthood has been documented less extensively. To obtain more insight into natural course and prognosis of these syndromes with respect to developmental, medical, and socio-behavioral outcomes, we studied the phenotypes of 9 adult patients who were recently diagnosed with 6 different Angelman- and Rett-like syndromes.

METHODS: All these patients were ascertained during an ongoing cohort study involving a systematic clinical genetic diagnostic evaluation of over 250, mainly adult patients with ID of unknown etiology. **RESULTS:** We describe the evolution of the phenotype in adults with EHMT1, TCF4, MECP2, CDKL5, and SCN1A mutations and 22qter deletions and also provide an overview of previously published adult cases with similar diagnoses.

CONCLUSION: These data are highly valuable in adequate management and follow-up of patients with Angelman- and Rett-like syndromes and accurate counseling of their family members. Furthermore, they will contribute to recognition of these syndromes in previously undiagnosed adult patients.

J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]

Ovarian Function and Reproductive Hormone Levels in Girls with Prader-Willi Syndrome: A Longitudinal Study.

Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC.

Dutch Growth Research Foundation (E.P.C.S., A.C.S.H.-K.), 3016 AH Rotterdam, The Netherlands; Department of Pediatrics (E.P.C.S., A.C.S.H.-K.), Division of Endocrinology, Erasmus University Medical Center Rotterdam/Sophia Children's Hospital, 3015 GJ Rotterdam, The Netherlands; Department of Pediatric Endocrinology (A.A.E.M.v.A.-v.d.V., B.J.O.), Radboud University Medical Center, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands; and Department of Obstetrics and Gynecology (J.S.E.L.), Erasmus University Medical Center, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands.

CONTEXT: The etiology of hypogonadism in girls with Prader-Willi syndrome (PWS) remains uncertain.

OBJECTIVES: The aim of the study was to evaluate gonadal function longitudinally in girls and female adolescents with PWS.

MEASUREMENTS: We performed a longitudinal assessment of anti-Müllerian hormone (AMH), gonadotropins, estradiol (E(2)), inhibin B and A, and pubertal development in girls and female adolescents with PWS.

PATIENTS AND METHODS: Sixty-one girls participating in the Dutch PWS Cohort study participated in the study. Serum AMH, gonadotropins, E(2), and inhibin B and A levels were compared with reference values.

RESULTS: AMH levels in girls and female adolescents with PWS were comparable to reference levels between 6 months and 22 yr of age. From 10 yr of age, FSH and LH levels increased to above the 5th percentile compared to reference levels. E(2) and inhibin B levels were in the low normal range in the majority, and inhibin A levels were low but detectable in almost half the female adolescents with PWS. The median age at puberty onset was comparable, but the median ages at attaining Tanner M3 (P = 0.05) and M4 (P < 0.0001) were significantly higher in girls with PWS than in healthy references.

CONCLUSION: Our study shows that the primordial follicle pool and number of small antral follicles are conserved in girls and female adolescents with PWS. We found no classical hypogonadotropic hypogonadism. However, maturation of follicles and progression of pubertal development are impaired, which might be due to dysregulation of LH secretion. Because these impairments are not absolute, ovulation and thus conception cannot be ruled out in individual female adolescents with PWS.

J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr 16. [Epub ahead of print]

Beneficial Effects of Growth Hormone Treatment on Cognition in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study.

Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Oostdijk W, Bocca G, Mieke Houdijk EC, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, van Wieringen H, Vreuls

