

Multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling van autisme- spectrumstoornissen bij volwassenen

Multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling van autisme- spectrumstoornissen bij volwassenen

C.C. Kan (voorzitter), H.M. Geurts (vice-voorzitter), K. van den Bosch, E.J.M. Forceville, J. van Manen, C.H. Schuurman, B.B. Sizoo, F. Stekelenburg, E. Veldboom, W.J.C. Verbeek, D. Vrijmoed (kernwerkgroep), D. van Duin (projectleider)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), Nederlands
Instituut van Psychologen (NIP)

De Tijdstroom, Utrecht

© 2013 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), Nederlands Instituut van Psychologen (NIP).

E-mail: info@nvvp.net

Omslagontwerp: Cees Brake bno, Enschede

Uitgegeven door De Tijdstroom uitgeverij BV, Postbus 775, 3500 AT Utrecht.

Internet: www.tijdstroom.nl

E-mail: info@tijdstroom.nl

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Waar dit mogelijk was is aan auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Wij verzoeken eenieder die meent aanspraken te kunnen ontlenuen aan in dit boek opgenomen teksten en afbeeldingen, zich in verbinding te stellen met de uitgever.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie aanvragen.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stbl. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stbl. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp.

Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Deze multidisciplinaire richtlijn is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA)
- Landelijk Platform GGz

De werkgroep is methodologisch en organisatorisch ondersteund door medewerkers van het Trimbos-instituut.

Deze richtlijn is geen standaard die in alle omstandigheden van toepassing verklaard kan worden. Standaarden zijn dwingend en men dient er in principe niet van af te wijken.

Van richtlijnen mag in individuele gevallen, mits beredeneerd, afgeweken worden. Ze zijn bedoeld om rationeel klinisch handelen te ondersteunen.

Deze richtlijn is ook beschikbaar via www.nvvp.net, www.tijdstroom.nl/leeromgeving en www.ggzrichtlijnen.nl.

ISBN 978 90 5898 236 0

NUR 875

Inhoud

Voorwoord — 13

Hoofdstuk 1 Methodologische inleiding — 15

- 1 Doelstelling en doelgroep — 15
 - 1.1 Doelgroep — 16
 - 1.2 Afbakening — 16
- 2 Richtlijngebruikers — 17
- 3 Uitgangsvragen — 17
 - 3.1 Case identification — 18
 - 3.2 Diagnostiek — 18
 - 3.3 Psychosociale behandeling — 19
 - 3.4 Biomedische behandeling — 19
- 4 Status van de richtlijn — 20
- 5 Werkgroep en werkwijze — 20
 - 5.1 Leden kerngroep — 21
 - 5.2 Leden klankbordgroep en adviseur — 21
 - 5.3 Methodologische ondersteuning — 22
 - 5.4 Werkwijze — 22
- 6 Methode: wetenschappelijke onderbouwing — 23
 - 6.1 Zoekstrategie — 23
 - 6.2 Selectiestrategie — 24
 - 6.3 Extrapolatie — 24
 - 6.4 Beoordelingsstrategie — 25
 - 6.5 Reviewstrategie — 25
 - 6.6 Aanbevelingen — 25
- 7 Methode: health economics (kosteneffectiviteit) — 27
 - 7.1 Zoekstrategie — 29
 - 7.2 Selectiestrategie — 29
 - 7.3 Beoordelingsstrategie — 30
 - 7.4 Beschrijving van de resultaten en conclusies — 30
- 8 Implementatie — 31
- 9 Herziening — 31
- Noten — 31
- Literatuur — 32

Hoofdstuk 2 Inhoudelijke inleiding — 33

- 1 Conceptuele afbakening — 33
- 2 Epidemiologie — 34
- 3 Etiologie — 35
- 4 Visie op zorg — 36
- 5 Herkennen van autismespectrumstoornissen — 38
- 6 Organisatie van de zorg bij autismespectrumstoornissen — 40
- 7 De richtlijn: afbakening en inperking — 42
 - 7.1 Samenwerking met NICE — 43
- Noot — 45
- Literatuur — 46

Hoofdstuk 3 Case identification, classificatie en diagnostiek — 49

- 1 Inleiding — 49
 - 1.1 De autismespectrumstoornis als ontwikkelingsstoornis — 49
 - 1.2 Het diagnostische proces — 49
 - 1.3 Disciplines — 53
 - 1.4 Stand van zaken 2011 — 53
 - 1.5 Speciale aandachtsgroepen — 54
- 2 Case identification — 55
 - 2.1 Uitgangsvragen — 55
 - 2.2 Signalen en symptomen (uitgangsvraag CQ-A1) — 55
 - 2.3 Case identification (uitgangsvraag CQ-A2) — 55
 - 2.4 Huidige praktijk case identification — 56
 - 2.5 Klinisch reviewprotocol signalen en symptomen — 56
 - 2.6 Wetenschappelijke onderbouwing signalen en symptomen — 58
 - 2.7 Klinisch reviewprotocol instrumenten case identification — 59
 - 2.8 Wetenschappelijke onderbouwing instrumenten case identification — 62
 - 2.9 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 68
 - 2.10 Case identification in speciale groepen — 72
 - 2.11 Kosteneffectiviteit — 75
 - 2.12 Overige overwegingen — 75
 - 2.13 Aanbevelingen — 77
 - 2.14 Onderzoeksaanbevelingen — 78
- 3 Diagnostiek — 78
 - 3.1 Uitgangsvragen — 78
 - 3.2 Klinisch reviewprotocol assessment en diagnostiek — 80
 - 3.3 Wetenschappelijke onderbouwing — 84

3.4	Conclusie wetenschappelijk bewijs	— 86
3.5	Kosteneffectiviteit	— 90
3.6	Overige overwegingen	— 96
3.7	Aanbevelingen	— 98
3.8	Onderzoeksaanbevelingen	— 100
3.9	Algemene aanbevelingen case identification en diagnostiek	— 101
4	Overzicht van signalen en symptomen	— 101
4.1	Sociaal-emotionele vaardigheden	— 102
4.2	Taal en spraak	— 103
4.3	Non-verbale communicatie	— 103
4.4	Gewoonten en veranderingen, interesses, rigiditeit	— 104
4.5	Fantasia en voorstellingsvermogen	— 104
4.6	Cognitie (Theory of Mind, centrale coherentie en executief functioneren)	— 105
4.7	Motoriek	— 105
4.8	Zintuigen en overgevoeligheid	— 106
4.9	Overige signalen en symptomen	— 106
5	Stroomdiagram case identification, classificatie en diagnostiek	— 107
	Noten	— 108
	Literatuur	— 108

Hoofdstuk 4 Psychosociale behandeling — 117

1	Inleiding	— 117
1.1	Uitgangspunten psychosociale behandeling	— 119
1.2	Vaardigheden van behandelaren	— 124
1.3	Inzet van ervaringsdeskundigen	— 125
1.4	Psycho-educatie	— 125
2	Uitgangsvragen	— 127
3	Klinische reviewprotocollen	— 128
4	Extrapolatie	— 133
5	Uitkomstmaten	— 134
6	Algemene aanbevelingen	— 135
7	Onderzoeksaanbevelingen	— 136
8	Arbeidshulpverlening	— 136
8.1	Arbeid van mensen met een ASS	— 136
8.2	Supported Employment (SE)	— 138
8.3	Wetenschappelijke onderbouwing	— 140
8.4	Conclusie wetenschappelijk bewijs	— 145
8.5	Kosteneffectiviteit	— 145
8.6	Overige overwegingen	— 155

- 8.7 Aanbevelingen — 158
- 8.8 Onderzoeksaanbevelingen — 159
- 8.9 KIRA-methodiek — 159
- 8.10 Criteria ernstige psychische aandoeningen (EPA) — 160
- 9 Training sociale vaardigheden — 162
 - 9.1 Huidige praktijk — 162
 - 9.2 Wetenschappelijke onderbouwing — 163
 - 9.3 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 169
 - 9.4 Kosteneffectiviteit — 169
 - 9.5 Overige overwegingen — 169
 - 9.6 Aanbevelingen — 171
 - 9.7 Onderzoeksaanbevelingen — 171
- 10 Cognitieve gedragstherapie — 171
 - 10.1 Huidige praktijk — 172
 - 10.2 Definitie en doel van — 173
 - 10.3 Wetenschappelijke onderbouwing — 174
 - 10.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 176
 - 10.5 Kosteneffectiviteit — 176
 - 10.6 Overige overwegingen — 176
 - 10.7 Aanbevelingen — 178
 - 10.8 Onderzoeksaanbevelingen — 178
- 11 Familieondersteuning — 178
 - 11.1 Ouders, partners en kinderen — 179
 - 11.2 Wetenschappelijke onderbouwing — 180
 - 11.3 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 184
 - 11.4 Kosteneffectiviteit — 184
 - 11.5 Overige overwegingen — 184
 - 11.6 Aanbevelingen — 185
- 12 Overige psychosociale interventies — 186
 - 12.1 Behandelprogramma's vrije tijd — 186
 - 12.2 Vaktherapieën — 192
 - 12.3 Inzetten van informatie- en communicatietechnologie — 193
 - 12.4 Sociale Verhalen — 196
- 13 Stroomdiagram psychosociale behandeling — 197
 - Noten — 198
 - Literatuur — 198
 - Websites — 219

Hoofdstuk 5 Biomedische behandeling — 221

- 1 Inleiding — 221
- 2 Uitgangsvragen — 221
- 3 Klinisch reviewprotocol — 222
- 4 Extrapolatie — 225
- 5 Uitkomstmaten — 225
- 6 Farmacotherapie — 227
- 7 Algemene aanbevelingen farmacotherapie — 229
- 8 Antipsychotica — 229
 - 8.1 Actuele situatie in de klinische praktijk — 230
 - 8.2 Beoogde doelen van behandeling met antipsychotica — 231
 - 8.3 Wetenschappelijke onderbouwing — 231
 - 8.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 249
 - 8.5 Kosteneffectiviteit — 249
 - 8.6 Overige overwegingen — 249
 - 8.7 Aanbevelingen — 250
 - 8.8 Onderzoeksaanbeveling — 251
- 9 Antidepressiva — 251
 - 9.1 Wetenschappelijk onderbouwing — 253
 - 9.2 Conclusies wetenschappelijk bewijs — 259
 - 9.3 Kosteneffectiviteit — 259
 - 9.4 Overige overwegingen — 259
 - 9.5 Aanbevelingen — 260
 - 9.6 Onderzoeksaanbevelingen — 261
- 10 Anti-epileptica — 261
 - 10.1 Actuele situatie in de klinische praktijk — 262
 - 10.2 Beoogd doel van behandeling met anti-epileptica — 262
 - 10.3 Wetenschappelijke onderbouwing — 262
 - 10.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 267
 - 10.5 Kosteneffectiviteit — 267
 - 10.6 Overige overwegingen — 267
 - 10.7 Aanbevelingen — 268
 - 10.8 Onderzoeksaanbeveling — 268
- 11 Stimulantia — 268
 - 11.1 Actuele situatie in de klinische praktijk — 269
 - 11.2 Beoogd doel van behandeling met psychostimulantia — 269
 - 11.3 Wetenschappelijk onderbouwing — 269
 - 11.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 272
 - 11.5 Kosteneffectiviteit — 272

- 11.6 Overige overwegingen — 273
- 11.7 Aanbevelingen — 274
- 11.8 Onderzoeksaanbevelingen — 274
- 12 Noötropica (cognitive enhancers) — 275
 - 12.1 Wetenschappelijke onderbouwing — 276
 - 12.2 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 282
 - 12.3 Kosteneffectiviteit — 282
 - 12.4 Overige overwegingen — 282
 - 12.5 Aanbevelingen — 283
 - 12.6 Onderzoeksaanbevelingen — 283
- 13 Hormonen en neuropeptiden — 283
 - 13.1 Oxytocine — 283
 - 13.2 Melatonine — 285
 - 13.3 Secretine — 286
 - 13.4 Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) — 286
 - 13.5 Wetenschappelijke onderbouwing — 287
 - 13.6 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 294
 - 13.7 Kosteneffectiviteit — 295
 - 13.8 Overige overwegingen — 296
 - 13.9 Aanbevelingen — 297
 - 13.10 Onderzoeksaanbevelingen — 298
- 14 Anxiolytica — 299
 - 14.1 Wetenschappelijke onderbouwing — 299
 - 14.2 Conclusie — 299
 - 14.3 Kosteneffectiviteit — 299
 - 14.4 Overige overwegingen — 300
 - 14.5 Aanbeveling — 300
- 15 Eeg-neurofeedback — 300
 - 15.1 Wetenschappelijke onderbouwing — 301
 - 15.2 Conclusie wetenschappelijk bewijs — 302
 - 15.3 Kosteneffectiviteit — 302
 - 15.4 Overige overwegingen — 302
 - 15.5 Aanbeveling — 303
 - 15.6 Onderzoeksaanbeveling — 303
- 16 Overige biomedische behandelingen — 303
 - 16.1 Restrictieve diëten, vitaminen, mineralen en supplementen — 304
 - 16.2 Chelatietherapie — 316
 - 16.3 Hyperbare-zuurstofbehandeling — 317
 - 16.4 Testosteronregulatie — 319
- 17 Overzicht biomedische behandelingen — 322
- Literatuur — 324

Bijlagen

- Bijlage 1 Afbakening voor de ontwikkeling van de multidisciplinaire richtlijn — 348
- Bijlage 2 Samenstelling richtlijnwerkgroep — 352
- Bijlage 3 Geraadpleegde onderzoekers voor ongepubliceerde data of onderzoeken — 354
- Bijlage 4 Analytisch schema en klinische uitgangsvragen — 355
- Bijlage 5 DSM-IV-criteria autismespectrumstoornissen — 360
- Bijlage 6 Zoekstrategieën klinisch onderzoek — 363
- Bijlage 7 Kwaliteitsbeoordelingsformulieren voor klinisch onderzoek en reviews — 365
- Bijlage 8 Zoekstrategie health economics — 370
- Bijlage 9 Methodologische checklists voor economisch onderzoek — 371
- Bijlage 10 Belangenverklaringen van leden van de richtlijnwerkgroep — 391

De volgende bijlagen vindt u op www.nvvp.net, www.tijdstroom.nl/leeromgeving en www.ggzrichtlijnen.nl

- Bijlage 11 Geëxcludeerde onderzoeken
- Bijlage 12 Klinisch bewijs: volledige study characteristics tables
- Bijlage 13 Klinisch bewijs: forest plots
- Bijlage 14 Klinisch bewijs: volledige GRADE-profielen
- Bijlage 15 Klinisch bewijs: ingevulde methodologische checklists
- Bijlage 16 Economisch bewijs: GRADE-profielen
- Bijlage 17 Economisch bewijs: ingevulde checklists
- Bijlage 18 Economisch plan

Voorwoord

Deze multidisciplinaire richtlijn is in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en het Nederlandse Instituut van Psychologen (NIP), ontwikkeld door de werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Autismespectrumstoornissen bij volwassenen (zie voor samenstelling werkgroep: hoofdstuk 1, paragraaf 5). In de werkgroep, voorgezeten door dr. Cornelis (Cees) C. Kan en prof.dr. Hilde M. Geurts, waren beroepsverenigingen en cliëntorganisaties vertegenwoordigd die betrokken zijn bij mensen met een autismespectrumstoornis (zie bijlage 2). De werkgroep bestond uit diverse disciplines en cliëntvertegenwoordigers: psychiaters, psychologen, verpleegkundigen, belangenbehartigers en ervaringsdeskundigen, die door de beroepsverenigingen werden uitgenodigd en die op persoonlijke titel aan het project verbonden waren. De werkgroep is methodologisch en organisatorisch ondersteund door medewerkers van het Trimbos-instituut.

*Namens de richtlijnwerkgroep,
Cornelis Kan en Hilde Geurts*

Hoofdstuk 1

Methodologische inleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en het Nederlands Instituut van Psychologen (NIP) heeft de ‘richtlijnwerkgroep Autisme bij volwassenen’ een multidisciplinaire richtlijn ontwikkeld over diagnostiek en behandeling van autismespectrumstoornissen bij volwassenen. De ontwikkeling werd gefinancierd vanuit het gealloceerde budget van de NVvP van de stichting Kwaliteitsgelden medisch specialisten (SKMS) en is methodologisch en organisatorisch ondersteund door het Trimbos-instituut. De ontwikkeling vond plaats in nauwe samenwerking met het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH):¹ het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) voor onderwerpen in de geestelijke gezondheidszorg. NICE ontwikkelde gelijktijdig de Engelse richtlijn *Autism in adults (CG142)*. De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft zowel voor de afbakening als voor de uitgangsvragen van de richtlijn de keuzen gevolgd die gemaakt zijn door NICE. Dit was noodzakelijk om een nauwe samenwerking tussen beide partijen mogelijk te maken. In een toekomstige update van deze Nederlandse richtlijn kan worden besloten of de afbakening en uitgangsvragen aangepast dienen te worden aan de Nederlandse situatie.

1 Doelstelling en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld als hulpmiddel. De richtlijn geeft aanbevelingen en handelingsinstructies voor de herkenning, diagnostiek en behandeling (behandeling in engere zin, dus uitsluitend behandeling, niet begeleiding, zie ook paragraaf 1.2) van volwassenen met autismespectrumstoornissen. De richtlijn geeft aanbevelingen ter ondersteuning van de praktijkvoering van alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor volwassenen met een autismespectrumstoornis (ASS). Op basis van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overige overwegingen geeft de richtlijn een overzicht van goed (‘optimaal’) handelen als waarborg voor kwalitatief hoogwaardige zorg. De richtlijn kan tevens richting geven aan de onderzoeksagenda voor wetenschappelijk onderzoek naar autismespectrumstoornissen.

Deze richtlijn heeft tot doel een leidraad te geven voor diagnostiek en behandeling van volwassenen met een ASS. Er is een multidisciplinaire ontwikkelprocedure gehanteerd om te zorgen voor een positief effect op

de multidisciplinaire samenwerking in de dagelijkse praktijk. Daarnaast moet de richtlijn gezien worden als een moederrichtlijn: een vertaling kan plaatsvinden naar monodisciplinaire richtlijnen van afzonderlijke beroepsgroepen, waarin die beroepsgroepen aanknopingspunten kunnen vinden voor lokale zorgprogramma's en protocollen. Het opstellen van lokale zorgprogramma's en protocollen op basis van deze richtlijn moedigt de werkgroep aan, omdat dat bevorderlijk is voor de implementatie van de in de richtlijn beschreven optimale zorg.

Het kan zijn dat de aanbevelingen uit deze richtlijn in de concrete situatie niet aansluiten bij de wensen of behoeften van de persoon met een ASS. In dat geval moet het in principe mogelijk zijn beredeneerd af te wijken van de richtlijn, tenzij de wensen of behoeften van de persoon met een ASS naar de mening van de behandelaar hem of haar kunnen schaden, dan wel geen nut hebben.

1.1 Doelgroep

De primaire doelgroep van deze richtlijn bestaat uit volwassenen en adolescenten vanaf 18 jaar waarbij sprake is van (een vermoeden van) een ASS. In de afbakening van de werkgroep valt ook de groep ouderen binnen de groep volwassenen. De groep ouderen wordt gedefinieerd als de groep mensen die 55 jaar of ouder zijn. Hierbij is gekeken naar de volgende autismespectrumstoornissen: autistische stoornis, stoornis van Asperger, en pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anderszins omschreven.

1.2 Afbakening

De aanbevelingen in deze richtlijn betreffen uitsluitend behandeling in engere zin. Behandeling in bredere zin zou ook begeleiding van mensen met een ASS omvatten (begeleiding bij wonen, vrijetijdsbesteding, relatie(s) en opvoeding; zie ook hoofdstuk 2, paragraaf 6) (begeleiding bij studie en werk behandelt deze richtlijn wel: in hoofdstuk 4, paragraaf 8).