Dutch Growth Research Foundation (E.P.C.S., R.F.A.T.-d.L.v.W., D.A.M.F., Z.C.E.T., A.C.S.H.-K.), 3016 AH Rotterdam, The Netherlands; Departments of Pediatric Endocrinology, Erasmus University Medical Center Rotterdam/Sophia Children's Hospital (E.P.C.S., R.F.A.T.-d.L.v.W., D.A.M.F., G.C.B.B.-d.H., A.C.S.H.-K.), 3015 GJ Rotterdam, The Netherlands; Radboud University Nijmegen Medical Center (A.A.E.M.v.A.-v.d.V., B.J.O.), 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; VU University Medical Center (J.R.), 1081 HV Amsterdam, The Netherlands; St. Catharina Hospital (R.J.H.O.), 5623 EJ Eindhoven, The Netherlands; St. Jansdal Hospital (M.v.L.), 3844 DG Harderwijk, The Netherlands; Diaconessen Hospital (D.A.J.P.H.), 2334 CK Leiden, The Netherlands; Leiden University Medical Center (W.O.), 2333 ZA Leiden, The Netherlands; University Medical Center Groningen/Beatrix Children's Hospital (G.B.), 9713 GZ Groningen, The Netherlands; Haga Hospitals/Juliana Children's Hospital (E.C.A.M.H.), 2566 MJ The Hague, The Netherlands; Academic Medical Center, University of Amsterdam (A.S.P.v.T.), 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; St. Antonius Hospital (J.J.G.H.-N., H.v.W.), 3430 EM Nieuwegein, The Netherlands; Medical Center Twente (R.C.F.M.V.), 7511 JX Enschede, The Netherlands; Department of Pediatrics, Jeroen Bosch Hospital (P.E.J.), 5200 ME 's-Hertogenbosch, The Netherlands; Isala Hospitals (E.J.S.), 8025 AB Zwolle, The Netherlands; Medical Center Leeuwarden (E.v.P.-N.), 8901 BR Leeuwarden, The Netherlands; IJsselmeer Hospitals (J.W.P.), 8233 AA Lelystad, The Netherlands; and Gelre Hospitals (L.L.), 7300 SD Apeldoorn, The Netherlands.

Abstract

BACKGROUND: Knowledge about the effects of GH treatment on cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome (PWS) is limited.

METHODS: Fifty prepubertal children aged 3.5 to 14 yr were studied in a randomized controlled GH trial during 2 yr, followed by a longitudinal study during 4 yr of GH treatment. Cognitive functioning was measured biennially by short forms of the WPPSI-R or WISC-R, depending on age. Total IQ (TIQ) score was estimated based on two subtest scores. **RESULTS:** During the randomized controlled trial, mean sd scores of all subtests and mean TIQ score remained similar compared to baseline in GH-treated children with PWS, whereas in untreated controls mean subtest sd scores and mean TIQ score decreased and became lower compared to baseline. This decline was significant for the Similarities ($P = 0.04$) and Vocabulary ($P = 0.03$) subtests. After 4 yr of GH treatment, mean sd scores on the Similarities and Block design subtests were significantly higher than at baseline ($P = 0.01$ and $P = 0.03$, respectively), and scores on Vocabulary and TIQ remained similar compared to baseline. At baseline, children with a maternal uniparental disomy had a significantly lower score on the Block design subtest ($P = 0.01$) but a larger increment on this subtest during 4 yr of GH treatment than children with a deletion. Lower baseline scores correlated significantly with higher increases in Similarities ($P = 0.04$) and Block design ($P < 0.0001$) sd scores. **CONCLUSIONS:** Our study shows that GH treatment prevents deterioration of certain cognitive skills in children with

PWS on the short term and significantly improves abstract reasoning and visuospatial skills during 4 yr of GH treatment. Furthermore, children with a greater deficit had more benefit from GH treatment.

J Intellect Disabil Res. 2012 Jul 23. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01595.x. [Epub ahead of print]

CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder?

Braam W¹, Keijzer H², Struijker Boudier H³, Didden R⁴, Smits M⁵, Curfs L⁶.

1. Department Advisium, 's Heeren Loo Zuid-Veluwe, Wekerom, The Netherlands
2. Department of Clinical Chemistry, Rijnstate Hospital, Arnhem, The Netherlands
3. Department of Pharmacology and Toxicology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
4. Special Education, Behavioural Science Institute, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands
5. Department of Neurology, Gelderse Vallei Hospital, Ede, The Netherlands
6. Department of Clinical Genetics, University Maastricht/Academic Hospital, Maastricht, The Netherlands.

BACKGROUND: In some of our patients with intellectual disabilities (ID) and sleep problems, the initial good response to melatonin disappeared within a few weeks after starting treatment. In these patients melatonin levels at noon were extremely high (>50 pg/ml). We hypothesise that the disappearing effectiveness is associated with slow metabolism of melatonin because of a single nucleotide polymorphism (SNP) of CYP1A2.