In de richtlijn is gezocht naar oorspronkelijke onderzoeken zonder begin-datum en tot 9 september 2011. Naar *systematic reviews* is gezocht vanaf 1995 tot 9 september 2011. Nog niet gepubliceerde onderzoeken zijn niet meegenomen (wel onderzoeken in druk). Zie meer informatie over de afbakening van de richtlijn: bijlage 1, Afbakening voor de ontwikkeling van de multidisciplinaire richtlijn. Zie voor meer informatie, per uitgangsvraag over de reviewstrategie steeds het reviewprotocol aan het begin van ieder hoofdstuk.

2 Richtlijngebruikers

De ontwikkeling van de multidisciplinaire richtlijnen voor de ggz geschiedt primair vanuit een inhoudelijke invalshoek voor kwaliteitsverbetering in de zorgverlening. De gebruikers van de richtlijn zijn allen professioneel betrokken bij de zorg voor volwassenen bij er sprake is van (een vermoeden van) autisme. In de werkgroep waren ook patiënten- en familieverenigingen vertegenwoordigd. Daarmee heeft het perspectief van de volwassene met een ASS en diens familie in de richtlijn een plaats gekregen en kunnen ook niet-professionele zorgverleners en/of belangenverenigingen de richtlijn gebruiken.

Zie bijlage 4 voor de oorspronkelijke Engelstalige uitgangsvragen en het bijbehorende analytische schema.

3 Uitgangsvragen

Deze richtlijn is ontwikkeld aan de hand van uitgangsvragen volgens de knelpunten die men ervaart bij diagnostiek en behandeling van volwassenen met een ASS. Deze uitgangsvragen zijn vastgesteld door het National Institute for Health and Care Excellence (NICE), op basis van een knelpuntenanalyse die is uitgevoerd in Groot-Brittannië. Om nauwe samenwerking met NICE mogelijk te maken, heeft de Nederlandse richtlijnwerkgroep een deel van deze uitgangsvragen overgenomen voor de huidige richtlijn. De Nederlandse werkgroep heeft één eigen uitgangsvragen geformuleerd over neurofeedback (zie paragraaf 3.4: de uitgangsvragen over biomedische interventies).

Een richtlijn is geen leerboek waarin zo veel mogelijk beschikbare kennis over een onderwerp wordt opgenomen, maar een document met praktische aanbevelingen voor knelpunten uit de praktijk. Dat betekent dat praktijkproblemen zo veel als mogelijk uitgangspunt zijn van de teksten in de richtlijn. Dat betekent ook dat méér aandacht is voor de wijze waarop die praktijkproblemen worden opgelost, dan aan de vraag wie (welke beroepsgroep) die problemen moet aanpakken of oplossen. De richtlijn is een document waarin staat hoe in inhoudelijk opzicht optimale diagnostiek en behandeling eruitzien. Deze richtlijn behandelt de klinische 'uitgangsvragen' (zie paragraaf 3.1-3.4) in de verschillende hoofdstukken (hoofdstuk 3-5).

3.1 Case identification

De volgende uitgangsvragen waren het uitgangspunt voor hoofdstuk 3, Case identification, classificatie en diagnostiek (zie ook paragraaf 3.2). (CQ betekent *clinical question* oftewel klinische uitgangsvraag).

- (Uitgangsvraag CQ-A1.) Welke signalen en symptomen helpen professionals die werken met volwassenen en/of hun begeleiders in de gezondheidszorg, het onderwijs en de sociale sector, bij de overweging of er sprake kan zijn van een ASS? Hierbij worden tevens de signalen en symptomen verstaan die aanleiding zijn tot verwijzing voor specialistisch onderzoek.
- (Uitgangsvraag CQ-A2.) Wat zijn de meest effectieve methoden en instrumenten voor *case identification* van autismespectrumstoornissen bij volwassenen?
 - (Uitgangsvraag CQ-A2a.) Wanneer er aanpassingen nodig zijn aan de aanbevolen methoden en instrumenten voor case identification om rekening te houden met individuele variantie (bijvoorbeeld sekse, leeftijd, intellectuele vermogens, comorbide psychische problemen, lichamelijke problemen inclusief hyper- of hypogevoeligheid), hoe dienen deze aanpassingen er dan uit te zien?²

3.2 Diagnostiek

De volgende uitgangsvragen waren het uitgangspunt voor hoofdstuk 3, Case identification, classificatie en diagnostiek (zie ook paragraaf 3.1).

- (Uitgangsvraag CQ-B1.) Wat zijn de belangrijkste onderdelen en wat is de beste opbouw voor de diagnostiek van autismespectrumstoornissen bij volwassenen? Bij het beantwoorden van deze vraag moet speciaal aandacht worden gegeven aan:
 - de aard en inhoud van het klinisch interview en de observaties (inclusief ontwikkelingsanamnese waar mogelijk);
 - formele diagnostische en psychologische instrumenten;
 - biologische kenmerken;
 - de setting waarbinnen de diagnostiek plaatsvindt;
 - wie de informanten kunnen zijn voor de ontwikkelingsanamnese.
- (Uitgangsvraag CQ-B2.) Welke aanpassingen moeten er komen voor de bestaande diagnostische werkwijze om een differentiële diagnose voor een ASS bij volwassenen te kunnen opstellen, gezien de mogelijke bijkomende problemen (bijvoorbeeld ADHD, de stoornis van Gilles de la Tourette of ticstoornissen, persoonlijkheidsstoornissen, genderidentiteitsstoornissen, eetstoornissen, en stoornissen in het gebruik van middelen)?
- (Uitgangsvraag CQ-B3.) Wat zijn de meest effectieve methoden voor het vaststellen van de zorgbehoeften van een individu (bijvoorbeeld sociaal, persoonlijk, huisvesting, werk en opleiding)?

3.3 Psychosociale behandeling

De volgende uitgangsvragen waren het uitgangspunt voor hoofdstuk 4, Psychosociale behandeling.

- (Uitgangsvraag CQ-C1.) Wat zijn voor volwassenen met een ASS de voordelen en/of potentiële schade van verschillende psychosociale interventies (zoals cognitieve gedragstherapie of sociale-vaardigheidstraining)?
- (Uitgangsvraag CQ-C2.) Wat is de effectiviteit van Supported Employment voor volwassenen met een ASS?
- (Uitgangsvraag CQ-C5.) Wordt de effectiviteit van interventies voor volwassenen met een ASS gemiddeld door het volgende?³
 - De aard en de ernst van de aandoening.
 - De aanwezigheid van comorbide aandoeningen.
 - Leeftijd.
 - De aanwezigheid van zintuiglijke overgevoeligheid (waaronder pijn-drempels).
 - IQ.
 - Taalniveau.
- (Uitgangsvraag CQ-C6.) Welke aanpassingen in psychologische behandeling voor volwassenen met een ASS dient men eventueel door te voeren vanwege aanwezige comorbide psychische aandoeningen?³
- (Uitgangsvraag CQ-D1.) Welke informatie en dagelijkse steun hebben familieleden en naastbetrokkenen nodig?
 - Tijdens de eerste periode van screening en diagnostiek?
 - Wanneer behandeling en zorg wordt geboden (bijvoorbeeld telefonische hulplijn, informatiepakketten, respijtzorg, tolken en andere taalgerichte hulpmiddelen)?
 - Tijdens perioden van crisis?
- (Uitgangsvraag CQ-D2.) Welke rol kunnen familieleden en betrokkenen spelen bij het aanbieden van interventies aan mensen met autisme?

3.4 Biomedische behandeling

De volgende uitgangsvragen waren het uitgangspunt voor hoofdstuk 5, Biomedische behandeling.

- (Uitgangsvraag CQ-C4a.) Wat is de effectiviteit van farmacotherapie (zoals antipsychotica, antidepressiva, anti-epileptica, stimulantia en *cognitive enhancers*) voor volwassenen met een ASS?
- (Uitgangsvraag CQ-C4b.) Wat is de effectiviteit van andere biomedische interventies (zoals dieetgerichte interventies; hormonen; eeg-neurofeedback) voor volwassenen met een ASS?
- (Uitgangsvraag CQ-C5.) Wordt de effectiviteit van interventies voor volwassenen met een ASS gemiddeld door het volgende?³
 - De aard en ernst van de aandoening.
 - De aanwezigheid van comorbide aandoeningen.

- Leeftijd.
- De aanwezigheid van zintuiglijke overgevoeligheid (waaronder pijn-drempels).
- IQ.
- Taalniveau.
- Geslacht.

4 Status van de richtlijn

De professionaliteit van hulpverleners in de gezondheidszorg brengt met zich mee dat zij (mede door het hanteren van een richtlijn) zo veel als mogelijk evidence-based handelen, volgens de laatste stand van de wetenschap. Wanneer richtlijnen door en binnen de beroepsgroep zijn opgesteld, normeren zij het medisch professioneel handelen en zijn zij een uitwerking van de medisch professionele standaard (Gevers & Aalst, 1998).

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar zo veel mogelijk op bewijs gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan hulpverleners, organisaties, zorgverleners, beleidsmakers, en inhoudelijk adviseurs kennis kunnen ontleen om kwalitatief hoogwaardige zorg te verlenen en te waarborgen, en waaraan mensen met een psychiatrische diagnose eveneens kennis kunnen ontleen. De doelgroep van de richtlijn kan, indien zij dat nodig acht, op basis van de eigen professionele autonomie afwijken van de richtlijn. Afwijken van een richtlijn is, als de situatie dat vereist, zelfs noodzakelijk. In dat geval is er is wel een plicht om schriftelijk vast te leggen op welke manier men afwijkt van de betreffende richtlijn. Dit alles betekent dat richtlijnen niet bindend zijn: een richtlijn is dus geen voorschrift (een voorschrift is wel bindend).

5 Werkgroep en werkwijze

De richtlijn is ontwikkeld door de ‘richtlijnwerkgroep Autismspectrumstoornissen bij volwassenen’, in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en het Nederlands Instituut van Psychologen (NIP). De richtlijnwerkgroep, onder voorzitterschap van dr. Cornelis (Cees) C. Kan en vice-voorzitterschap van prof.dr. Hilde M. Geurts, bestond uit psychiaters, psychologen, verpleegkundigen, belangenbehartigers, en ervaringsdeskundigen, die door de beroepsverenigingen werden uitgenodigd en op persoonlijke titel aan het project verbonden waren.

Voorafgaande aan het ontwikkeltraject werden kennismakingsgesprekken gevoerd met verscheidene kandidaatleden voor de werkgroep. Uit deze groep belangstellenden werden de huidige werkgroepleden geselecteerd.

Naast de richtlijnwerkgroep is een klankbordgroep samengesteld die werd gevraagd voorafgaand aan de commentaarfase schriftelijk te reageren op de conceptteksten. Leden van de klankbordgroep kon tevens worden gevraagd om tijdens een werkgroepbijeenkomst mee te denken over een specifieke uitgangsvraag.

De richtlijnwerkgroep werd methodologisch en organisatorisch ondersteund door het technische team van het Trimbos-instituut (paragraaf 5.3). Dit technische team bestond uit een projectleider, een informatiespecialist, twee literatuurreviewers, een *health economist*, een notulist en een projectassistent. De paragrafen 5.1-5.3 geven een overzicht van de samenstelling van de richtlijnwerkgroep, de klankbordgroep en het ondersteunende technische team. Zie ook bijlage 3, Geraadpleegde onderzoekers voor ongepubliceerde data of onderzoeken.

5.1 Leden kerngroep

- Cornelis C. Kan, voorzitter; psychiater, Radboud Universiteit Nijmegen en Consortium Autism Spectrum Stoornissen bij Volwassenen (CASS 18+).
- Hilde M. Geurts, vicevoorzitter; psycholoog, Universiteit van Amsterdam en Dr. Leo Kannerhuis.
- Karin van den Bosch, vertegenwoordiger perspectief van normaal begaafde volwassenen met een ASS, vereniging voor Personen uit het Autisme Spectrum (PAS).
- Etienne J.M. Forceville, psycholoog, centrum autisme, GGZ-Noord-Holland-Noord.
- Jannie van Manen, vertegenwoordiger perspectief naasten, Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA).
- Caroline H. Schuurman, psycholoog, Centrum Autisme, Leiden.
- Bram B. Sizoo, psychiater, Dimence, Overijssel.
- Fred Stekelenburg, directeur, Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA).
- Evelien Veldboom, verpleegkundig specialist (*advanced nurse practitioner*), GGNet.
- Wim J.C. Verbeecq, psychiater, Vincent van Gogh Instituut, Centrum voor Autisme en ADHD, Venray.
- Dietske Vrijmoed, sociaalpsychiatrisch verpleegkundige, GGZ Delfland.

5.2 Leden klankbordgroep en adviseur

- Arnold A.J. Bartels, psycholoog, Dr. Leo Kannerhuis; Forensisch Psychiatrisch Centrum (FPC) Dr. S. van Mesdag.
- Jiska Bootsma, psycholoog, Centrum Autisme, Leiden.
- Michiel Hengeveld, emeritus psychiater, Erasmus MC.
- Ernst H. Horwitz, psychiater, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

- Adele Jeuken, psychiater, De Waag.
- Annemiek Koster, vertegenwoordiger perspectief van normaal begaafde volwassenen met een ASS, Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA).
- Jos Mensink, verpleegkundige, Dr. Leo Kannerhuis.
- Ankie M.M. van der Reijken, psychiater, Centrum Autisme, Leiden.
- Annelies A. Spek, psycholoog, GGZ Eindhoven.
- Jan Pieter Teunisse, psycholoog, Dr. Leo Kannerhuis.

Adviseur

- Tineke Korswagen, adviseur richtlijnwerkgroep, ingeroepen om advies te geven over Supported Employment bij autisme en de KIRA-methode, Centrum Autisme.

5.3 Methodologische ondersteuning

Het technische team van het Trimbos-instituut gaf methodologische en organisatorische ondersteuning.

- Daniëlle van Duin, projectleider en richtlijnadviseur, Trimbos-instituut.
- Annemiek van den Bosch, verslaglegging en reviewer, Trimbos-instituut.
- Marleen Hermens, reviewer, Trimbos-instituut.
- Angita Peters, informatiespecialist, Trimbos-instituut.
- M.C. (Cristina) Majo, *health economist*, Trimbos-instituut.
- Laura Shields, reviewer, Trimbos-instituut en NICE.
- Nelleke van Zon, projectassistent, Trimbos-instituut.

5.4 Werkwijze

In totaal kwam de richtlijnwerkgroep voorafgaand aan de commentaarfase acht keer bijeen in een periode van twaalf maanden (januari 2011 tot en met december 2011). In deze periode doorliep de werkgroep, in samenwerking met NICE, de stappen van de methodiek voor evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO). De informatiespecialisten van NICE verrichtten in overleg met de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek en maakten een selectie in de gevonden onderzoeken (zie voor informatie over de zoekstrategie en de selectiecriteria het betreffende reviewprotocol aan het begin van elk hoofdstuk).

De reviewers van NICE en het Trimbos-instituut beoordeelden de kwaliteit en inhoud van de aldus verkregen literatuur en verwerkten deze in evidencetabellen, in beschrijvingen van de wetenschappelijke onderbouwing en in wetenschappelijke (gewogen) conclusies. De reviewers van NICE namen hierin voor de meeste onderwerpen het voortouw, de reviewers van het Trimbos-instituut bestudeerden de gegevens, presenteerden deze aan de

Nederlandse richtlijnwerkgroep en beantwoorden (in overleg met het technische team van NICE) zo veel mogelijk vragen. Voor drie onderwerpen (cognitieve gedragstherapie, antidepressiva, eeg-neurofeedback) was de rolverdeling omgedraaid. Leden van de richtlijnwerkgroep gingen op basis van de gevonden literatuur met elkaar in discussie over overige overwegingen en aanbevelingen.

Van een beperkt aantal onderwerpen die de Nederlandse werkgroep niet zelf behandelde, werd besloten om de resultaten van de Engelse NICE-werkgroep over te nemen. Dit ging om de onderwerpen: *facilitated communication*; inzetten van (informatie- en communicatie-) technologie; anxiolytica; restrictieve diëten, vitaminen, mineralen en supplementen; chelatietherapie; hyperbare-zuurstoftherapie; testosteronregulatie; ondersteuning aan families en naasten.

De werkgroepleden schreven samen met het technische team van het Trimbos-instituut de conceptrichtlijntekst, die ter becommentariëring openbaar is gemaakt. De ontvangen commentaren zijn verwerkt in een commentaartabel, die tijdens een werkgroepbijeenkomst werd besproken. Na het doorvoeren van op deze bijeenkomst voorgestelde wijzigingen is de definitieve richtlijn aan de opdrachtgever aangeboden. Hierop volgden autorisatie door de beroepsverenigingen, druk en verspreiding.

6 Methode: wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is ontwikkeld volgens de methodiek van de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO).

6.1 Zoekstrategie

Om de klinische uitgangsvragen te beantwoorden, hebben de informatie-specialisten van NICE, in overleg met de werkgroepleden, op systematische wijze literatuuronderzoek verricht en is een selectie gemaakt binnen de gevonden onderzoeken volgens vooraf vastgestelde selectiecriteria. Er is gezocht naar bestaande (buitenlandse) evidence-based richtlijnen voor de zorg aan volwassenen met een ASS, systematische reviews en oorspronkelijke onderzoeken. In de literatuur-*searches* is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse, Franse en Duitse taalgebieden. Voor het zoeken naar publicaties is gebruikgemaakt van de volgende informatiebronnen:

- Allied and Complementary Medicine (AMED);
- Applied Social Services Index and Abstracts (ASSIA);
- Australian Education Index (AEI);
- British Education Index (BEI);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR);
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL);
- Education Resources in Curriculum (ERIC);
- Excerpta Medica database (Embase);
- Health Management Information Consortium (HMIC);
- Health Technology Assessment (HTA) database;
- International Bibliography of Social Science (IBSS);
- Medline/Medline In-Process;
- PsycBOOKS;
- PsycEXTRA;
- Psychological Information Database (PsycINFO);
- Social Services Abstracts;
- Sociological Abstracts.

6.2 Selectiestrategie

Bij de selectie van artikelen zijn de volgende criteria gehanteerd.

- Geeft het onderwerp van het gevonden onderzoek voldoende antwoord op de uitgangsvraag: ‘Worden de binnen GRADE vastgestelde kritische en belangrijke uitkomstmaten in het onderzoek geëvalueerd?’ (GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, zie paragraaf 6.6, tabel 1.1 en bijlage 14 en 16 over de GRADE-profielen, raadpleegbaar via www.ggzrichtlijnen.nl)).
- Sluit de doelgroep van het gevonden onderzoek voldoende aan bij de doelgroep van de richtlijn (volwassenen en adolescenten ouder dan 18 jaar bij wie men vermoedt dat er sprake is van een van de diagnosen binnen het autismespectrum)? (Literatuur gezocht vanaf > 15 jaar.)
- Is de bestudeerde groep voldoende groot (minimaal 10 deelnemers per arm)?
- Is er sprake van een *randomised controlled trial* (RCT), cohortonderzoek, crossectioneel onderzoek, patiëntcontroleonderzoek of goed kwalitatief onderzoek (waaronder goed observationeel onderzoek en *case series*)? Bij een longitudinaal onderzoek: is er sprake van een voldoende lange follow-upperiode?

Zie voor meer informatie over de zoekstrategie bijlage 7, en voor meer informatie over de selectiecriteria per uitgangsvraag de reviewprotocollen aan het begin van elk hoofdstuk.