METHOD: In this pilot study we analysed DNA extracted from saliva samples of 15 consecutive patients with disappearing effectiveness of melatonin. Saliva was collected at noon and 4 pm for measuring melatonin levels.

RESULTS: In all patients' salivary melatonin levels at noon were >50 or melatonin half time was >5 h. A SNP was found in eight of 15 patients. The allele *1C was found in two patients and in six patients the *1F allele was found.

CONCLUSIONS: Of 15 patients with disappearing effectiveness of melatonin, seven were diagnosed with autism spectrum disorder, and in four of them a SNP was found. The other eight patients were known with a genetic syndrome. In six of them behaviour was considered to be autistic-type and in three of them a SNP was found. This finding may give a new direction for research into the genetic background of autism.

Tragel Zorg heeft een duidelijke kijk op zorg voor mensen met een verstandelijke beperking, jong en oud. Het gaat om een goed leven, ook als je een verstandelijke handicap hebt. Hoe dat goede leven eruit ziet, bepaal de cliënt zelf. In alle facetten die bij het typische Zeeuws-Vlaamse leven passen; wonen en werken in een hechte gemeenschap, genieten van rust en ruimte in een veilige omgeving. Wij maken de verbindingen die daarvoor nodig zijn. Dat doen we met vakkundige zorg op onze locaties of aan huis en met ondersteuning, advies en samenwerking met andere partners als dat nodig is. Op die manier doen we onze naam Tragel, een typisch Zeeuws begrip dat letterlijk 'verbindingsweg' betekent, eer aan. Tragel Zorg heeft 72 woonlocaties en 23 dagbestedingslocaties in heel Zeeuws-Vlaanderen. 780 collega's maken zich hard voor de zorg van de cliënten.

Het Expertisecentrum van Tragel Zorg is op zoek naar een enthousiaste en ondernemende

**AVG (arts verstandelijk gehandicapten)
24-36 uur per week**

Functieomschrijving

Als AVG werkt u multidisciplinair en maakt u deel uit van het Expertisecentrum, dit is het centrum voor kennis en behandeling van Tragel Zorg. U levert een bijdrage aan de complexe en uitdagende medische zorg van cliënten, die een verstandelijke beperking hebben. Als AVG bent u werkzaam voor cliënten bij verschillende woon- en dagbestedingslocaties, van alle niveaus en leeftijden.

De medische dienst bestaat uit drie artsen: een AVG, een basisarts, een SOG (specialist ouderengeneeskunde), de praktijkverpleegkundigen en het medisch secretariaat. Ook de psychologen en orthopedagogen, paramedici, vaktherapeuten en bewegingsagogen maken deel uit van het Expertisecentrum. De AVG werkt op de locaties van Tragel Zorg, maar houdt daarnaast ook spreekuren in een ziekenhuis en gezondheidscentrum. Er zijn uitstekende samenwerkingsrelaties met huisartsen en medisch specialisten. De standplaats Clinge (Hulst) ligt in Zeeuws Vlaanderen. Antwerpen en Gent zijn dichtbij.

Functie-eisen

U heeft een afgeronde opleiding AVG, of bent zeer ervaren met de medische ondersteuning van mensen met een verstandelijke beperking en u participeert in de nieuwe ontwikkelingen in uw vakgebied. U beschikt over goede contactuele en communicatieve eigenschappen, bent gericht op goede samenwerking, werkt graag in teamverband. U deelt kennis met collegae en draagt kennis en vaardigheden graag over aan begeleiders en verpleegkundigen. U beschikt over een coachende werkstijl, bent initiatiefrijk en levert graag een actieve bijdrage aan de medische beleidsontwikkelingen. U beschikt over een rijbewijs en eigen vervoer. Tenslotte neemt u deel aan de bereikbaarheidsdiensten.

Arbeidsvoorwaarden

Binnen Tragel Zorg is een prettige werksfeer, waarbij veel ruimte is voor ontwikkeling. Arbeidsvoorwaarden zijn volgens de CAO Gehandicaptenzorg. Salarisindeling vindt plaats volgens FWG 70 (voor een AVG). Werktijden: in overleg.

Dienstverband

Dienstverband: 24 tot 36 uur per week, in overleg.