6.3 Extrapolatie

In deze richtlijn is extrapolatie toegepast wanneer de richtlijnwerkgroep de klinische uitgangsvraag als belangrijk zag, maar er geen primaire data over volwassenen met ASS beschikbaar waren, of deze data onvoldoende werden geacht. Per klinische uitgangsvraag heeft de richtlijnwerkgroep besloten of geëxtrapolerd kon worden vanuit literatuur over kinderen

met een ASS en vanuit literatuur over een populatie met een verstandelijke beperking. Wanneer werd besloten om te extrapoleren, hield de werkgroep in de gaten of de extrapolatiepopulatie op bepaalde algemene kenmerken overeen kwam met de volwassen ASS-populatie (zoals op leeftijd, sekse, ernst van de stoornis) en dat andere aspecten van het probleem (zoals bijwerkingen) en uitkomsten (zoals verbeterde toegang tot diensten) gelijk waren. Extrapolatie werd alleen toegepast wanneer de kwaliteit van de data gelijkwaardig was. Dezelfde standaarden werden toegepast voor het beoordelen en evalueren van het bewijs over kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking, als voor de primaire data over volwassenen met een ASS.

6.4 Beoordelingsstrategie

De methodologische kwaliteit van de gebruikte artikelen is beoordeeld met voor het betreffende onderzoekstype relevante beoordelingsformulieren, gebaseerd op formulieren van het EBRO-platform (CBO, 2007). Daarna zijn de artikelen naar hun mate van methodologische kwaliteit gegradeerd voor de mate van evidentiekwaliteit per uitkomstmaat. Bij die gradering is het GRADE-systeem gebruikt (GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Geëxtrapoleerde gegevens werden gemarkeerd als bewijs van lagere kwaliteit dan gegevens over volwassenen met een ASS. Wanneer uitkomsten voortkwamen uit extrapolatiepopulaties, werd dit weergegeven in het GRADE-systeem.

6.5 Reviewstrategie

Het oorspronkelijk doel van de reviewers was om voor elke uitkomstmaat bij een uitgangsvraag een meta-analyse uit te voeren, om de omvang van het klinisch effect van de interventie te beoordelen. De data uit oorspronkelijke onderzoeken werden hiervoor in een boomgrafiek verwerkt (*forest plot*: resultaten van verschillende onderzoeken uit een meta-analyse in één grafiek), die een grafische weergave van de meta-analyse geeft. (Zie figuur 1.1 voor een voorbeeld van een forest plot.)

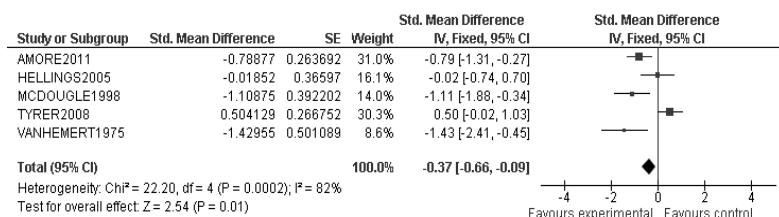
Wanneer er onvoldoende data beschikbaar waren, hebben de reviewers van het beschikbare bewijs een narratieve (beschrijvende) review opgesteld. De waardering van de kwaliteit van het bewijs met behulp van de GRADE-methodiek is in deze narratieve reviews opgenomen. De kwaliteitsbeoordeling en de reviews van de verschillende onderzoeken worden voor elke uitgangsvraag beschreven onder het kopje ‘Wetenschappelijke onderbouwing’.

6.6 Aanbevelingen

De aanbevelingen zijn gebaseerd op enerzijds wetenschappelijk bewijs (zie de kopjes ‘Wetenschappelijke onderbouwing’ in hoofdstuk 3-5) en

Tabel 1.1 GRADE-systeem: redenen voor downgraden en upgraden

<p>We <i>downgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van interventiestudies, zoals RCT's bij:</p>	<p>We <i>upgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:</p>
<p>Beperkingen in de onderzoeksopzet of uitvoering (<i>study limitations</i>): hierbij gaat het om de methodologische kwaliteit. Voorbeelden zijn dat de randomisatieprocedure niet optimaal was, dat beoordelaars van subjectieve uitkomsten niet geblindeerd waren, dat er selectief is gerapporteerd over de uitkomsten en dat er veel uitvallers waren.</p>	<p>Een groot effect (<i>large magnitude of effect</i>): hiervan is sprake als er in de resultaten een groot effect of een sterk bewijs van associatie gevonden wordt. Dit kan tot uitdrukking komen in de hoogte van het relatieve risico (RR).</p>
<p>Inconsistentie van de resultaten (<i>inconsistency</i>): hierbij gaat het om heterogeniteit van de resultaten van verschillende studies. Er kunnen beperkingen zijn als er een grote variatie is in de schattingen van het effect van een behandeling of als er nauwelijks overlap is tussen de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's).</p>	<p>Mogelijke confounders die het 'ware' effect vermindert hebben (<i>plausible confounding</i>): hiervan kan sprake zijn als er een achterliggende variabele is, zoals de ernst van de aandoening van de patiënten die met het onderzoek meedoen, die van invloed is op het effect van de interventie.</p>
<p>Indirect bewijs (<i>indirectness</i>): er worden twee soorten indirect bewijs onderscheiden. Enerzijds gaat het om indirecte vergelijkingen, bijvoorbeeld wanneer er alleen interventies met een placebo worden vergeleken en geen interventies met elkaar worden vergeleken. Anderzijds gaat het om verschillen in patiëntenpopulatie, inhoud van de interventie of keuze van de uitkomstmaten tussen de beschikbare studies en de uitgangsvraag die in de richtlijn wordt gesteld.</p>	<p>Bewijs van een verband tussen de dosering en de repons (<i>dose-response gradient</i>): hiervan kan sprake zijn als stijgende doseringen van een bepaald medicijn meer effect geven.</p>
<p>Onnauwkeurigheid van de resultaten (<i>imprecision</i>): hierbij gaat het om de onzekerheid van de uitkomst, bijvoorbeeld als de 95%-BI's heel breed zijn vanwege kleine patiëntenaantallen.</p>	
<p>Kans op selectieve publicatie (<i>publication bias</i>) van onderzoeken of uitkomstmaten. Een voorbeeld van een beperking is wanneer niet <i>alle studies</i> gepubliceerd worden, bijvoorbeeld kleine studies die geen effecten ten gunste van de interventie konden aantonen.</p>	
<p>Het niveau van de kwaliteit van het bewijs verwijst naar de mate van vertrouwen dat men heeft in de schatting van het effect van een behandeling.</p>	

Figuur 1.1 Forest plot (boomgrafiek): voorbeeld met toelichting

Elke blokje geeft de puntschatting van het interventie-effect van een onderzoek aan.

Het formaat van het blokje correspondeert met het gewicht van het onderzoek binnen de meta-analyse.

De horizontale lijn geeft het betrouwbaarheidsinterval weer (95%-BI).

De diamant heeft het overalleffect weer (gemiddeld gewogen effect).

De significantie van het overalleffect (Z) is 2,54 (zie links naast de grafiek, onderaan)

CI: confidence interval [betrouwbaarheidsinterval]

Op www.ggzrichtlijnen.nl is een versie in kleur van deze figuur te raadplegen.

anderzijds op overige overwegingen, zoals praktijkervaringen van de werkgroepleden, ervaringen en voorkeuren van mensen met een ASS en familie, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) en organisatorische aspecten (de kopjes 'Overige overwegingen' in hoofdstuk 3-5). Voor de formulering van de aanbevelingen volgens wetenschappelijk bewijs is gebruikgemaakt van de GRADE-indeling voor het graderen van aanbevelingen (zie tabel 1.2). Deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn en vergroot de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

7 Methode: health economics (kosteneffectiviteit)

Het doel van de *health economics* was om bewijs te leveren over de kosteneffectiviteit van de in deze richtlijn behandelde interventies voor volwassenen met ASS, en daarmee bij te dragen aan de ontwikkeling van aanbevelingen in deze richtlijn. Dit werd bereikt door:

- systematische literatuur-search naar bestaand economisch bewijs;
- beslissings-analytisch economisch modelleren.

Systematische literatuur-searches naar economisch bewijs zijn uitgevoerd voor alle gebieden die aan bod komen in deze richtlijn. Het economisch modelleren heeft plaatsgevonden op gebieden (1) waarop belangrijke implicaties van benodigde middelen werden verwacht, (2) waarop de huidige mate van onzekerheid over de kosteneffectiviteit significant was,

Tabel 1.2 Gradering van de sterkte van aanbeveling (GRADE)

<i>Graderen van aanbeveling</i>	<i>Voordelen versus nadelen en risico's</i>	<i>Methodologische kwaliteit van de onderzoeken</i>	<i>Implicaties</i>
1A = sterke aanbeveling; hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen, of sterk overtuigende evidentie van observationele onderzoeken.	Sterke aanbeveling; kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychiatrische diagnose en in de meeste omstandigheden.
1B = sterke aanbeveling; matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's.	RCT's met beperkingen, of sterke evidentie vanuit observationele onderzoeken.	Sterke aanbeveling; kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychiatrische diagnose en in de meeste omstandigheden.
1C = sterke aanbeveling; lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's.	Observationele onderzoeken of casussen.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
2A = zwakke aanbeveling; hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele onderzoeken.	Zwakke aanbeveling; de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, de patiënt, of maatschappelijke waarden.
2B = zwakke aanbeveling; matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele onderzoeken.	Zwakke aanbeveling; de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, de patiënt, of maatschappelijke waarden.
2C = zwakke aanbeveling; lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen; evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele onderzoeken of <i>case studies</i> of RCT's met majeure beperkingen.	Zeer zwakke aanbeveling; alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RCT: randomized controlled trial

en (3) waarbij van een economische analyse werd verwacht dat deze de onzekerheid zou kunnen verminderen. Deze economische modellering vond plaats volgens *The guidelines manual* (NICE, 2009). De rationale voor priorisering van bepaalde klinische uitgangsvragen voor het economisch modelleren was beschreven in een economisch plan dat is opgesteld in overeenstemming met NICE, de richtlijnwerkgroep, de health economist en andere leden van het technische team dat deze richtlijn heeft samengesteld. Op basis hiervan is een economisch model ontwikkeld om de kosteneffectiviteit te bepalen van een *Supported Employment*-programma in vergelijking met gebruikelijke zorg.

7.1 Zoekstrategie

Er werd een systematisch literatuur-search uitgevoerd om al het relevante bewijs te achterhalen. Searches werden beperkt tot economische onderzoeken en Health Technology Assessment Reports, en uitgevoerd in de volgende databases:

- EconLit (the American Economic Association's electronic bibliography);
- Health Technology Assessment- (HTA-) database;
- EMBASE;
- MEDLINE/MEDLINE In-Process;
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED);
- PsychINFO.

Daarnaast werden Google en Google Scholar doorzocht op onderzoeken die mogelijk waren gemist door de elektronische databases. Verder werd literatuur in eerdere autismerichtlijnen gecontroleerd (van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en van het Landelijk Netwerk Autisme) en werd de literatuurlijst van het Dr. Leo Kannerhuis geraadpleegd (inclusief *reference tracking*). Enig relevant bewijs vanuit de klinische literatuur-search werd in deze periode aan de health economist beschikbaar gesteld. De zoektermen voor de economische searches zijn opgenomen in bijlage 8.

7.2 Selectiestrategie

De volgende selectiecriteria zijn toegepast om vanuit de resultaten van economische searches onderzoeken te selecteren voor nadere evaluatie.

- Er zijn alleen onderzoeken geïncludeerd van de Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) en ontwikkelde landen, omdat het doel van de review was om economische informatie te achterhalen die toepasbaar is voor de Nederlandse en Britse context.
- Selectiecriteria voor soorten klinische condities, voor gebruikers van zorg, en voor interventies die worden beoordeeld, waren identiek aan die in de klinische-literatuurreviews.

- Een voorwaarde voor inclusie van onderzoeken was dat deze voldoende details beschreven over methoden en resultaten en dat de gegevens en de resultaten van het onderzoeken extraheerbaar waren. Dit om het mogelijk te maken om de methodologische kwaliteit van het onderzoeken te beoordelen. Posterpresentaties en abstracts werden geëxcludeerd.
- Zowel volledige economische evaluaties die twee of meer opties vergeleken en die kosten en consequenties beoordeelden zijn meegenomen, als eenvoudige kostenanalyses.
- Economische onderzoeken zijn meegenomen wanneer ze gegevens over klinische effectiviteit gebruikten vanuit een RCT, een cohortonderzoek, een systematische review, een meta-analyse, of klinische onderzoeken.

7.3 Beoordelingsstrategie

Alle economische artikelen die voldeden aan de inclusiecriteria, werden beoordeeld op hun toepasbaarheid en kwaliteit met behulp van de methodologische checklist voor economische evaluaties van NICE (NICE, 2009) die is opgenomen in bijlage 9 van deze richtlijn. De methodologische checklist voor economische evaluaties werd ook toegepast op het economisch model dat specifiek voor deze richtlijn is ontwikkeld. Onderzoeken die volledig of gedeeltelijk voldeden aan criteria voor toepasbaarheid en kwaliteit zoals beschreven in de methodologische checklist, werden nader beschouwd tijdens het proces van richtlijnontwikkeling, samen met de resultaten van het economische model. De ingevulde methodologische checklists voor alle economische evaluaties die in deze richtlijn werden bestudeerd, kunt u vinden in bijlage 17 op www.ggzrichtlijnen.nl.

7.4 Beschrijving van de resultaten en conclusies

Het economische bewijs dat is geëvalueerd in deze richtlijn, is weergegeven in de hoofdstukken 3, 4 en 5, volgend op de representatie van het relevante klinische bewijs. Methoden en resultaten van de economische modellering zijn opgenomen in hoofdstuk 4. Kenmerken en resultaten van alle geëvalueerde onderzoeken zijn samengevat in economische bewijsprofielen, samen met bijbehorende klinische bewijsprofielen volgens GRADE, in de GRADE-profielen (bijlage 14 en 16, te vinden op www.ggzrichtlijnen.nl).

8 Implementatie

Recent onderzoek laat zien dat er bij richtlijntrajecten voornamelijk aandacht is voor de ontwikkeling van de richtlijn. Planmatig opgezette en onderbouwde invoering komt maar heel beperkt van de grond. Financiers dienen gericht op die invoering aan te sturen, zodat daarvoor al bij de start geld beschikbaar is. De Regieraad voor richtlijntrajecten onderschrijft dan ook een programmatische aanpak van zowel ontwikkeling als invoering en evaluatie van richtlijnen – inclusief (financiële en organisatorische) middelen om het gebruik van de richtlijnen te stimuleren, te monitoren en te evalueren.⁴ TNO, CBO en het Trimbos-instituut besloten deze opdracht samen uit te voeren, met als doel de complementaire inzichten en expertise te vertalen in een gemeenschappelijke visie op richtlijnen. Dit resulteerde in een praktisch instrument voor een analyse van richtlijntrajecten: Kwaliteit Richtlijnontwikkeling, Invoering en Evaluatie (KRIE).

9 Herziening

Uiterlijk in 2019 bepaalt de Landelijk Samenwerkingsverband Kwaliteit Standaarden (LSPS) in samenspraak met de betrokken partijen of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven een vervroegd herzieningstraject te starten.

Noten

- 1 In deze richtlijn verwijst 'NICE' naar het ggz-uitvoeringsorgaan van NICE (National Institute for Health and Care Excellence); het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH).
- 2 Voor alle klinische uitgangsvragen is gezocht naar relevant bewijs in de beschikbare literatuur. Voor deze vraag is onvoldoende relevant bewijs gevonden om tot een concrete aanbeveling te komen. In dat geval wordt de vraag niet behandeld in de richtlijntekst van het betreffende hoofdstuk.
- 3 Voor alle klinische uitgangsvragen is gezocht naar relevant bewijs in de beschikbare literatuur. Voor deze subvraag is voor veel interventies onvoldoende relevant bewijs gevonden om tot een concrete aanbeveling te komen. In dat geval wordt de vraag niet behandeld in de richtlijntekst van het betreffende hoofdstuk.
- 4 www.cbo.nl/Downloads/932/Advies_Regieraad_KRIE.pdf.

Literatuur

- CBO. (2007). *Evidence-based Richtlijnontwikkeling: Handleiding voor werkgroepleden* [Oorspronkelijke publicatie: april 2005; update: november 2007].
Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
- NICE. (2009). *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Hoofdstuk 2

Inhoudelijke inleiding

1 Conceptuele afbakening

De American Psychiatric Association (APA) definieert autismespectrumstoornissen als volgt.

Autismespectrumstoornissen zijn levenslang aanwezige neurobiologische ontwikkelingsstoornissen die gekenmerkt worden door kwalitatieve beperkingen in sociale interacties, communicatie en verbeelding. Dit kan gepaard gaan met bijzonderheden in het repertoire aan interesses en/of activiteiten en/of in stereotiepe gedragingen (APA, 1994; 2000).

Bij deze definitie van autismespectrumstoornissen benoemt men de zogeheten triade van kwalitatieve beperkingen (sociale interactie; communicatie en verbeelding; stereotiep gedrag en beperkte interesses: APA; 1994; 2000; Wing & Gould, 1979). Dit noemt men de kernsymptomen, maar er zijn ook vaak belangrijke geassocieerde (bijkomende) symptomen (zie ook hoofdstuk 3, paragraaf 2.2). Zo is er vaker sprake van een afwijkende zintuiglijke verwerking, wat zich kan uiten in een over- of ondergevoeligheid voor allerlei stimuli (bijvoorbeeld geluid en licht). Ook kan er sprake zijn van een afwijkende motoriek (bijvoorbeeld houterig bewegen), emotieregulatieproblemen (wat bijvoorbeeld kan leiden tot emotionele uitbarstingen of angst). Tot slot zijn er nog enkele veelvoorkomende comorbide problemen (zie hoofdstuk 3, paragraaf 2.1).

De autismespectrumstoornis is een veelvuldig beschreven psychiatrische stoornis. Niet alleen in de wetenschappelijke literatuur, maar ook in de media is er recentelijk veel aandacht voor deze diagnose. Terwijl de aandacht zich in eerste instantie vooral richtte op het diagnosticeren en behandelen van ASS in de kindertijd, is er tegenwoordig ook steeds meer bekend over de uitingsvorm, de diagnostiek en de behandeling op volwassen leeftijd.

Deze richtlijn richt zich op de volwassenheid. De 'Richtlijnwerkgroep Autisme bij kinderen en jeugdigen' werkt momenteel aan een nieuwe richtlijn voor autisme in de kindertijd. De 'kinderrichtlijn' betreft de leeftijd tot en met 23 jaar, terwijl de richtlijn die nu voor u ligt, reeds geldt vanaf 18 jaar.

Een belangrijk uitgangspunt voor deze richtlijn is dat de aard en ernst van de problemen van mensen met een ASS-diagnose kan veranderen gedurende de levensloop, maar dat er altijd beperkingen blijven in bepaalde

gebieden (zie ook Gezondheidsraad, 2009). Aangezien de diagnostiek en behandeling van autismespectrumstoornissen in de volwassenheid zo mogelijk nog complexer is dan op de kinderleeftijd, was het van belang dat er snel een eerste richtlijn autismespectrumstoornissen bij volwassenen zou komen. Het is een belangrijk uitgangspunt dat de huidige richtlijn een levende richtlijn is waarbij, vanwege de beperkte beschikbare tijd voor de realisering van deze richtlijn, een selectie is gemaakt van de belangrijkste uitgangsvragen. Het is daarom van belang om bij de herziening van de richtlijnen een aantal onderwerpen nog nader te belichten. Wij zullen in deze richtlijn aangeven wanneer dat onzes inziens nodig is (zie ook paragraaf 7, De richtlijn: afbakening en inperking).

Autisme werd voor het eerst beschreven in 1943 door dr. Leo Kanner (Kanner, 1943) en een zeer gelijkend beeld werd in 1944 beschreven door dr. Hans Asperger (Asperger, 1944). In 1980 werd autisme voor het eerst als officiële diagnostische categorie erkend en opgenomen als classificatie in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III: APA, 1980). Sindsdien zijn er verscheidene veranderingen doorgevoerd in opeenvolgende versies van de DSM. In de huidige versie (DSM-IV: APA, 1994, DSM-IV-TR: APA, 2000) worden de volgende stoornissen alle geclassificeerd als pervasieve ontwikkelingsstoornissen: de autistische stoornis, de stoornis van Asperger, de pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anderszins omschreven (PDD-NOS), de stoornis van Rett, en de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd. De huidige richtlijn richt zich op de eerste drie stoornissen en niet op de stoornis van Rett en de desintegratiestoornis van de kinderleeftijd. Deze twee worden reeds in de jeugd vastgesteld en zullen in de herziening van de DSM-IV (de DSM-5) niet onder dezelfde noemer vallen. In de huidige richtlijn spreken we van autismespectrumstoornissen, zoals ook is voorgesteld voor de DSM-5 (<http://www.dsm5.org>). Voor de DSM-IV-criteria van de autistische stoornis, de stoornis van Asperger en PDD-NOS verwijzen we naar bijlage 5. Bij zowel *case identification* als classificatie en diagnose gaan we uit van de DSM-IV.

2 Epidemiologie

Er zijn geen Nederlandse prevalentiecijfers beschikbaar. In de internationale wetenschappelijke literatuur wordt, overeenkomstig de prevalentiecijfers bij kinderen (Baird e.a., 2006; Baron-Cohen e.a., 2009) de prevalentie van autismespectrumstoornissen bij volwassenen op ongeveer 1% geschat (Brugha e.a., 2011). Omdat er geen verschillen worden gevonden tussen etnische groepen of tussen groepen met een verschillende sociaal-economische status, is er geen reden om aan te nemen dat de prevalentie in Nederland zou afwijken van die in het buitenland. De Gezondheidsraad

(2009) gaat er eveneens vanuit dat autismespectrumstoornissen bij ongeveer 1% van de Nederlandse bevolking voorkomen. De man-vrouwverhouding is hierbij scheef, aangezien 18,2 per 1.000 mannen aan de ASS-criteria voldoen en 2,0 per 1.000 vrouwen (Brugha e.a., 2011). De vraag is of deze verhoudingen correct zijn, gezien het vermoeden dat vrouwen met een ASS en een normale intelligentie diagnostisch vaker gemist worden dan mannen met een ASS en een normale intelligentie. Om die reden besteedt hoofdstuk 3 hieraan extra aandacht. Overigens wordt ten behoeve van de leesbaarheid van deze richtlijn over autismespectrumstoornissen in de mannelijke vorm geschreven, maar wordt hiermee steeds ook de vrouwelijke vorm bedoeld. Waar 'hij' staat, kan dus ook 'zij' worden gelezen. Ruim 30 jaar geleden werd een beduidend lagere prevalentie gerapporteerd van 2 à 5 per 10.000. Er zijn verschillende factoren aan te wijzen die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de waargenomen stijging. In de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw werden bijvoorbeeld niet alleen de criteria voor klassiek autisme verruimd, maar werden ook de stoornis van Asperger en PDD-NOS als classificaties in het autismespectrum opgenomen; de diagnose autisme werd dus verruimd. Een andere belangrijke factor is mogelijk de maatschappij die in de laatste decennia in toenemende mate eisen stelt aan sociale en communicatieve vaardigheden, flexibiliteit en zelfredzaamheid, waardoor de stoornis vaker tot problemen leidt dan vroeger (zie voor een gedetailleerde beschrijving: Gezondheidsraad, 2009). Er lijkt voor alsnog geen toename te zijn in de incidentie.

3 Etiologie

De huidige wetenschappelijke visie op autismespectrumstoornissen is dat de onderliggende etiologie multifactorieel van aard is (Rutter, 2011). Een groot aantal genen en omgevingsfactoren leiden via onderlinge interacties (gen-omgevingsinteracties) tot een atypische neurobiologische, cognitieve en psychosociale ontwikkeling. De grote mate van erfelijkheid van ASS is aangetoond in diverse tweelingonderzoeken (Ronald & Hoekstra, 2011). Uitgaande van het *broader autism phenotype* (Folstein & Rutter, 1977) zijn in verscheidene tweelingonderzoeken bij monozygote tweelingen concordanties voor ASS vastgesteld van 88 tot 95% (Bailey e.a., 1995; Taniai e.a., 2008; Rosenberg e.a., 2009).

Er blijken minstens drie fenotypische vormen van autismespectrumstoornissen te bestaan met een verschillende genetische achtergrond: (1) syndromale aandoeningen gepaard gaande met een ASS door zeldzame monogenetische afwijkingen; (2) het bredere autisme fenotype, dat veroorzaakt wordt door gen-omgevingsinteracties, waarbij genetische variaties in een of meer genen betrokken zijn, die in de algemene bevolking regel-

matig voorkomen; en (3) ernstige vormen van autisme ten gevolge van een mutatie in het DNA van de betrokkene, die de novo is ontstaan of is doorgegeven door een asymptomatische ouder die drager is van die mutatie (Eapen & Valsamma, 2011).

Wat betreft omgevingsinvloeden relevant voor het ontstaan van een ASS zijn er vooral aanwijzingen dat verschillende pre-, peri- en postnatale risicofactoren eraan bijdragen (Gardener e.a., 2009; 2011). De belangrijkste peri- en postnatale risicofactoren lijken teruggevoerd te kunnen worden op hypoxie bij de neonat (Gardener e.a., 2011).

Vanuit verschillende onderzoeksgebieden komt inmiddels evidentie naar voren dat epigenetische factoren een sleutelrol spelen. De epigenetica kan mogelijk verklaren hoe omgevingsfactoren relevante genen kunnen activeren of deactiveren en op die manier een invloed kunnen hebben op de regulatie van neurobiologische ontwikkelingsprocessen (Grafodatskaya e.a., 2010).

4 Visie op zorg

De Gezondheidsraad pleit in het rapport *Autismespectrumstoornissen: Een leven lang anders* (Gezondheidsraad, 2009) voor een integrale benadering van de zorg voor mensen met een ASS:

'Bij alles wat er in de zorg gedaan wordt voor en met mensen met een autismespectrumstoornis moet er niet alleen gekeken worden naar de specifieke, individuele kenmerken van de stoornis en de gevolgen daarvan voor het functioneren, maar ook naar de sociale en functionele context. Daarbij is maatwerk nodig in de vorm van aandacht voor de specifieke levensfase en omgeving waarin de persoon zich bevindt en dient er, waar mogelijk, vooruit gekeken te worden naar mogelijk toekomstige veranderingen (transities).' (Gezondheidsraad, 2009)

De neurobiologische achtergrond van autismespectrumstoornissen neemt dus niet weg dat in de geestelijke gezondheidszorg, net als bij de meeste andere psychiatrische stoornissen, het gehele biopsychosociale model toegepast dient te worden. Een ASS gaat immers, vanwege het pervasieve karakter van de stoornis, vaak gepaard met beperkingen op meerdere levensgebieden (zelfverzorging, werk, wonen, sociale relaties, vrijetijdsbesteding). Daarnaast is de persoon met een ASS niet alleen maar 'cliënt' of 'patiënt', maar ook een burger, werknemer, ouder van, partner van en zo voort.¹ Aandacht voor de maatschappelijke rollen die de mens met een ASS vervult, vormt een onderdeel van het biopsychosociale denken. Het is belangrijk degene met een ASS niet te reduceren tot zijn aandoening. Voor de benodigde zorg is een multidisciplinaire benadering nodig en een goede samenwerking en afstemming tussen de verschillende behandelende

en begeleidende instanties voor autismespectrumstoornissen, evenals met cliënten- en patiëntenorganisaties voor autismespectrumstoornissen (zie het Convenant Autisme: www.convenantautisme.nl). Uiteraard is in de eerste plaats een goede samenwerking en afstemming nodig tussen de behandelaar en de persoon met een ASS zelf. Voor de continuïteit van de hulpverlening voor autismespectrumstoornissen beveelt de Gezondheidsraad een levensloopbegeleider aan die de weg weet in zorg, onderwijs, arbeidsvoorziening en gemeentelijke voorzieningen (Gezondheidsraad, 2009).

De werkgroep onderschrijft de integrale benadering en benadrukt verder het belang van een respectvolle, aandachtige bejegening van volwassenen met een ASS en hun naasten. Zorg op maat vereist dat er serieuze aandacht wordt besteed aan de hulpvragen van de volwassene met een ASS en zijn systeem. Ook is het vaak belangrijk dat er actief geholpen wordt bij het formuleren van deze hulpvragen. De persoon met een ASS staat centraal, maar zijn hele systeem wordt, indien mogelijk en gewenst, bij de zorg betrokken. Hulp die gericht is op het vergroten van de (coping-) mogelijkheden in plaats van het verminderen van de beperkingen van de volwassene met een ASS en zijn systeem, levert doorgaans de beste resultaten op. Het is hierbij goed om juist uit te zoeken wat de volwassene met een ASS zelf al toepast om zichzelf te helpen. Met andere woorden: welke copingmechanismen heeft iemand zich in de loop der tijd aangeleerd en welke daarvan zijn functioneel en welke niet? Hierbij dienen we niet uit het oog te verliezen dat de volwassene met een ASS ook behoefte kan hebben aan het leren van nieuwe copingmechanismen. Het leren leven met zijn of haar kwetsbaarheden krijgt zo een duidelijke plaats in de zorg. De werkgroep is van mening dat een integrale benadering behelst dat de volwassene met autisme een actieve rol krijgt in zijn eigen hulpverlening (namelijk zelfmanagement en *empowerment*). Toevoeging van ervaringsdeskundigen aan een multidisciplinair ASS-team zou kunnen zorgen voor verdere verbetering van de kwaliteit van de ASS-zorg.

Om volwassenen met een ASS werkelijk te laten profiteren van integrale zorg op maat, dient deze in voldoende mate beschikbaar en toegankelijk te zijn. Duidelijke voorlichting over de mogelijkheden, beperkingen en de structuur van de hulpverlening is daarbij onontbeerlijk. Deze informatievoorziening dient zo goed mogelijk aan te sluiten bij de doelgroep, dus autismevriendelijk van aard te zijn, zowel in taalgebruik als in vormgeving van de gebruikte materialen.

Informatie over het aanbod van een instelling, de inhoudelijke invulling van dat aanbod, de kwaliteit (ook vanuit cliënt-/patiëntperspectief) van de geboden zorg en andere (prestatie-) indicatoren dienen open en transparant beschikbaar te zijn. Dit is onder meer van belang omdat er een groot verschil is tussen instellingen: in welke (autisme-) zorg ze wel of niet

bieden, en in de inhoudelijke invulling van die zorg. Op die manier kunnen sommige mensen met een ASS en/of hun omgeving een zo goed mogelijke keuze maken van welke instelling ze de zorg zouden willen ontvangen. Een keuze voor een instelling buiten de eigen regio komt regelmatig voor, waarbij een bepaalde groep mensen met een ASS bereid is tot lange reisafstanden om gebruik te kunnen maken van het aanbod elders, dan wel om lange wachttijden in de eigen regio te omzeilen. Verder kan de zorg profiteren van ervaringsdeskundigheid, en ook lotgenotencontact en activiteiten van patiënten- en belangenverenigingen zijn van grote waarde.

5 Herkennen van autismespectrumstoornissen

In deze richtlijn richten we ons zowel op case identification als op classificatie en diagnose. Autismespectrumstoornissen worden vaak beschreven als heterogene stoornissen, juist doordat er verschillen zijn in de uitingvormen in de verschillende leeftijdsfasen die ook nog samenhangen met bijvoorbeeld intelligentieniveau en sekse. Dit maakt het herkennen en vaststellen van een ASS lastig.

De gemiddelde leeftijd waarop een ASS bij kinderen geïdentificeerd is, is 7 jaar (Gezondheidsraad 2009; NVA, 2008). Uit een Nederlands dossieronderzoek (Geurts & Jansen, 2012) blijkt dat bijna 50% van de mensen die in de volwassenheid gediagnosticeerd worden met een ASS, al voor hun 18e levensjaar contact had met de hulpverlening (rond hun 9e jaar) en ongeveer 17 jaar later de diagnose ASS kregen. De andere 50% had rond het 29e levensjaar contact met de hulpverlening en ongeveer 7 jaar later was er voor het eerst sprake van ASS-diagnostiek.

Er was veel spreiding in zowel de leeftijd van de eerste aanmelding bij de gezondheidszorg als in de tijdsduur tussen de eerste aanmelding en de ASS-diagnostiek. Dit hangt onder andere samen met de veranderende diagnostische criteria in de afgelopen jaren, maar ook met het type stoornis, de ernst van de stoornis, het intelligentieniveau, de comorbide problematiek en de sekse van de persoon die wordt verwezen (Coo e.a., 2008; Shattuck, 2006). We zullen waar mogelijk dus aangeven of er in onze aanbevelingen onderscheid te maken is voor specifieke groepen.

De groep volwassenen die voor ASS-diagnostiek wordt verwezen, valt op door hun heterogeniteit wat betreft redenen voor verwijzing en diagnostische voorgeschiedenis. Vaak voorkomende eerdere diagnoses zijn leerstoornissen, stemmingsstoornissen, angststoornissen, ADHD, psychotische stoornissen en persoonlijkheidsstoornissen (Geurts & Jansen, 2012; Hofvander e.a., 2009; Nylander & Gillberg, 2001). Ook verslavingen komen vaak naar voren in de diagnostische voorgeschiedenis (Sizoo e.a., 2010).

Deze heterogeniteit in de voorgeschiedenis is een eerste reden dat de diagnostiek complex is.

Het feit dat de ASS een gedragsdiagnose is, is de tweede reden dat de diagnostiek lastig kan zijn. Er is geen methode om een ASS met 100% zekerheid vast te stellen. Zowel de te hanteren methodes (verschillende case identification- en diagnostische instrumenten, rapportages van derden, de klinische blik) als de huidige diagnostische criteria bieden ruimte voor interpretatie. In hoofdstuk 3, Case identification, classificatie en diagnostiek, zullen verschillende meetmethodes uitgebreid aan de orde komen, waarbij bijzondere aandacht is voor de validiteit en betrouwbaarheid van de verschillende methodes.

Een derde reden die de diagnostiek kan bemoeilijken, is de zogeheten heterogeniteit die inherent is aan het ASS-fenotype. Er zijn grote verschillen tussen mensen met een ASS, en de problemen die op de voorgrond staan, kunnen verschillen per leeftijdsfase. Het uitgangspunt is dat een ASS levenslang aanwezig is, maar dat de problemen en mogelijkheden van mensen met een ASS sterk fluctueren in de loop van de tijd. Er is dus niet alleen variatie tussen individuen, maar ook over een tijdsperiode (variërend van jaren tot dagen) binnen één individu.

Het hebben van een ASS maakt mensen kwetsbaar, maar of de ASS op de voorgrond staat, hangt af van een grote hoeveelheid factoren (zoals sekse, intelligentie, omgeving), die nog veel onderzoek behoeven. Het kan dus goed zijn dat in sommige levensfasen mensen met een ASS geen problemen ervaren en ze ook beperkt (of geen) beroep doen op de zorg. Dit betekent niet dat alle ASS-symptomen en de met een ASS geassocieerde problemen zijn verdwenen, maar iemand met een ASS kan zijn leven zo goed op orde hebben dat hij nauwelijks tot geen last heeft van deze symptomen. Op een ander moment kan deze zelfde persoon juist wel hulp nodig hebben. Belangrijk is dat dit de beperkingen en mogelijkheden binnen één persoon niet alleen gedurende de levensloop kunnen fluctueren, maar ook afhankelijk zijn van de context (bijvoorbeeld werk versus thuis). Dit heterogene fluctuerende beeld heeft dus niet alleen consequenties voor de diagnostiek, maar ook voor de verdere zorgverlening (zie ook paragraaf 6).

Autismespectrumstoornissen worden ook gezien als informatieverwerkingsstoornissen (zie bijvoorbeeld Happé, 1994; Pennington & Ozonoff, 1996; Frith, 1989). De hypothese is dat de cognitieve processen bij mensen met een ASS anders verlopen en dat dit mede het geobserveerde gedrag verklaart. Sommige mensen zijn daarom van mening dat autismespectrumstoornissen gezien moeten worden als 'een andere manier van *zijn*': geen stoornis in de informatieverwerking, maar een andere manier van informatieverwerking. Dit heeft mede te maken met het gegeven dat het anders verwerken van informatie bij sommige mensen met een ASS ook

kan leiden tot unieke kwaliteiten. Gezien het feit dat er ook aantoonbare nadelen zijn aan het anders verwerken van informatie, spreken we in deze richtlijn, in overeenstemming met de internationale literatuur, wel over een informatieverwerkingsstoornis. Dit betekent overigens niet dat volwassenen met een ASS volgens de werkgroep geen duidelijke kwaliteiten en sterke kanten kunnen hebben.

Er is een aantal verschillende belangrijke cognitieve theoriën om de gedragssymptomen behorende bij autismespectrumstoornissen te verklaren, bijvoorbeeld:

- Theory of Mind (Baron-Cohen, 1995; Happé, 1994; Pellicano, 2007);
- executief functioneren (Damasio & Maurer, 1978; Geurts, Corbett, & Solomon, 2009; Maurer & Damasio, 1982; Pennington & Ozonoff, 1996);
- centrale coherentie (Frith, 1989; Happé & Frith, 2006).

Geen enkele van deze theoriën kan alle kernsymptomen en de geassocieerde beperkingen en kwaliteiten verklaren, maar elk van deze theoriën is geschikt om deelaspecten van ASS beter te kunnen begrijpen (Happé e.a., 2006). Zowel kinderen als volwassenen kunnen problemen hebben in deze verschillende cognitieve domeinen en het type cognitieve probleem kan handvatten geven voor de richting van de behandeling (Berger e.a., 2004; Pellicano, 2010).

Aangezien een diagnose meer is dan een classificatie, zou het neuropsychologische onderzoek een belangrijke plaats kunnen innemen in het diagnostische proces. Het kan een onderdeel vormen van handelingsgerichte diagnostiek, juist omdat er grote individuele verschillen zijn tussen mensen met een ASS-classificatie in het type cognitieve problemen dat ze op verschillende momenten, in verschillende situaties en in verschillende levensfasen ervaren. Ook kan juist met een neuropsychologisch onderzoek goed bepaald worden waar de sterke kanten zitten in de informatieverwerking. Het in kaart brengen van deze sterke kanten is niet alleen goed voor het zelfbeeld voor de volwassenen met een ASS, maar ook bieden juist die sterke cognitieve vaardigheden verdere uitgangspunten voor de behandeling. Deze richtlijn behandelt zowel diagnostiek als behandeling, maar toch konden wij wegens beperkte middelen nog onvoldoende stilstaan bij de neuropsychologische diagnostiek. Het is wenselijk dat hieraan in de herziene versie meer aandacht wordt besteed.

6 Organisatie van de zorg bij autismespectrumstoornissen

De organisatie van de zorg voor mensen met een ASS is complex, omdat de zorg zich uitstrekt over verschillende zorgdomeinen en sectoren. De factoren die bepalen in welk zorgdomein een persoon met een ASS thuishoort, zijn leeftijd, de verwachte duur van de zorg, comorbiditeit,

intelligentie, het onderscheid tussen medisch en pedagogisch, en tussen behandeling en begeleiding. Daarnaast strekt ondersteuning van mensen met een ASS zich uit tot buiten de zorg, waarbij vooral de onderwijs- en arbeidssector relevant zijn. Op het gebied van wonen kan er vraag zijn naar woonbegeleiding, maar ook naar hulp bij het vinden van een geschikte woonruimte. Bij behandeling van een ASS dient ook rekening te worden gehouden met de ondersteuning of begeleiding die vanuit andere sectoren aan de persoon wordt geboden.