Informatie en sollicitatie

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met mevrouw J.J. Hellinga, manager Expertisecentrum, telefoon: 06 – 52 04 89 85 of per e-mail j.hellinga@tragelzorg.nl. Uw schriftelijke sollicitatie met CV kunt u richten aan Frontoffice P&O, Postbus 1026, 4530 GA Terneuzen, t.a.v. mevrouw J.J. Hellinga.

Pluryn ondersteunt jongeren en volwassenen met complexe zorgvragen. Dat doen we met 3400 medewerkers vanuit meer dan 140 vestigingen in Gelderland, Noord-Limburg en Noordoost-Brabant, met diensten op het gebied van wonen, werken, leren, dagbesteding en vrije tijd. Werkplein Pluryn is de plaats waar alle vraag en aanbod van werk bij Pluryn samenkomt, of het nu gaat om vaste banen, flexwerk, vrijwilligerswerk, vakantiewerk, leerlingplaatsen of stageplekken.

Voor onze locatie Het Hietveld is Werkplein Pluryn op zoek naar een:

ARTS VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN (AVG)

24-32 uur per week

Wat ga je doen?

Samen met de doktersassistent, huisarts en de consulterende psychiater op onze locatie geef je vorm aan de medische zorg. Als Arts Verstandelijk Gehandicapten maak je deel uit van het team behandeling en ben je verantwoordelijk voor de kwaliteit van de geleverde zorg. Je levert een bijdrage aan de ontwikkeling en uitvoering van de zorgplannen van de cliënten. De medische zorgvragen hebben vooral betrekking op de doelgroep Licht Verstandelijk Gehandicapt (LVG). Preventieve en curatieve medische zorg gaat in samenspraak met de aanwezige huisarts. Samen met de te consulteren psychiater vervul je een brugfunctie naar de geestelijke gezondheidszorg. Je bent eerst verantwoordelijke in het kader van de wet Bijzondere Opname Psychiatrische Ziekenhuizen (BOPZ). Je draagt bij aan deskundigheidsbevordering en aan het behandelingsbeleid van de instelling vooral op het gebied van preventie, kwaliteit van de behandeling en innovatie. Tevens bevordert je (wetenschappelijk) onderzoek.

Dit verwachten wij van jou:

Bij voorkeur ben je een geregistreerd AVG-arts. Wanneer je niet voldoet aan deze functie-eis, maar wel ruime ervaring hebt als arts in de zorg aan mensen met een (licht) verstandelijk beperking en bijkomende problematiek, nodigen wij je ook uit te reageren op deze advertentie. Je beschikt over goede communicatieve vaardigheden en kan goed samenwerken in multidisciplinair teamverband. Je hebt een goed inlevingsvermogen en beschikt over goede diagnostische vaardigheden. Een Verklaring Omtrent Gedrag (VOG) is voorwaarde voor benoeming.

Dit bieden wij jou:

Een uitdagende parttime functie met een uitstekende werksfeer van 24 tot 32 uur per week in een omgeving waarin veeleisende zorg en werkplezier samen gaan. De functie van AVG arts is binnen de cao gehandicaptenzorg ingeschaald in functiegroep 70, maximaal €5890,- bij een fulltime dienstverband. Overige arbeidsvoorwaarden zijn onder andere een flexibel meerkeuzesysteem en een goede pensioenregeling conform genoemde cao. Wij bieden je een arbeidsovereenkomst voor de duur van één jaar. Bij gebleken geschiktheid volgt een contract voor onbepaalde tijd, mits bedrijfseconomische redenen hiertoe niet in de weg staan.

Beschrijving locatie en doelgroep:

Op Het Hietveld wonen cliënten met een zeer intensieve begeleidingsvraag. Naast een licht verstandelijke beperking is er sprake van bijkomende problematieken zoals autisme, persoonlijkheidsstoornis of hechtingsstoornis. Bij deze cliënten resulteert dit in ernstige gedragsproblemen. Daarnaast beschikt Het Hietveld over een aantal woonvormen buiten het terrein; hier wonen cliënten met een licht tot matige verstandelijke beperking.

Wil je meer weten?

Voor meer informatie over deze functie kun je contact opnemen met Margot Gelsing, hoofd behandeling van Het Hietveld, telefoonnummer 055-5067500. Heb je vragen over de sollicitatieprocedure, dan kun je mailen naar werving@pluryn.nl of bellen naar 088-7793035.