Op grond van leeftijd is een persoon met een ASS aangewezen op de ggz jeugd, ggz volwassenen of ggz ouderen. In de jeugdsector is reeds veel ervaring met autismespectrumstoornissen. In de volwassenen- en ouderenzorg staat de hulpverlening aan personen met een ASS nog in de kinderschoenen. En er zijn grote verschillen tussen instellingen. De ene instelling formeert een apart autismeteam of zelfs een compleet zorgprogramma voor volwassenen met een ASS, terwijl dit bij andere instellingen niet het geval is en het zorgprogramma voor mensen met een ASS gecombineerd wordt met een zorgprogramma voor mensen met bijvoorbeeld ADHD of psychotische stoornissen.

Ggz-instellingen maken doorgaans onderscheid naar de (verwachte) duur van de zorg. Op grond van de chroniciteit van de psychiatrische stoornis(sen), de complexiteit van de betreffende biopsychosociale problematiek en de behoefte aan casemanagement kan bij een persoon met een ASS zorg bij een afdeling voor kortdurende of langdurende zorg geïndiceerd worden.

Psychiatrische comorbiditeit wordt door ggz-instellingen in de regel meegenomen in de behandeling van volwassenen met een ASS. Belangrijkste uitzonderingen zijn verslaving en verstandelijke beperking. Mensen met verslavingsproblematiek worden verwezen naar de verslavingszorg; in recent onderzoek werden hoge prevalentiecijfers gevonden van ADHD en ASS in de patiëntenpopulatie van de verslavingszorg (Sizoo e.a., 2010). Mensen met een verstandelijke beperking (IQ lager dan 70) worden verwezen naar de verstandelijk-gehandicaptensector (vg-sector); 40-60% van de mensen met een ASS behoort tot deze groep (Kraijer, 2004). Een verstandelijke beperking als comorbiditeit bij een ASS leidt dus tot een separaat behandelings- en begeleidingskader. Wel kan het zijn dat de ggz volwassenen door de verstandelijk-gehandicaptensector gevraagd wordt om mee te denken over de diagnostiek en behandeling, indien er sprake is van een verstandelijke beperking en een comorbide ASS.

Een pedagogische context vormt naast de medische een extra dimensie, die haar eigen voorzieningen kent. De verbinding met de jeugdzorg is van oudsher vanzelfsprekender dan die met de volwassenenzorg. De aandacht voor studeren door (jong)volwassenen met een (psychiatrische) handicap neemt echter toe, ook in het hoger en wetenschappelijk onderwijs.

De grens tussen behandeling en begeleiding is inhoudelijk niet scherp te trekken; begeleiding van volwassenen met een ASS richt zich vooral op studie, werk, wonen, vrijetijdsbesteding, relatie(s) en opvoeding. Toch zijn dit ook binnen de behandeling van volwassenen met een ASS belangrijke thema's. Het onderscheid tussen behandeling en begeleiding bepaalt wel hoe de betreffende zorg gefinancierd wordt (zorgverzekering, AWBZ, Wmo, justitie, of financiering vanuit de socialezekerheids- en arbeidssector). Behandeling wordt op grond van regelgeving als een voorliggende voorziening gezien tegenover begeleiding, terwijl de praktijk uitwijst dat personen met een ASS gelijktijdig een beroep moeten kunnen doen op behandelings- en begeleidingsvoorzieningen voor de eerdergenoemde integrale benadering (zie paragraaf 4). De politieke keuzes over de indicatiestelling en financiële ruimte voor het persoonsgebonden budget (PGB) en de zorg in natura zijn hierop van grote invloed, juist vanwege het zorg-op-maatkarakter van de zorg voor mensen met een ASS. Deze psychiatrisch-psychologische richtlijn beperkt zich tot overwegingen en aanbevelingen voor behandeling en arbeidshulpverlening. Een toekomstige richtlijn die diverse vormen van behandeling en begeleiding mee zou nemen, zou een nog sterkere multidisciplinaire opzet vereisen. Meer specifieke aandacht zou dan gericht kunnen worden op de forensische zorg en de verslavingszorg aan mensen met een ASS. Binnen de verschillende zorgdomeinen is differentiatie nodig voor de benodigde voorzieningen:

'Voor een aantal mensen met een autismespectrumstoornis zal zeer intensief gezorgd moeten worden, bijvoorbeeld in een instelling. Sommigen leiden een zelfstandig leven, zonder hulp. Van de overige mensen met een ASS kan een aanzienlijk deel met de juiste voorzieningen redelijk en soms zelfs heel goed functioneren en participeren in de hedendaagse maatschappij.' (Gezondheidsraad, 2009).

Een grote uitdaging in de zorg voor mensen met een ASS is om deze zorgdomeinen met elkaar te verbinden (ketenzorg) en goed op elkaar af te stemmen gedurende de hele levensloop van de betrokkenen. In de huidige organisatie van de zorg is door het Convenant Autisme (www.convenantautisme.nl) meer samenwerking ontstaan, maar de levensloopbegeleider die de Gezondheidsraad expliciet in haar advies noemt (Gezondheidsraad, 2009), heeft nog niet duidelijk gestalte gekregen.

7 De richtlijn: afbakening en inperking

Deze richtlijn maakt een inhoudelijke onderscheid tussen verschillende soorten uitkomstmaten: niet alleen de kernsymptomen, maar ook de bijkomende problemen. Beide soorten uitkomstmaten zijn van belang bij case identification, classificatie, diagnostiek en het evalueren van een behande-

ling. Bijkomende problemen worden in de onderzoeken als volgt benoemd als uitkomstmaten:

- ‘appelerend probleemgedrag’ (de hier gekozen vertaling voor *challenging behaviour*);
- bijkomende problemen (zoals comorbide problematiek, inclusief bijvoorbeeld sensorische gevoeligheden, slaapproblemen, fysieke problemen maar ook kwaliteit van leven);
- *adverse events* (bijvoorbeeld mogelijke negatieve bijwerkingen van medicatie).

Vooraf in hoofdstuk 4, Psychosociale behandeling, en hoofdstuk 5, Biomedische behandeling, zullen veel van deze verschillende uitkomstmaten aan de orde komen.

7.1 Samenwerking met NICE

Zoals reeds aangegeven, is er voor het ontwikkelen van deze richtlijn samengewerkt met NICE. Dit heeft een aantal consequenties voor deze Nederlandse richtlijn:

- veel tabellen zijn onvertaald gebleven;
- wij hebben ons beperkt tot de uitgangsvragen van NICE, en bovendien tot een deel daarvan;
- de aanbevelingen kunnen afwijkend van die van die van NICE, omdat de werkgroep onafhankelijk heeft gewerkt, en de aanbevelingen zijn aangepast aan de Nederlandse situatie.

Tabellen onvertaald

Uiteraard zullen de meeste teksten Nederlands zijn, maar sommige tabellen en bijlagen zijn overgenomen van NICE en zijn daarom niet vertaald. Deze onderdelen zijn dus Engels.

Irritability versus prikkelbaarheid

Belangrijk is de term *irritability*, die in de Engelstalige tabellen staat en in de Nederlandse teksten vertaald wordt met de term prikkelbaarheid. In de Engelstalige literatuur over autisme is de betekenis van irritability vaak beperkt tot driftig, aggressief en/of automutilatief gedrag. Onderzoekresultaten over prikkelbaarheid kunnen dus niet zonder meer gegeneraliseerd worden naar de verhoogde gevoeligheid voor (zintuiglijke) prikkels bij mensen met een ASS, waarvoor ook de term hypersensitiviteit gebruikt wordt. Met de term prikkelbaarheid verwijzen we dus naar lichtgeraaktheid en opvliegendheid.

Selectie van NICE-uitgangsvragen

Op basis van een inventarisatie door NICE is een serie uitgangsvragen vastgesteld. Vanwege de beperkte beschikbare tijd hebben we met de

werkgroep gekozen om een selectie van deze uitgangsvragen in de Nederlandse werkgroep te behandelen. Deze werkwijze heeft als consequentie dat er onderwerpen zijn waarvan de werkgroep vindt dat ze wel degelijk van belang zijn voor de hulpverlening aan volwassenen met een ASS, maar die niet aan bod komen in de richtlijn in de huidige vorm. De door de werkgroep geselecteerde uitgangsvragen hebben de prioriteit gekregen. De werkgroep wilde zich niet beperken tot case identification en diagnostiek, aangezien er juist over behandelmogelijkheden veel vragen leven: bij zowel hulpverleners als mensen met een ASS en hun naasten.

Niet onderzocht

Van de volgende onderwerpen is voor deze richtlijn de beschikbare evidentie niet onderzocht. Bij een herziening van deze richtlijn zullen we de volgende onderwerpen bij voorkeur wel opnemen in de uitgangsvragen.

- De rol van genetische diagnostiek en inzet van andere diagnostische biomedische methodes bij de diagnostiek voor autismespectrumstoornissen.
- De diagnostiek van zorgbehoeften.
- De bijdrage van de (neuro-) psychologisch onderzoek aan handelingsgerichte diagnostiek.
- Het maatschappelijk functioneren van de persoon met een ASS en zijn of haar omgeving.
- Lotgenotencontact en het inzetten van ervaringsdeskundigen voor mensen met een ASS.
- Behandelingsvormen zoals seksuologische behandeling, relatietherapie, systeemtherapie, *eye movement desensitization reprocessing* (EMDR), mindfulness, *braintrain*-modules, Theory of Mind- (ToM-) training, bemoeizorg en *clinical casemanagement*. Psycho-educatie, vaktherapieën en behandeling van comorbiditeit bij psychosociale interventies behandelt deze richtlijn wel, maar niet met een wetenschappelijke uitgangsvraag.
- Autismespectrumstoornissen binnen de forensische en verslavingszorg.
- Zorgsettings zoals deeltijd- en klinische behandeling.
- Erfelijkheidsadvisering bij vragen van volwassenen met ASS over het krijgen van kinderen.
- Opvoeding van kinderen, het omgaan met overprikkeling en onverwachte zaken die voorkomen in een gezin met kinderen, het communiceren over de diagnose met hun kinderen.
- Ouderbegeleiding en de daarvoor benodigde ervaring van professionals met de zorg voor volwassenen en kinderen met een ASS.
- De rol van KOPP-groepen (Kinderen van Ouders met Psychische Problemen) voor kinderen van volwassenen met een ASS.

- De rol van de kwantiteit en kwaliteit van het sociale netwerk en de rol van leefstijl (zoals voeding en beweging).
- De rol van de eventuele aanwezigheid, aard en ernst van (psychiatrische) problemen bij bijvoorbeeld de partner of de ouders.
- Overgang van jeugd- naar volwassenenzorg en de overgang naar de geriatrie.
- Hoe door mensen met een ASS en hun omgeving de zorg (inclusief de organisatie daarvan) ervaren.
- Begeleiding (inclusief inzet levensloopbegeleiders en ambulante thuisbegeleiding in verband met generalisatie en het creëren van de randvoorwaarden van het slagen van andere interventies).

Onafhankelijke aanbevelingen

Voor diegenen die ook de NICE-richtlijn bestuderen, is het goed om zich te realiseren dat de aanbevelingen in deze Nederlandse richtlijn niet overeen hoeven te komen met de NICE-aanbevelingen. De Nederlandse werkgroep heeft namelijk onafhankelijk eigen overwegingen opgesteld, en de aanbevelingen zijn toegespitst op de situatie in Nederland. Een belangrijk verschil is dat de Nederlandse werkgroep ervoor heeft gekozen om literatuur over uitsluitend een verstandelijke beperking zonder comorbiditeit met een ASS, bij een aantal psychosociale interventies niet mee te nemen in de overwegingen en aanbevelingen voor volwassenen met een ASS. NICE heeft deze literatuur wel consequent meegenomen in de NICE-aanbevelingen. Literatuur over mensen met een ASS en een comorbide verstandelijke beperking vermelden wij wel, bij de betreffende paragrafen.

Noot

- 1 In deze richtlijn spreken we zowel van 'personen/mensen/volwassenen met een ASS' als van 'cliënt' en 'patiënt'. Er is geen consensus over welke terminologie nu het beste gehanteerd kan worden. Dit is de reden dat gekozen is voor de term die gangbaar is in verschillende klinische settings. Dit betekent dat bijvoorbeeld bij hoofdstuk 4, Psychosociale behandeling, vaak de term cliënt wordt gebruikt, terwijl er in het hoofdstuk 5, Biomedische behandeling, gesproken wordt van patiënt.

Literatuur

- APA. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Asperger, H. (1944). Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76-136.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., e.a. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-77.
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., e.a. (2006). Prevalence of Disorders of the Autism Spectrum in a Population Cohort of Children in South Thames: The Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*, 368, 210-215.
- Baron-Cohen, S., Scott, F.J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F.E., e.a. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 500-509.
- Berger, H.J., Spaendonck, K.P. van, Horstink, M.W., Buytenhuijs, E.L., Lammers, P.W., & Cools, A.R. (1993). Cognitive shifting as a predictor of progress in social understanding in high-functioning adolescents with autism: A prospective study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 341-359.
- Brugha, S.T., McManus, S., Bankart, J., Scott, F., Purdon, S., Smith, J., e.a. (2011). Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Archives of General Psychiatry*, 65, 459-465.
- Coo, H., Ouellette-Kuntz, H., Lloyd, J.E., Kasmara, L., Holden, J.J., & Lewis, M.E. (2008). Trends in autism prevalence: diagnostic substitution revisited. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 1036-1046.
- Damasio, A.R., & Maurer, R.G. (1978). A neurological model for childhood autism. *Archives of Neurology*, 35, 777-786.
- Eapen, V. (2011). Genetic basis of autism: Is there a way forward? *Current Opinion in Psychiatry*, 24, 226-236.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297-321.
- Frith, U. (1989). A new look at language and communication in autism [Review]. *The British Journal of Disorders of Communication*, 24, 123-150.

- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S.L. (2009). Prenatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *195*, 7-14.
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S.L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, *128*, 344-355.
- Geurts, H.M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*, 74-82.
- Geurts, H.M., & Jansen, M. (2012). A retrospective chart study: The pathway to a diagnosis for adults referred for ASD assessment. *Autism*, *16*, 299-305.
- Gezondheidsraad. (2009). *Autismespectrumstoornissen: Een leven lang anders*. Den Haag: Gezondheidsraad.
- Grafodatskaya, D., Chung, B., Szatmari, P., & Weksberg, R. (2010). Autism spectrum disorders and epigenetics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*, 794-809.
- Happé, F.G. (1994). Annotation: Current psychological theories of autism: The 'Theory of Mind' account and rival theories. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *35*, 215-229.
- Happé, E., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders [Review]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*, 5-25.
- Happé, E., Ronald, A., & Plomin, R. (2006). Time to give up on a single explanation for autism [Review]. *Nature Neuroscience*, *9*, 1218-1220.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., e.a. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, *9*, 35.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, *2*, 217-250.
- Kraijer, D., & Kraijer, D.W. (2004). *Handboek autismespectrumstoornissen en verstandelijke beperking*. Amsterdam: Pearson Assessment and Information.
- Maurer, R.G., & Damasio, A.R. (1982). Childhood autism from the point of view of behavioral neurology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *12*, 195-205.
- NICE (2009). *The guidelines manual*.
- NVA. (2008). *Een plek om te leven: Een onderzoek naar de levenssituatie van mensen met autisme*. Bilthoven: Nederlandse Vereniging voor Autisme.
- Nylander, L., & Gillberg, C. (2001). Screening for autism spectrum disorders in adult psychiatric out-patients: A preliminary report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *103*, 428-434.
- Pellicano, E. (2007). Links between theory of mind and executive function in young children with autism: Clues to developmental primacy. *Developmental Psychology*, *43*, 974-990.

- Pellicano, E. (2010). Individual differences in executive function and central coherence predict developmental changes in theory of mind in autism. *Developmental Psychology*, *46*, 530-544.
- Pennington, B.F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology [Review]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*, 51-87.
- Ronald, A., & Hoekstra, R.A. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *156*, 255-274.
- Rosenberg, R.E., Law, J.K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W.E., & Law, P.A. (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *163*, 907-914.
- Rutter, M.L. (2011). Progress in understanding autism: 2007-2010. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 395-404.
- Shattuck, P.T. (2006). Diagnostic substitution and changing autism prevalence. *Pediatrics*, *117*, 1438-1439.
- Sizoo, B., Brink, W.van den, Koeter, M., Gorissen van Eenige, M., Wijngaarden-Cremers, P. van, & Gaag, R.J. van der. (2010). Treatment seeking adults with autism or ADHD and co-morbid substance use disorder: Prevalence, risk factors and functional disability. *Drug and Alcohol Dependence*, *107*, 44-50.
- Taniai, H., Nishiyama, T., Miyachi, T., Imaeda, M., & Sumi, S. (2008). Genetic influences on the broad spectrum of autism: Study of proband-ascertained twins. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *147B*, 844-849.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *9*, 11-29.

Hoofdstuk 3

Case identification, classificatie en diagnostiek

1 Inleiding

1.1 De autismespectrumstoornis als ontwikkelingsstoornis

Bij een ontwikkelingsstoornis is er per definitie sprake van een predispositie, in dit geval voor een autismespectrumstoornis (ASS), die al voor de geboorte aanwezig is. De manier en het moment waarop een ASS tot uiting komt, hangt af van de wijze waarop genetische aanleg interacteert met de omgevingsfactoren. Hoe deze interactie verloopt is nog onduidelijk, maar er zijn wel indicaties dat veel stress ervoor kan zorgen dat de symptomen die passen bij een ASS, meer op de voorgrond treden.

De wisselwerking met de omgeving draagt bij aan het gevarieerde beeld van een ASS. Zoals in hoofdstuk 2 (paragraaf 5) vermeld, verschilt een ASS niet alleen tussen individuen, maar ook over een tijdsperiode (variërend van jaren tot dagen) binnen één individu. Dit heeft direct invloed op de herkenning en diagnostiek van autismespectrumstoornissen, omdat er veel variatie is in de signalen en symptomen. Wat voor de één in de jeugd een belangrijk symptoom van zijn ASS was, is voor de ander helemaal niet aan de orde, en voor diezelfde persoon tien jaar later misschien ook niet meer. Het helpt voor een goed begrip, om symptomen van autismespectrumstoornissen te zien als consequenties van een of meerdere onderliggende neurobiologische oorzaken waarvan wij vooralsnog nog te weinig weten (zie hoofdstuk 2, paragraaf 3). Als de omgeving verandert, kan een deel van de symptomen veranderen, zonder dat de onderliggende basis van een ASS verandert.

1.2 Het diagnostische proces

Het doel van de diagnostiek¹ is niet alleen een juiste classificatie, maar ook een verklaringsmodel. Een goed gemotiveerd verklaringsmodel voor de klachten is gebaseerd op een evaluatie van cognitieve, sociale, communicatieve en compenserende vaardigheden vanuit een ontwikkelingsperspectief. Dit alles wordt de diagnose genoemd (Klin, 2005).

De classificatie berust op de criteria zoals omschreven in de DSM-IV (of de ICD-10). In de DSM-IV wordt tot ASS gerekend: de autistische stoornis, de stoornis van Asperger en de pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anders-

zins omschreven (PDD-NOS). In 2013 wordt de DSM-5 verwacht, waarin deze onderverdeling komt te vervallen. Het diagnostische proces zoals dat nu in de diverse centra plaatsvindt, kenmerkt zich door een aantal stadia. Voorafgaand aan de aanmelding voor diagnostiek worden ergens signalen en symptomen opgemerkt die doen denken aan een ASS. Na deze eerste herkenning wordt het vermoeden onderbouwd in een fase die met een Engelse term *case identification* wordt aangeduid.

Case identification moet niet verward worden met screening. Case identification is het bevestigen van een vermoeden van een aandoening op grond van aanwijzingen; screening is het opsporen van aandoeningen in een populatie waarin nog geen aanwijzingen bestaan voor de aandoening. In het geval van ASS zou screening onwenselijk kunnen zijn omdat het tot ongewenste etikettering zou kunnen leiden.

Na de case identification wordt – met toestemming van de betrokkene – uit diverse bronnen informatie opgevraagd en volgt een eerste evaluatie (bijvoorbeeld in een multidisciplinair overleg: MDO). In het diagnostische proces wordt nadrukkelijk niet alleen gezocht naar kenmerken die passen bij een ASS, maar ook naar alternatieve verklaringen voor de klachten (differentiële diagnostiek) of klachten die wijzen op andere psychiatrische problematiek die tegelijk met een ASS voorkomt (comorbiditeit). Als na de fase van case identification de aanwezigheid van een ASS als mogelijke hypothese waarschijnlijk is, volgt het specialistische onderzoek, dat de volgende fases kent.

- De algemene anamnese: beschrijving van de problematiek vanuit het perspectief van de patiënt, met brede aandacht voor andere psychopathologie.
- De speciële anamnese: van de kenmerken van autismespectrumstoornissen.
- Heteroanamnese: beschrijving van de problematiek vanuit het perspectief van de partner, de ouder, of een andere betrokkene die de patiënt goed kent.
- Ontwikkelingsanamnese: reconstructie van de ontwikkelingslijn met zo betrouwbaar mogelijke informatie van personen die de patiënt als kind goed hebben gekend.
- Gedragsobservaties door de onderzoeker, met extra aandacht voor de ASS-kenmerken (bijvoorbeeld wijze van communiceren, woordgebruik, wederkerigheid in sociale interactie, schakelvaardigheid, verbeelding, fantasie-realiteitonderscheid, stereotiep gedrag, motoriek en hypersensitiviteit).
- Beschikbare informatie voorgeschiedenis: integreren van informatie uit diverse bronnen (bijvoorbeeld psychologische onderzoeken, schoolrapporten, fotoboeken).

- Psychiatrisch onderzoek in engere zin (*status praesens*).
- Op indicatie somatische screening en onderzoek.

In de *Richtlijn psychiatrisch onderzoek bij volwassenen* van de NVvP (2004) wordt deze werkwijze aangeduid als het 'psychiatrisch onderzoek', waar-
onder wordt verstaan:

'de consistente, systematische en consequente evaluatie van de oorzaken, de symptomen, het beloop en de gevolgen van een mogelijke psychiatrische stoornis bij een individuele patiënt, om te komen tot een hierop gericht behandelvoorstel en om eventuele andere door de patiënt of verwijzer gestelde vragen te kunnen beantwoorden' (NVvP, 2004)

Hierna wordt in een multidisciplinair overleg (MDO) weer de balans opgemaakt en wordt eventueel aanvullend onderzoek geïndiceerd. Het doel van aanvullend onderzoek is om, op indicatie, de diagnostiek verder te onderbouwen. Dit kan een psychologisch onderzoek zijn (intelligentieonderzoek, neuropsychologisch onderzoek, of persoonlijkheidsonderzoek), een contextueel onderzoek, huisbezoek, of het opstellen van een zintuigprofiel. Het kan ook een analyse zijn van de zorgbehoeften op de verschillende leefgebieden. Op indicatie wordt gericht biomedisch of klinisch laboratoriumonderzoek verricht (hematologie, klinische chemie, allergologisch, medicatiespiegels, toxicologie, karyotypering, genotypering), of beeldvormend onderzoek (eeg, ecg, CT, MRI, fMRI). Hierna vindt weer een MDO plaats voor een eindconclusie. De diagnostische onderzoeksfase mondt uit in een behandeladvies voor de patiënt, in begrijpelijke termen waarbij de oorspronkelijke hulpvraag wordt beantwoord. Het verslag dient als basis voor een behandeladvies, waarin aandacht wordt geschonken aan de knelpunten en sterke punten die in het onderzoeksverslag zijn beschreven.

Comorbiditeit en differentiële diagnostiek

De DSM-IV legt beperkingen op voor het classificeren van comorbide stoornissen bij een ASS. In de klinische praktijk wordt echter regelmatig gezien dat autismespectrumstoornissen gepaard gaan met andere psychiatrische problematiek. Het meest voorkomend, maar niet altijd onderkend, zijn angst- en stemmingsstoornissen. Verder kunnen persoonlijkheidsstoornissen, psychosen, verslaving, en de obsessieve-compulsieve en bipolaire stoornis samengaan met een ASS (Lugnegård e.a., 2011). Naar de prevalentie van comorbide stoornissen bij volwassenen met een ASS is nog nauwelijks onderzoek verricht, zodat geen stellige uitspraken mogelijk zijn (Hofvander e.a., 2009; Kan e.a., 2008).

Op basis van onderzoeken die grotendeels bij kinderen hebben plaatsgevonden, kan men ervan uitgaan dat mentale retardatie, epilepsie, ADHD, angst- en stemmingsstoornissen zeer vaak (bij meer dan 50%) voorkomen bij mensen met een ASS (Matilla, 2010), gevolgd door het gilles de la

tourettesyndroom, tubereuze sclerose, het fragiele-X-syndroom (2-20%), de obsessieve-compulsieve stoornis, eetstoornis, en de psychotische stoornissen (Gillberg & Billstedt, 2000; Ghaziuddin e.a., 2002). Uit de ledenenquête van de Nederlandse Vereniging voor Autisme (Nederlandse Vereniging voor Autisme, 2008) zien we een soortgelijke uitkomst, aangevuld met het voorkomen van een motorische handicap (11%) en allergie (10%). Bij comorbiditeit is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen classificatie (waarbij aan een aantal regels moet worden voldaan) versus een beschrijvende diagnose (waarbij het beeld zo goed mogelijk wordt beschreven). Het is soms lastig te bepalen of een andere psychiatrische aandoening tegelijkertijd optreedt met een ASS (comorbiditeit), of aanwezig is in plaats van een ASS (differentiële diagnostiek) (zie ook Geurts e.a., 2010; Kan e.a., 2008).

Bijkomende kenmerken

Naast symptomen die tot de triade behoren (sociale interactie; communicatie en verbeelding; stereotiep gedrag en beperkte interesses: APA; 1994; 2000; Wing & Gould, 1979) zijn er bijkomende kenmerken van autismespectrumstoornissen, die niet tot de classificatiecriteria behoren. Motorische, zintuiglijke en darmproblemen (Fombonne & Chakrabarti, 2001) komen relatief vaak voor bij mensen met een ASS, maar mogelijk ook allergieën. Ook lijkt er vaker sprake te zijn van hypersensitiviteit, waarbij mensen met een ASS zintuiglijke indrukken intenser of juist minder intens ervaren.² Verondersteld wordt dat de hersenen van mensen met een ASS informatie op een andere manier verwerken dan mensen zonder een ASS, waarbij het onderscheid naar contextuele relevantie grotendeels verdwijnt. Hierdoor lijkt 'alles even intens binnen te komen'.

Zorgbehoeften

Een van de onderdelen van de diagnostiek (McFarland & McFarlane, 1993) is het in kaart brengen van de zorgbehoefte van de volwassene met een ASS en die van de naastbetrokkenen. Zorgbehoefte wordt gedefinieerd als een levensgebied waarbinnen een probleem bestaat en waarin behoefte is aan specifieke hulp. Bij mensen met een ASS kunnen er zorgbehoeften zijn op verschillende levensgebieden die niet meteen zichtbaar zijn. Iemand met een ASS en een universitaire graad kan bijvoorbeeld moeite hebben met zelfzorg op persoonlijk gebied en op huishoudelijk gebied. Om deze zorgbehoeften goed in beeld te brengen, is het belangrijk om op een systematische wijze de mogelijke levensgebieden te analyseren. Het doorvragen naar concrete voorbeelden ondersteunt deze analyse. De volgende gebieden worden geanalyseerd: huisvesting, voeding, huishouden, dagbesteding, onderwijs, werk, administratie en financiën, sociale contacten,

intieme relaties, seksualiteit, veiligheid, zelfzorg en levensvragen. Deze levensgebieden kunnen worden geanalyseerd in gesprek met de volwassene met een ASS en zijn direct betrokkenen en zo mogelijk met behulp van thuisobservaties. Hierbij kan een visuele presentatie van de dagelijkse routine of een weekoverzicht nuttig zijn. Vervolgens kan er behandeling op maat worden ingezet, variërend van ambulante tot klinische zorg. (Zie voor mogelijke interventies ook hoofdstuk 4 en 5.)

1.3 Disciplines

Er bestaat bij het zorgvuldig verrichten van diagnostiek een voortdurend spanningsveld tussen de financiële mogelijkheden van een instelling en de inhoudelijke noodzaak voor optimale multidisciplinaire deskundigheid. Bij het diagnostische proces in engere zin zijn BIG-geregistreerde psychiaters, psychologen, pedagogen en verpleegkundig specialisten betrokken (artikel 14 Wet BIG). In bredere zin wordt de informatie van ouders, partners, werkgevers, docenten, andere begeleiders en paramedici zo veel mogelijk betrokken bij het diagnostische proces. Dit is nodig, maar het maakt de diagnostiek wel tot een tijdrovend proces (Gezondheidsraad, 2009). Om een classificatie en een diagnose te kunnen stellen, is alleen het beeld zoals dat wordt verkregen in de spreekkamer onvoldoende. Ongeacht de discipline geldt dat de classificatie en de diagnose alleen gesteld kunnen worden als iemand bevoegd en bekwaam is.

1.4 Stand van zaken 2011

De huidige situatie wat betreft de diagnostiek van autismespectrumstoornissen bij volwassenen is dat autismespectrumstoornissen in deze leeftijdsgroep (en bij ouderen) het laatste decennium toenemend worden onderkend. Door toenemende media-aandacht wordt de stoornis bekender bij het publiek. Dit leidt tot een vraag naar diagnostiek, onder meer van ouders die ASS-kenmerken bij zichzelf of hun partner herkennen nadat dit bij een van hun kinderen is vastgesteld, en van mensen die zichzelf herkennen in de mediaberichten. Er worden ook steeds meer verzoeken om diagnostiek gezien bij echtparen die kampen met langdurige relatieproblematiek. Dikwijls vertelt iemand dat hij of zij het gedrag van zijn of haar partner herkent in beschrijvingen van autismespectrumstoornissen. Een andere categorie omvat volwassenen die na een (soms schijnbaar klein) incident ernstig beperkt raken in het functioneren en langdurig buiten het arbeidsproces komen te staan, of door een delict in aanraking zijn gekomen met het forensische circuit. Bij nader onderzoek blijkt dan vaak dat – als er inderdaad sprake is van een ASS – deze mensen zich staande hebben weten te houden dankzij een buitenproportionele inspanning van henzelf of van hun omgeving, veelal zonder dit zelf te beseffen.

Verder doet zich de situatie voor dat een classificatie en een diagnose ASS gesteld in de jeugd om financieel-administratieve redenen op volwassen leeftijd geactualiseerd moet worden, of omdat er vanuit de lopende zorg een reden is voor (proces)diagnostiek.

Een aparte groep betreft zorgmijders, veelal adolescenten die stagneren in hun ontwikkeling maar niet gemakkelijk te motiveren zijn om een diagnostisch onderzoek te ondergaan en niet altijd goed zicht hebben op hun eigen beperkingen. Een minderheid van de aanmeldingen voor diagnostiek betreft de wens om uit curiositeit te weten of er sprake is van een ASS zonder dat er van evident disfunctioneren sprake is.

Er wordt dus een toenemend beroep gedaan op de geestelijke gezondheidszorg om aan te tonen of uit te sluiten of er bij iemand sprake is van een ASS. Momenteel ontbreekt bij veel professionals de hiervoor noodzakelijke deskundigheid. Om lange wachtlijsten voor diagnostiek te kunnen beperken, is er grote behoefte aan instrumenten en andere hulpmiddelen om in een vroeg stadium een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de waarschijnlijkheid van een ASS.

1.5 Speciale aandachtsgroepen

Autisme bij normaal en/of hoogbegaafde volwassenen is nog betrekkelijk onbekend, en onderzoek hiernaar is nog in volle gang. Zo is er ook nog weinig bekend over autisme bij vrouwen, bij ouderen, bij culturele minderheidsgroepen en bij mensen met een verstandelijke beperking.³ Op basis van enkele wetenschappelijke onderzoeken (Begeer e.a., 2009; Gould & Ashton-Smith, 2011; Holtmann e.a., 2007; Mandell e.a., 2002; Wallis & Pinto-Martin, 2008) en klinische ervaring vermoedt men dat ASS bij een deel van deze, en mogelijk andere subgroepen moeilijker te herkennen is. Bij vrouwen wordt een ASS in ieder geval minder vaak vastgesteld (Lai e.a., 2011). Zo wordt eveneens verondersteld dat het moeilijker is om een ASS te herkennen bij mensen uit culturele minderheidsgroepen, althans dat het moeilijker is om transcultureel een ASS te herkennen (Begeer e.a., 2009). Uit diverse onderzoeken is gebleken dat de prevalentie van autismespectrumstoornissen bij kinderen in verschillende continenten vergelijkbaar is, hoewel de data zeer beperkt zijn (Lord, 2011). Er zijn nog minder gegevens over de prevalentie van autismespectrumstoornissen bij volwassenen uit culturele minderheidsgroepen.

Ongeveer de helft van de mensen met een ASS heeft een verstandelijke beperking (Gezondheidsraad, 2009). Het vergt kennis van verstandelijke beperkingen om te kunnen bepalen of symptomen toegeschreven moeten worden aan een ASS hetzij aan de verstandelijke beperking (Kraijer, 2004). Bij de bestudering van de literatuur is ook aandacht besteed aan transsexualiteit, omdat uit een recent onderzoek naar voren kwam dat de preva-

lentie hiervan hoger is bij kinderen en adolescenten met een ASS (De Vries e.a., 2010; zie Jones e.a., 2012 voor een onderzoek bij volwassenen).

2 Case identification

2.1 Uitgangsvragen

Voor het onderwerp case identification is gezocht naar literatuur over de volgende uitgangsvragen.

- (Uitgangsvraag **CQ-A1**.) Welke signalen en symptomen helpen professionals die met volwassenen en/of hun begeleiders in de gezondheidszorg, het onderwijs en de sociale sector werken, bij de overweging of er sprake kan zijn van een ASS? Hieronder worden tevens de signalen en symptomen verstaan die aanleiding zijn tot verwijzing voor specialistisch onderzoek.
- (Uitgangsvraag **CQ-A2**.) Wat zijn de meest effectieve methoden en instrumenten voor case identification van een ASS bij volwassenen?

2.2 Signalen en symptomen (uitgangsvraag CQ-A1)

Aan de vraag naar diagnostiek gaat het vermoeden vooraf dat er mogelijk sprake is van een ASS. Dit vermoeden komt tot stand in de fase die case identification wordt genoemd. Deze fase bestaat enerzijds uit het initiële herkennen van signalen en symptomen en anderzijds uit het verder onderbouwen van dat vermoeden. Het herkennen van signalen en symptomen gebeurt meestal door professionals of leken buiten de ggz: bij de huisarts, de bedrijfsarts of de verzekeringsarts, of elders in de eerste lijn, maar ook op school, op het werk of thuis. Kenmerkend is dat er in deze fase geen specialistische kennis aanwezig is over autismespectrumstoornissen, maar er wel een behoefte is om na te gaan of de signalen en symptomen passen bij een ASS. Dit heeft aanleiding gegeven tot de eerste uitgangsvraag (CQ-A1). Dit kan helpen bij de beslissing of iemand al dan niet verwezen moet worden voor nader onderzoek.

2.3 Case identification (uitgangsvraag CQ-A2)

De tweede uitgangsvraag (CQ-A2) heeft betrekking op het onderzoeken of een eerste vermoeden van een ASS inderdaad voldoende onderbouwd is om specialistische diagnostiek in te zetten. Dit is nodig omdat het diagnostische proces van een ASS bij volwassenen niet alleen belastend is voor degene die het onderzoek ondergaat, maar ook arbeidsintensief en kostbaar is voor de instelling die het onderzoek verricht. In deze case identification-fase wordt na verwijzing een inschatting gemaakt van de hoeveelheid en ernst van de ASS-kenmerken. Daarvoor worden instrumenten gebruikt die

de symptomen op een dimensionale schaal kunnen plaatsnemen. Naarmate de score op de schaal hoger is, wordt een ASS waarschijnlijker.

2.4 Huidige praktijk case identification

Mede door de toegenomen aandacht in de media voor autismespectrumstoornissen en de toegenomen vraag naar diagnostiek is er een grote verscheidenheid aan lijsten met symptomen ontstaan. Geen van deze lijsten zijn gevalideerd, en ondeskundig gebruik kan voor veel ongerustheid zorgen en resulteren in onterechte aanmeldingen voor nadere diagnostiek of juist in het achterwege blijven van aanmeldingen.

Het fenotype waar we in de fase van case identification mee te maken hebben, is heel divers. De instrumenten die nu gangbaar zijn, richten zich op veelvoorkomende symptomen, maar niet alle symptomen. Bovendien kunnen mensen die aangemeld worden voor diagnostiek, verschillende redenen hebben om te verzoeken een diagnose te stellen dan wel uit te sluiten. Sommige instrumenten zijn vrij beschikbaar op het internet. Daardoor komt het helaas soms voor dat het instrument geen betrouwbaar resultaat geeft omdat de betrokkene de uitslag wil beïnvloeden.

2.5 Klinisch reviewprotocol signalen en symptomen

Doel van de review

Het klinische review signalen en symptomen heeft als doel om in kaart te brengen welke signalen en symptomen als aanwijzing kunnen dienen voor een professional om doorverwijzing voor verdere diagnostiek te overwegen, of om zelf nadere diagnostiek uit te voeren naar mogelijk autisme.

Reviewprotocol signalen en symptomen

Tabel 3.1 geeft een samenvatting van het protocol voor deze review, met uitsluitend de klinische uitgangsvraag (*review question*), de informatie over doorzochte databanken, en de selectiecriteria. (Verdere informatie over de zoekstrategie staat in bijlage 6.)

Tabel 3.1 Reviewprotocol signalen en symptomen voor verdere diagnostiek

<i>Component</i>	<i>Description</i>
Review question(s)	– (CQ-A1) What signals and symptoms should prompt any professional who comes into contact with an adult with possible autism to consider referral for further assessment?
Objectives	– To identify the signs and symptoms that would prompt referral for further diagnostic assessment. – To suggest how recognition of autism can be improved.
Population	– Adults and adolescents aged 18 years and older with suspected autism across the range of diagnostic groups (including atypical autism, Asperger's syndrome and pervasive developmental disorder). – Consideration should be given to the specific needs of: <ul style="list-style-type: none"> • people with coexisting conditions; • women; • older people; • people from black and minority ethnic groups; • transgender people.
Comparison	Individuals with or without diagnosed autism.
Critical outcomes	Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the curve.
Electronic databases	AMED; Australian Education Index; BIOSIS previews; British Education Index; CDSR; CINAHL; DARE; Embase; ERIC; Medline; PsycINFO; Sociological Abstracts.
Date searched	Generic, RCT, QE, OS. Inception of database up to 09/09/2011. Generic, systematic reviews 1995 up to 09/09/2011.
Study design	Cross-sectional, systematic reviews.

Samenvatting van het klinische reviewprotocol voor de beoordeling van signalen en symptomen die als aanwijzing moeten dienen voor verdere diagnostiek

BIOSIS: BioSciences Information Service of Biological Abstracts; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Cochrane Library); ERIC: Education Resources Information Center; OS: observational study; QE: quasi-experimental; RCT: randomised controlled trial

Methodologische aanpak

Het technische team voerde een systematische review uit van de literatuur (zowel primaire onderzoeken als systematische reviews en gepubliceerde richtlijnen) die signalen en symptomen evalueert, en andere factoren zoals persoonlijke geschiedenis die als aanwijzing kunnen dienen voor een vermoeden van de mogelijke aanwezigheid van een ASS. De richtlijnwerkgroep heeft als doel om de sensitiviteit en specificiteit van deze signalen en symptomen kritisch te evalueren in vergelijking met een DSM-IV-classificatie (APA, 1994) of een ICD-10-classificatie (WHO, 1992).