Heb je interesse en wil je solliciteren?

Dan ontvangt Werkplein Pluryn graag jouw gegevens. Solliciteer vóór 15 januari 2013 via de sollicitatieknop op onze website: www.werkenbijpluryn.nl. Voeg je curriculum vitae met uitgebreide motivatie toe. We zien je sollicitatie graag tegemoet.



Amsta is een zorgorganisatie in Amsterdam die persoonlijke ondersteuning, wonen, zorg en welzijn biedt aan ouderen en mensen met een verstandelijke beperking. Amsta/VG biedt ondersteuning aan ruim 250 cliënten met een verstandelijke beperking, op 13 locaties verspreid door heel Amsterdam. De ondersteunings-vragen zijn zeer uiteenlopend: zowel mensen met een LVB als mensen met een EMCG worden ondersteund. Binnen beide groepen zijn er vaak hoog complexe vragen. Cliënten kunnen bij Amsta rekenen op professionele, persoonlijke, praktische en liefdevolle ondersteuning.

Per 1 mei 2013 is Amsta op zoek naar een enthousiaste, innovatieve collega in de functie van

Arts voor Verstandelijke Gehandicapten

om het team van de afdeling Behandeling en Begeleiding te versterken.

Aantal uren: 28-32 uur

Soort Contract: tot eind 2013 voor 32 uur, daarna 28 uur voor onbepaalde tijd

Afdeling / Stadsgebied: Behandeling & Begeleiding VG / Amsterdam

Als AVG werk je in een team van 2 AVG'ers en ben je (mede) verantwoordelijk voor de volledige medische zorg aan de intramurale cliënten met een verstandelijke beperking. Het doen van bereikbaarheidsdiensten is onderdeel van de functie. Ontwikkeling naar een duidelijker 1½ lijnspositie van de AVG en het inschakelen van huisartsenzorg voor de intramurale populatie wordt gerealiseerd. Via de AVG-Poli worden mensen met een verstandelijke beperking in de omgeving Amsterdam van AVG-zorg bediend, in nauwe samenwerking met Wijzer (het ambulante centrum voor diagnostiek en behandeling), en het Ambulant Specialistisch Team.

Jouw profiel

Je bent AVG of rond deze opleiding binnenkort af. Je bent proactief in het vormgeven aan vernieuwing en verbetering van het zorgaanbod. Je bent in staat deze zorg multidisciplinair vorm te geven en je beschikt over uitstekende communicatieve vaardigheden.

De organisatie

De zorg- en dienstverlening van Amsta/VG is ondergebracht in twee stadsgebieden, elk bestaand uit verschillende locaties en een diversiteit aan woon- en zorgvoorzieningen. Facilitaire ondersteuning en de staf- en ondersteunende diensten zijn centraal gepositioneerd. Meer informatie over de organisatie kun je vinden op www.amsta.nl.

Het aanbod

Amsta biedt een baan in een organisatie met ervaren mensen in de zorgsector. De kwaliteit van zorg en ontwikkeling van medewerkers staan bij Amsta hoog in het vaandel.

Salariëring en arbeidsvoorwaarden zijn volgens de CAO Gehandicaptenzorg, functiegroep 70, max. € 5803,- o.b.v. een 36-urige werkweek.

Meer weten

Voor meer informatie over deze functie kun je contact opnemen met Bart Elffers, AVG, tel. 020 5890189 of Zjaak Maas, manager B&B VG tel. 020-6066907 of via werving@amsta.nl.

Reageren

Jouw reactie, vergezeld van je CV, zien wij graag tegemoet via het sollicitatieformulier op onze website www.amsta.nl. Sollicitaties via ons e-mailadres worden niet in behandeling genomen. Het aanleveren van een VOG-verklaring is onderdeel van de sollicitatieprocedure. De sluitingsdatum is 15 januari 2013.

Mooi...



moderne grafische
communicatie met
ambachtelijke passie!



Cunera

Sterk in grafisch werk

Industrieterrein 'Remmerden',
Utrechtsestraatweg 200, 3911 TX Rhenen

telefoon (0317) 61 29 38, fax (0317) 61 33 91
e-mail info@cunerabv.nl, internet www.cunerabv.nl