2.6 Wetenschappelijke onderbouwing signalen en symptomen*Selectie van onderzoeken*

Bij het literatuuronderzoek vonden wij in totaal 9.522 artikelen. Door middel van het doornemen van titels en samenvattingen werden 99 potentieel relevante onderzoeken opgespoord die herkenning van signalen en symptomen en case identification van autismespectrumstoornissen onderzochten. Echter, geen van deze onderzoeken voldeed aan de inclusiecriteria zoals aangegeven in tabel 3.1. De richtlijnwerkgroep gebruikte daarom DSM-IV- en ICD-10-criteria voor autisme in combinatie met klinische expertise van epidemiologie, etiologie en de presentatie van autismespectrumstoornissen voor het vaststellen van signalen en symptomen die kunnen dienen als aanwijzing voor professionals om door te verwijzen naar verdere diagnostiek, of om deze zelf uit te voeren. Hier volgt een samenvatting van deze argumentatie (paragraaf 4.2).

Wetenschappelijke bewijs

Bij gebrek aan bewijs van goede kwaliteit over signalen en symptomen die aanleiding kunnen zijn voor nadere diagnostiek of onderzoek, heeft de richtlijnwerkgroep gebruikgemaakt van bestaande diagnostische systemen en ervaringskennis van de werkgroep. Bij de evaluatie van de diagnostische systemen en weging van de verschillende expertvisies kwam de richtlijnwerkgroep tot overeenstemming dat signalen en symptomen herkenbaar moeten zijn binnen een bereik van verschillende zorgsettings en voor hulpverleners met gevarieerde kennis en ervaring van autismespectrumstoornissen. In een gezondheidszorgsetting kan het gaan om een eerstelijnsprofessional zoals een huisarts, een verpleegkundige, een eerstelijns-ggz-professional met weinig ervaring in het werken met volwassenen met een ASS, of een arts of verpleegkundige in een instelling voor acute somatische gezondheidszorg. Ook professionals werkzaam in de sociale zorg of woonvoorzieningen die ondersteuning bieden aan mensen met diverse

psychische problemen, hebben mogelijk een zeer beperkte kennis van autisme. Ook deze professionals moeten signalen en symptomen van een ASS kunnen herkennen.

In paragraaf 4 staat een aantal signalen en symptomen die kunnen wijzen op een ASS, die dus aanleiding kunnen vormen om iemand door te verwijzen voor nadere diagnostiek naar een ASS door een specialistisch team. Paragraaf 4 heeft nadrukkelijk geen diagnostische functie en is niet wetenschappelijk onderzocht, maar dient louter ter ondersteuning van de verwijzer in het onderbouwen van de verwijzing.

2.7 Klinisch reviewprotocol instrumenten case identification

Methodologische aanpak: criteria

De richtlijnwerkgroep gebruikte de volgende criteria bij de beoordeling van case identification-instrumenten voor mogelijke inclusie in deze review:

- primaire doel van de review;
- klinisch nut;
- kenmerken en administratieve eigenschappen van het instrument;
- populatie;
- psychometrische gegevens.

Primaire doel van de review

Dit inclusiecriteria houdt in dat het primaire doel van de review moet zijn het opsporen van volwassenen met een mogelijke ASS, niet het stellen van de formele classificatie of diagnose of de beoordeling van een bepaald domein.

Klinisch nut

Dit inclusiecriteria houdt in dat gebruik van het instrument haalbaar en uitvoerbaar is in de dagelijkse klinische zorg. Het instrument kan ook bijdragen tot herkenning van de noodzaak van nadere diagnostiek, en kan daarmee nuttig zijn voor de zorgplanning.

Kenmerken en administratieve eigenschappen van het instrument

Dit inclusiecriteria houdt in dat het instrument moet beschikken over goed gevalideerde afkapwaarden (*cutoff scores*) voor de patiëntenpopulatie in kwestie. Daarnaast is geëvalueerd hoeveel tijd, afhankelijk van de vaardigheden van de professional en de setting, nodig is om de instrumenten toe te passen en te scoren, in combinatie met de aard van de training (indien van toepassing) die nodig is voor het toepassen of scoren van het instrument. Een instrument voor case identification moet namelijk in

korte tijd af te nemen zijn, gemakkelijk toe te passen en te scoren, en moet zonder uitgebreide en gespecialiseerde training te interpreteren zijn. Niet-experts in verschillende typen zorginstellingen (bijvoorbeeld eerstelijnszorg en algemene medische diensten) moeten in staat zijn om het instrument met relatief gemak in te vullen. Ook de kosten van het instrument en auteursrechtelijke kwesties zijn gewogen.

Populatie

Een ander criterium voor inclusie van case identification-instrumenten is dat de betreffende populatie het bereik van deze richtlijn weerspiegelt (zie tabel 3.2 in paragraaf 5.3). Het instrument moet zijn gevalideerd in een populatie ouder dan 17 jaar. Instrumenten die zijn ontworpen voor kinderen en adolescenten maar afdoende zijn gevalideerd in een volwassen steekproef, zijn meegenomen. Echter, onderzoeken met een populatie van kinderen en adolescenten (of met een gemengde populatie en een gemiddelde leeftijd van minder dan 18 jaar) zijn uitgesloten.

Psychometrische gegevens

Dit inclusiecriterium houdt in dat het instrument gevalideerd moet zijn in vergelijking met een gouden standaard (gedefinieerd als een klinische diagnose vastgesteld op basis van het classificatiesysteem, zoals de DSM-IV of de ICD-10) en er bewijs beschikbaar moet zijn over de sensitiviteit en specificiteit. Gerapporteerde bevindingen over sensitiviteit, specificiteit, de *area under the curve* (AUC), positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde zijn meegewogen. Het instrument moet van toepassing zijn op de Nederlandse bevolking, bijvoorbeeld doordat het gevalideerd is in een Nederlandse populatie, of een populatie die vergelijkbaar is met de Nederlandse demografie. Ook de betrouwbaarheid en validiteit van het instrument moeten zijn vastgesteld (hoewel dit niet is geëvalueerd in het kader van deze review).

Tabel 3.2 Reviewprotocol instrumenten voor case identification

<i>Component</i>	<i>Description</i>
Review question(s)	– (CQ-A2) What are the most effective methods/tools for case identification in autism in adults?
Sub-question	– (CQ-A2a) What amendments, if any, need to be made to the agreed methods for case identification to take into account individual variation (for example, gender, age, intellectual abilities, including cognitive strengths as well as difficulties, communication problems, developmental disorders, coexisting mental health problems, physical health problems including hyper/hyposensitivities, motor impairments, and visual and hearing impairments)?
Objectives	– To identify and evaluate case identification tools used in the recognition of autism. – To suggest how recognition of autism can be improved.
Population	– Adults and adolescents aged 18 years and older with suspected autism across the range of diagnostic groups (including atypical autism, Asperger’s syndrome and pervasive developmental disorder). · Consideration should be given to the specific needs of: <ul style="list-style-type: none"> • people with coexisting conditions; • women; • older people; • people from black and minority ethnic groups; • transgender people.
Index test	Case identification instruments.
Comparison	DSM or ICD diagnosis of autism.
Critical outcomes	Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the curve.
Electronic databases	AMED, Australian Education Index, BIOSIS previews, British Education Index, CDSR, CINAHL, DARE, Embase, ERIC, Medline, PsycINFO, Sociological Abstracts.
Date searched	Generic, RCT, QE, OS. Inception of database up to 09/09/2011. Generic, systematic reviews. 1995 up to 09/09/2011.
Study design	Cross-sectional.

Samenvatting van het klinische reviewprotocol voor de review over instrumenten voor case identification

AMED: Allied and Complementary Medicine Database; BIOSIS: BioSciences Information Service of Biological Abstracts; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Cochrane Library); DSM: Diagnostic and Statistical Manual; ERIC: Education Resources Information Center; OS: observational study; ICD: International Classification of Diseases; RCT: randomised controlled trial; QE: quasi-experimental; OS: observational study

Doel van de review

Deze review heeft als doel om vast te stellen wat de meest geschikte instrumenten en hulpmiddelen zijn voor case identification van volwassenen met een ASS. Instrumenten voor screening heeft richtlijnwerkgroep dus niet beoordeeld, aangezien dit onderwerp buiten het bereik van deze richtlijn valt. In de richtlijn voor kinderen³ met een ASS wordt wel aandacht besteed aan de screening op autismespectrumstoornissen.

Reviewprotocol instrumenten voor case identification

Tabel 3.2 geeft een samenvatting van het reviewprotocol, met uitsluitend de klinische uitgangsvraag, de informatie over doorzochte databases, en de selectiecriteria die voor dit deel van de richtlijn zijn gebruikt. (Verdere informatie over de zoekstrategie staat in bijlage 6.)

2.8 Wetenschappelijke onderbouwing instrumenten case identification

Selectie van onderzoeken

De literatuur-search naar observationele onderzoeken leverde 9.522 artikelen op. Op basis van titels en/of abstracts werden in eerste instantie 561 onderzoeken geselecteerd, waarvan na een eerste inhoudelijke screening 93 potentieel relevante onderzoeken overbleven. Daarnaast werden 6 onderzoeken gevonden door middel van handmatige searches binnen relevante onderzoeken, wat resulteerde in 99 artikelen in totaal. Bij nadere inspectie van de inhoud van de artikelen, op basis van de selectiecriteria beschreven in hoofdstuk 1, paragraaf 6, bleek dat een aantal van deze onderzoeken niet voldeed aan de criteria. De redenen voor exclusie waren: het onderzoek evalueerde kinderen en jeugdigen (81); het artikel viel om een andere reden buiten het bereik van deze richtlijn of was niet relevant voor deze richtlijn (1); het artikel bevatte geen data over sensitiviteit en specificiteit die bruikbaar waren voor meta-analyses (1); of het artikel bevatte een narratieve review over case identification (5).

Deze selectie resulteerde in elf gepubliceerde onderzoeken die voldeden aan de selectiecriteria voor deze review: Baron-Cohen e.a., 2001; Berument e.a., 1999; Ferriter e.a., 2001; Garfin e.a., 1988; Kraijer & de Bildt, 2005; Kurita e.a., 2005; Mesibov e.a., 1989; Nylander & Gillberg, 2001; Volkmar e.a., 1988; Wakabayashi e.a., 2006; Woodbury-Smith e.a., 2005. Eén ongepubliceerd onderzoek dat was verkregen van de auteur, werd toegevoegd aan de review, waardoor het totale aantal op twaalf geïncludeerde onderzoeken kwam. Naar aanleiding van verdere beoordeling van de twaalf onderzoeken werden 4 onderzoeken geëxcludeerd vanwege een gebrek aan

beschikbare data (Ferriter e.a., 2001; Garfin e.a., 1988; Mesibov e.a., 1989; Nylander & Gillberg, 2001).

Van de acht geïncludeerde onderzoeken in de review (N = 5.603), betroffen er vier een cohort van volwassenen met een ASS met een gemiddelde tot bovengemiddelde intelligentie of het syndroom van Asperger (Allison e.a., 2012; Baron-Cohen e.a., 2001; Kurita e.a., 2005; Wakabayashi e.a., 2006). Drie onderzoeken betroffen een gemengde populatie met autis-mespectrumstoornissen, met daarin bijvoorbeeld autisme, het syndroom van Asperger en PPD-NOS (Berument e.a., 1999; Kraijer & De Bildt, 2005; Woodbury-Smith e.a., 2005). Drie onderzoeken betroffen populaties met een verstandelijke beperking en een ASS (Berument, 1999; Kraijer & De Bildt, 2005; Volkmar e.a., 1988). Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden op www.ggzrichtlijnen.nl.

Instrumenten voor case identification geïncludeerd in de review

De volgende instrumenten voldoen aan de inclusiecriteria en zijn geïncludeerd in de review:

- Autism-spectrum Quotient (AQ: Baron-Cohen e.a., 2001);
- Autism Screening Questionnaire (ASQ), nu bekend als Social Communication Questionnaire (SCQ: Rutter e.a., 2003);
- Autism Behavior Checklist (ABC: Krug e.a., 1979; 1980);
- Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons Scale (PDD-MRS: Kraijer, 1997a; 1997b).

Wetenschappelijk bewijs

Reviewmanager 5 is gebruikt om data over diagnostische accuratesse uit elk onderzoek samen te vatten, waarbij gebruikgemaakt is van forest plots en samenvattende ROC-plots (ROC: *receiver operating characteristic*).

Wanneer meer dan twee onderzoeken geschikte data rapporteerden, werd een bivariate diagnostische-accuratessemeta-analyse gebruikt om gepoolde schattingen te verkrijgen van sensitiviteit, specificiteit, betrouwbaarheidsratio's en diagnostische odds ratio's. Om de beschikbare data zo groot mogelijk te maken, werden voor elke schaal de afkapwaarden (*cutoff scores*) geëxtraheerd die het meest consistent werden vermeld en aanbevolen.

Het enige instrument dat in meer dan één onderzoek is geëvalueerd, was de Autism-spectrum Quotient (AQ) (vijf onderzoeken). Alle andere instrumenten zijn door middel van enkelvoudige onderzoeken geëvalueerd.

Tabel 3.3 en 3.4 geven een samenvatting van het bewijs voor alle instrumenten.

Tabel 3.3 Kenmerken van geïnccludeerde case identification-instrumenten (1)

<i>Instrument</i>	<i>ABC</i>	<i>ASQ/SCQ</i>	<i>AQ-50</i>	<i>AQ-21</i>	<i>AQ-10</i>	<i>PDD-MRS</i>
Disorder evaluated	Autism	Autism	HFA/AS	HFA/AS	HFA/AS	PDD
Level of functioning	Across the spectrum	> 2 years mental age	Normal to high functioning	Normal to high functioning	Normal to high functioning	Mild to profound intellectual disability
Domains Assessed	Sensory, relating, body/object use, language, social and self-help	Reciprocal social interaction, language and communication, repetitive and stereotyped patterns of behaviour, self-injurious behaviour, language functioning	Social skill, attention switching, attention to detail, communication, imagination	Social skill, attention switching, attention to detail, communication, imagination	Social skill, attention switching, attention to detail, communication, imagination	Social interaction with adults, social interaction with peers, language and speech, other behaviours
Number of items, scale, cutoff	57 yes/no items (weighted from 1-4 points each), 54-67: probable autism, > 68: positive case	40 yes/no items; Individuals with language: 0-39, without language: 0-34, one item not included in total score, ≥ 15: positive case	50 items on a Likert scale, 0-50, ≥ 32: positive case	21 items on a Likert scale, 0-50, ≥ 32: positive case	10 items on a Likert scale, 0-50, ≥ 32: positive case	12 items, 0-19, score 0-5: non-PDD, 6-9: doubtful PDD, 10-19: PDD
Completed by	Teacher or parent	Parent or primary caregiver	Self-report, 40/50 items can be parent/carer reported (has been found to be reliable: Baron-Cohen e.a., 2001)	Self-report	Self-report (Allison e.a., 2012)	Practitioner with extensive experience in the field of autism and intellectual disabilities (observation)

Time to administer or score	Estimated 15 minutes	10 minutes, no training required	10 minutes	5 minutes	2 minutes	10-20 minutes to administer and score
Training required/Cost and copyright issues	Free and available online	Not free to use	Free and available online	Free and available online	Free and available online	No training required./ Not free to use.
Notes	The cutoff suggested is 53. Part of the ASIEP	Two versions: 'Lifetime Form' (covers entire developmental history) 'Current Form' (covers the last 3 months)	The cutoff suggested is 26 or 32	The cutoff suggested is 9	The cut off suggested is 6	Observation of current behaviour in last 2-6 months. Observation can be at home, school day-care centre etc.

Kenmerken van case identification-instrumenten geïncludeerd in de review

- ABC: Autism Behavior Checklist; ASJEP: Autism Screening Instrument for Educational Planning; AQ: Autism-spectrum Quotient; AS: Asperger's syndrome;
- ASQ: Autism Screening Questionnaire; HFA: high-functioning autism; PDD: pervasive developmental disorder; PDD-MRS: Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons Scale; ROC: receiver operating characteristic; SCQ: Social Communications Questionnaire

Tabel 3.4 Kenmerken van geïncludeerde case identificatie-instrumenten (2)*

<i>Instrument</i>	<i>Target condition</i>	<i>Cutoff</i>	<i>Included studies</i>	<i>Sensitivity Specificity</i>	<i>LR+ LR-</i>	<i>Diagnostic OR</i>
ABC	Autism	57	1	0,75 0,81	3,95 0,31	12,79
ASQ	Autism	15	1	0,85 0,75	3,40 0,20	17,00
AQ-50 item	HFA; Asperger's syndrome	32/33	3	0,77-0,88 0,74-0,98	2,96-34,48 0,31-0,21	9,53-232,69
AQ-50 item	HFA; Asperger's syndrome	26	2	0,76-0,95 0,52-0,71	1,98-2,62 0,31-0,34	7,75-20,58
AQ-21 item	HFA; Asperger's syndrome	12	1	0,92 0,82	5,11 0,1	52,39
AQ-10 item (Japanese version)	HFA; Asperger's syndrome	7	1	0,76 0,92	9,50 0,26	36,42
AQ-10 item	HFA; Asperger's syndrome	6	1	0,88 0,91	9,78 0,13	74,15
PDD-MRS	PDD with intellectual disability	10	1	0,92 0,92	12,16 0,08	147,81

* When data for an instrument is available from more than one study, a range of test data across the included studies is provided. See forest plots for individual data by study

ABC: Autism Behavior Checklist; ASQ: Autism Screening Questionnaire; AQ: Autism-spectrum Quotient; HFA: high-functioning autism; PDD-MRS: Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons Scale

Figuur 3.1 geeft een forest plot weer. Figuur 3.2 laat een ROC-curve zien. Deze tabellen en figuren bieden een weergave van de sensitiviteit en specificiteit van alle instrumenten. De AQ is het enige instrument dat is geëvalueerd voor verschillende aantallen items en voor verschillende afkappwaarden. Daarom zijn deze data apart geëxtraheerd en weergegeven in een eigen forest plot (zie figuur 3.3) en ROC-curve (zie figuur 3.4).

Figuur 3.1 Forest plot van sensitiviteit en specificiteit voor ASQ, AQ (50- en 10-itemversie), PDD-MRS en ABC

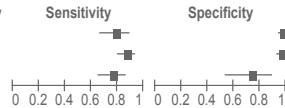
ASQ

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
BERUMENT1999	136	10	24	30	0.85 [0.79, 0.90]	0.75 [0.59, 0.87]



AQ-50 (cut-off 32/33)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
BARONCOHEN2001	46	4	12	170	0.79 [0.67, 0.89]	0.98 [0.94, 0.99]
WAKABAYASHI2005	99	4	14	140	0.88 [0.80, 0.93]	0.97 [0.93, 0.99]
WOODBURYSMITH2005	56	7	17	20	0.77 [0.65, 0.86]	0.74 [0.54, 0.89]



PDD-MRS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
KRAIJER2005	377	62	31	759	0.92 [0.89, 0.95]	0.92 [0.90, 0.94]



AQ-50 (cut-off 26)

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
KURITA2005	19	62	6	153	0.76 [0.55, 0.91]	0.71 [0.65, 0.77]
WOODBURYSMITH2005	69	13	4	14	0.95 [0.87, 0.98]	0.52 [0.32, 0.71]



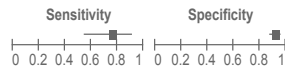
AQ-J-21

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
KURITA2005	23	39	2	176	0.92 [0.74, 0.99]	0.82 [0.76, 0.87]



AQ-J-10

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
KURITA2005	19	17	6	198	0.76 [0.55, 0.91]	0.92 [0.88, 0.95]



ABC

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
VOLKMAR1988	54	9	18	39	0.75 [0.63, 0.84]	0.81 [0.67, 0.91]



AQ-10

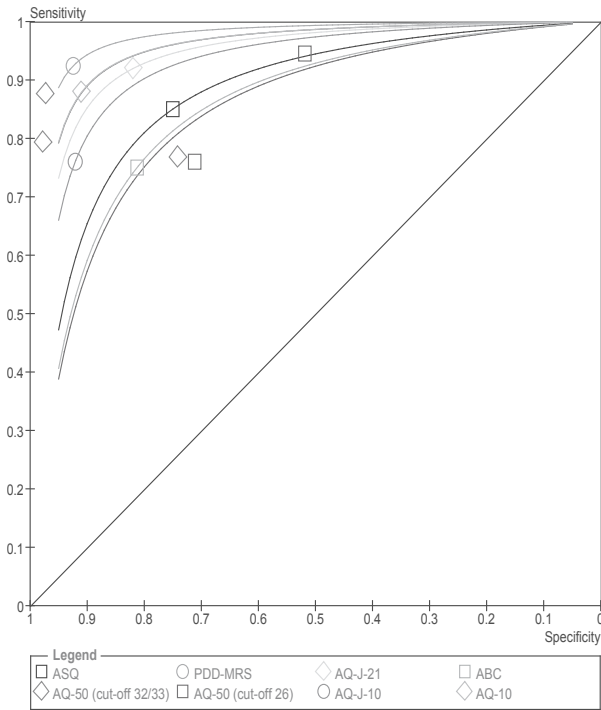
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
ALLISON2011	657	49	90	492	0.88 [0.85, 0.90]	0.91 [0.88, 0.93]



ABC: Autism Behavior Checklist; AQ: Autism-spectrum Quotient; ASQ: Autism Screening Questionnaire; PDD-MRS: Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons Scale

Op www.ggzrichtlijnen.nl is een versie in kleur van deze figuur raadpleegbaar.

Figuur 3.2 Samenvattende ROC-curve van alle geïncludeerde instrumenten



ROC: receiver operating characteristic

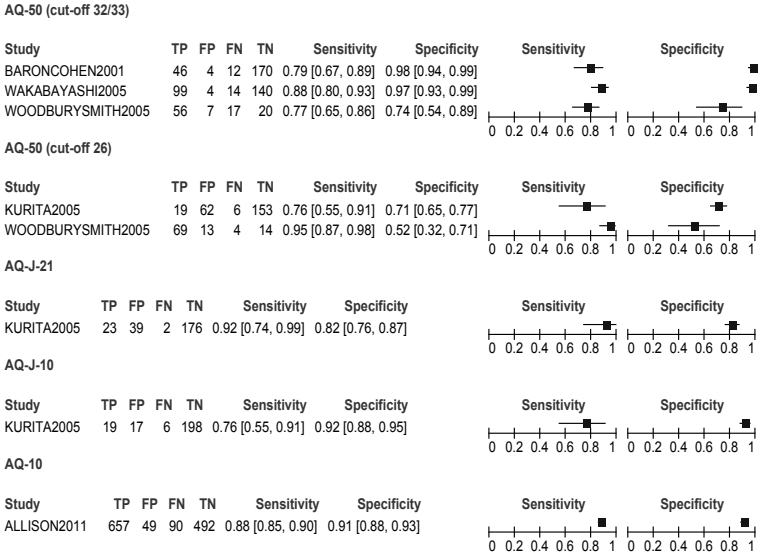
Op www.ggzrichtlijnen.nl is een versie in kleur van deze figuur raadpleegbaar.

2.9 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Opsporen van autismespectrumstoornissen

De ASQ/scq en de ABC kunnen gebruikt worden om ASS op te sporen binnen een breed gebied van intellectueel, sociaal en persoonlijk functioneren. De analyse toont aan dat de sensitiviteit en specificiteit voor beide tests 'goed' is. Het bewijs hiervoor is echter zwak en de resultaten zijn gebaseerd op enkelvoudige onderzoeken. De resultaten moeten daarom met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De review liet geen aantoonbare verschillen zien in de psychometrische kenmerken van de ASQ/scq en de ABC. De ABC is geen zelfinvalinstrument, maar wordt ingevuld door een ouder of leraar en de ASQ wordt ingevuld door een ouder of verzorger. Er moet echter opgemerkt worden dat de ASQ/scq niet vrij verkrijgbaar is en alleen gebruikt kan worden met toestemming van de ontwikkelaars.

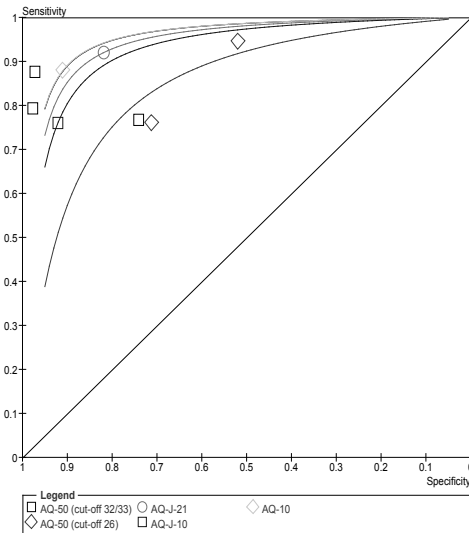
Figuur 3.3 Forest plot van sensitiviteit en specificiteit voor uitsluitend AQ (50-, 21- en 10-itemversie) met verschillende afknapwaarden



AQ: Autism-spectrum Quotient

Op www.ggzrichtlijnen.nl is een versie in kleur van deze figuur raadpleegbaar.

Figuur 3.4 Samenvatting van ROC-curve en uitsluitend AQ



Op www.ggzrichtlijnen.nl is een versie in kleur van deze figuur raadpleegbaar.

Opsporen van normaal en hoogfunctionerend autisme

De AQ was het enige instrument dat voldeed aan de inclusiecriteria voor deze populatie en waarover meer dan 1 onderzoek beschikbaar was die in een meta-analyse verwerkt konden worden. De geïncludeerde onderzoeken evalueerden de originele 50-item-AQ bij een afkapwaarde van 32/33 en 26. Daarnaast evalueerde een enkelvoudig onderzoek de sensitiviteit en specificiteit van een kortere 21-itemversie en 2 onderzoeken van 2 verschillende kortere 10-itemversies van de AQ.

Bij een afkapwaarde van 32/33 had de 50-item-AQ een 'goede' sensitiviteit en 'excellente' specificiteit. Bij een afkapwaarde van 26 punten was de sensitiviteit 'goed' en 'excellent' in de twee onderzoeken, maar was de specificiteit erg mager ('laag' tot 'matig'). Dit reflecteert de kenmerken van de populatie waarin de gegevens zijn verzameld.

De review over de 21-item-AQ was gebaseerd op een enkelvoudig onderzoek en die over de 10-item-AQ was gebaseerd op 2 onderzoeken die elk een verschillende set van 10 items van de AQ evalueren in 2 verschillende steekproeven (Japans en Brits). De specificiteit van de 21-itemversie was 'excellent' en de specificiteit 'goed'. De 10-item- Japanse versie had een 'goede' sensitiviteit en een 'excellente' specificiteit. De Britse 10-itemversie had 'goede' sensitiviteit en 'excellente' specificiteit. Dit wijst erop dat de 21-itemversie mogelijk beter is in het includeren van 'ware' gevallen, terwijl de 10-itemversie mogelijk beter is in het excluderen van 'valse' gevallen. Verder waren de 10 items in de Britse versie accurater in het vaststellen van 'ware' gevallen dan de 10 items in de Japanse versie.

Opsporen ASS in populatie met verstandelijke beperking

De PDD-MRS was het enige instrument in de review dat specifiek is ontwikkeld voor het opsporen van pervasieve ontwikkelingsstoornissen in mensen met een verstandelijke beperking. Op basis van een enkelvoudig onderzoek werd geoordeeld dat de PDD-MRS een 'goede' sensitiviteit en specificiteit heeft. Zoals zichtbaar is in tabel 3.5, is de accuratesse voor case identification van de PDD-MRS goed vergelijkbaar met die van de 50-item-versie van de AQ (bij een afkapwaarde van 32/33).

Dit resultaat dient echter voorzichtig geïnterpreteerd te worden door de beperkte gegevens over de PDD-MRS. Verder dient de PDD-MRS afgenomen te worden door een professional met aanzienlijke ervaring in de diagnostiek van mensen met ontwikkelingsproblemen, wat het gebruik van het instrument in een normale gezondheidszorgsetting ernstig beperkt.

De review beschrijft geen instrument voor case identification voor routinematig gebruik voor de groep mensen met autisme en een verstandelijke beperking. Daarom heeft de richtlijnwerkgroep een aanvullende review gemaakt van onderzoeken die rapporteerden over niet-formele methoden voor case identification bij deze groep. De werkgroep beoordeelde de

Tabel 3.5 Samenvatting van diagnostische testparameters

<i>Instrument</i>	<i>Target condition</i>	<i>Cutoff</i>	<i>Included studies</i>	<i>Sensitivity</i> <i>Specificity</i>	<i>LR+</i> <i>LR-</i>	<i>Diagnostic OR</i>
ABC	Autism	57	1	0,75 0,81	3,95 0,31	12,79
ASQ	Autism	15	1	0,85 0,75	3,40 0,20	17,00
AQ-50 item	HFA; Asperger's syndrome	32/33	3	0,77-0,88 0,74-0,98	2,96-34,48 0,31-0,21	9,53-232,69
AQ-50 item	HFA; Asperger's syndrome	26	2	0,76-0,95 0,52-0,71	1,98-2,62 0,31-0,34	7,75-20,58
AQ-21 item	HFA; Asperger's syndrome	12	1	0,92 0,82	5,11 0,1	52,39
AQ-10 item (Japanese version)	HFA; Asperger's syndrome	7	1	0,76 0,92	9,50 0,26	36,42
AQ-10 item	HFA; Asperger's syndrome	6	1	0,88 0,91	9,78 0,13	74,15
PDD-MRS	PDD with intellectual disability	10	1	0,92 0,92	12,16 0,08	147,81

Samenvatting het bewijs voor alle instrumenten voor case identification in de review

ABC: Autism Behavior Checklist; ASQ: Autism Screening Questionnaire; AQ: Autism-Spectrum Quotient; HFA: high-functioning autism; LR: likelihood ratio; OR: odds ratio; PDD-MRS: Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons

structuur en inhoud van de methoden voor case identification die achterhaald waren met deze review. Van deze onderzoeken leverden er 2 in het bijzonder informatie die de richtlijnwerkgroep heeft gebruikt voor hun aanbevelingen.

Bhaumik en collega's (2010) rapporteerden in een onderzoek over – door verzorgers gescoorde – autistische kenmerken bij volwassenen met een ASS en een verstandelijke beperking. De aanwezigheid van 2 of meer van de 5 autistische kenmerken (minimale spraak, weinig sociale interactie, gebrek aan empathie, aanwezigheid van uitgebreide routines en aanwezigheid van stereotypieën) gaven de beste sensitiviteit (63,2% mensen met een ASS met twee of meer kenmerken) en specificiteit (78,5%: mensen zonder een ASS met minder dan twee kenmerken). Degene met 2 of meer kenmerken en zonder een diagnose ASS waren in veel gevallen ouder dan 50 jaar, hadden mobiliteitsproblemen, downsyndroom, *cerebral palsy* of andere significante psychische problemen.

De autistische kenmerken waarnaar wij hier verwijzen, zijn gebaseerd op het werk van Holmes en collega's over de diagnostiek van mensen met een verstandelijke beperking. De richtlijnwerkgroep evalueerde dit artikel (Holmes e.a., 1982) voor informatie over de structuur en inhoud van bepaalde gebieden voor diagnostiek bij mensen van wie men vermoedt dat zij een ASS hebben en tevens een verstandelijke beperking. Holmes en collega's constateerden dat er sprake was van de volgende vier gebieden.

- Weinig sociale interactie.
 - Heeft geen interactie: gedraagt zich vooral afzijdig, onverschillig of bizar.
 - Heeft alleen interactie om aan behoeften te voldoen; is verder onverschillig.
 - 'Niet warm': maakt sociale toenaderingen, maar deze zijn vreemd, naïef of zelfs bizar. De persoon past zijn gedragingen niet aan in reactie op de responsen, behoeften of interesses van de personen die hij of zij benadert. De interactie is eenzijdig en wordt gedomineerd door de persoon die wordt 'gescoord'.
- Gebrek aan empathie.
 - Geen of weinig empathie.
- Uitgebreide routines.
 - Opvallende herhaalde activiteiten (bijvoorbeeld wiegen, flapperen met de handen of de vingers, of bewegingen van het volledige lichaam) vooral wanneer iemand niet bezig is, terwijl iemand mogelijk gecontroleerd wordt door nauwkeurige supervisie, of wordt beziggehouden. Dit is vaak een constant kenmerk dat de hele dag aanwezig is.
- Opvallende stereotypes.
 - Heeft uitgebreide routines zoals in soort en intensiteit worden gezien in ASS in de vroege kindertijd.

2.10 Case identification in speciale groepen

De NICE-richtlijnwerkgroep maakte zich zorgen over specifieke groepen, zoals mensen met comorbide condities, vrouwen, ouderen, alloctonen en transseksuelen, die mogelijk minder gemakkelijk op te sporen zijn met de standaardinstrumenten voor case identification. De uitgevoerde review om deze vraag te beantwoorden heeft geen instrumenten gevonden die specifiek ingaan op de behoeften van deze groepen. De richtlijnwerkgroep heeft de literatuur van de onderhavige richtlijn doorzocht en heeft gekeken in hoeverre deze literatuur inging op de behoeften van deze groepen. De richtlijnwerkgroep heeft de informatie uit deze literatuur samen met de kennis en ervaring van de leden van de richtlijnwerkgroep verwerkt tot de volgende korte samenvatting.

Vrouwen

Er is gesuggereerd dat er een significante seksekloof bestaat in de herkenning en diagnostiek van het aspergersyndroom en hoogfunctionerend autisme (Wilkinson, 2008), waarbij vrouwen worden ondergediagnosticeerd (Attwood, 2006; Ehlers & Gillberg, 1993). Sommigen geloven dat de manifestatie van symptomen bij vrouwen mogelijk meer subtiel is dan bij mannen en daardoor moeilijker te herkennen (Attwood, 2006; Bashe & Kirby, 2005). Sommigen rapporteerden bijvoorbeeld dat meisjes meer oppervlakkige sociale vaardigheden laten zien dan jongens, betere taal- en communicatievaardigheden hebben, minder aparte speciale interesses en activiteiten hebben, en minder agressief en hyperactief gedrag vertonen (Gillberg & Coleman, 2000).

Verder is gesuggereerd dat van meisjes die moeite hebben met het vasthouden van oogcontact en die sociaal teruggetrokken lijken, wellicht eerder gedacht wordt dat ze verlegen zijn dan dat ze symptomen van een ASS hebben (Wagner, 2006). Daarom worden de kernsymptomen van ASS mogelijk niet gemakkelijk herkend bij meisjes. Deze seksekwestie kan ook bij andere comorbide mentale stoornissen interacteren en tot verdere onderdiagnostiek leiden van deze stoornissen (zie voor voorbeelden Zucker e.a., 2007, die een specifiek probleem uitlichten bij het vaststellen van een ASS bij een jonge vrouw met anorexia nervosa).

Ouderen

Autismespectrumstoornissen waren niet opgenomen in het psychiatrische classificatiesysteem – tot de DSM-III in 1980. De diagnostische criteria voor het aspergersyndroom zijn pas in 1994 vastgesteld in de DSM-IV (APA, 1980; 1994). Daarom zijn degenen die aan deze criteria voldoen en die voor deze tijd nog kinderen waren, waarschijnlijk niet opgespoord en gediagnosticeerd met een ASS. Bovendien is er weinig onderzoek gedaan naar de herkenning en diagnostiek van een ASS bij volwassenen en vooral bij ouderen (zie voor een overzicht ook Happé & Charlton, 2011).

Hierdoor bereiken sommige mensen volwassenheid zonder ooit een diagnose ASS te hebben gekregen. Dit kan komen doordat ze in staat waren om met relatief succes hun eigen leven in te richten, doordat ze hun school hebben afgemaakt, zijn getrouwd, kinderen hebben gekregen en/of het grootste deel van hun leven hun baan hebben behouden (James e.a., 2006). Deze groep mensen heeft waarschijnlijk ook een normale of bovengemiddelde intelligentie (zie bijvoorbeeld de casuïstische onderzoeken beschreven in James e.a., 2006). Veel van hen hebben ook een stabiel steunnetwerk, bijvoorbeeld doordat ze nog bij hun ouders wonen, en hebben geen contact met de ggz of voorzieningen voor mensen met intellectuele beperkingen, waar een ASS mogelijk herkend had kunnen worden. Omgekeerd kan het zijn dat een ASS niet onderkend wordt bij mensen met

ernstige cognitieve beperkingen (zoals het downsyndroom) of psychische problemen. Belangrijke levensgebeurtenissen, zoals het overlijden van een ouder, kunnen betekenen dat een diagnose ASS pas op latere leeftijd wordt gesteld, soms pas bij het pensioen of bij medische problemen (James e.a., 2006). Sommige volwassenen met een niet herkende ASS kunnen ook ontdekt worden na contact met justitie, ofwel als dader, ofwel als slachtoffer of getuige.

Hoewel weinig bekend is over de zorgbehoeften en ervaringen van oudere mensen met een ASS, is het evident dat er sprake is van onderdiagnostiek in deze demografische groep (Brugha e.a., 2011) en dat er aanvullende knelpunten zijn voor de diagnose, zoals gedragsmatige of medische problemen (Tsakanikos e.a., 2007). Het is belangrijk voor professionals in de gezondheidszorg om zich bewust te zijn van signalen en symptomen van ASS en van het feit dat deze gemaskeerd kunnen zijn door comorbide problemen. Ook de afname van de ernst van (een deel van) de symptomen met het ouder worden (Bastiaansen e.a., 2011; Esbensen e.a., 2009; Seltzer e.a., 2004), maakt dat het waarschijnlijk lastiger is om een ASS op latere leeftijd vast te stellen met de bestaande case identification- diagnostische instrumenten.

Allochtonen

De richtlijnwerkgroep vond geen relevante onderzoeken voor de herkenning van een ASS in volwassen allochtonen, maar er is literatuur over kinderen en jongeren die suggereert dat herkenning van autismespectrumstoornissen in allochtonen beperkt is. We vatten dit hier kort samen. Mandell en collega's (2009) onderzochten raciale en/of etnische ongelijkheden in een steekproef van 2.568 kinderen wonend in gemeenschappen verdeeld over 14 staten in Amerika. Ervaren klinici gebruikten klinische en educatieve registers om eerdere diagnoses van een ASS te achterhalen en om niet-herkende gevallen van een ASS op te sporen. Het onderzoek rapporteerde dat zwarte, Spaanstalige en andere etnische groepen een kleinere kans hadden te worden opgespoord dan (andere) blanke kinderen. Voor zwarte kinderen was dit nog steeds het geval bij verschillende niveaus van intellectuele vermogens. Echter, voor Aziatische en Spaanstalige kinderen gold dit vooral voor kinderen met een verstandelijke beperking. Mandell en collega's (2009) suggereren dat professionals in de gezondheidszorg minder vaak op een ASS screenen bij kinderen uit allochtone groepen. Begeer en collega's (2009) suggereren dat dit mogelijk wordt veroorzaakt doordat er meer kans is dat professionals in de gezondheidszorg autistische kenmerken als problemen in de communicatie en sociale problemen bij allochtonen wijden aan taal- of cultuurproblemen. Dit resulteert in onderdiagnostiek van autismespectrumstoornissen. Cuccaro en collega's (1996), die geen significatie verschillen in identificatie rapporteren

tussen verschillende etnische groepen, suggereren dat enig verschil tussen etnische groepen verklaard kan worden door socio-economische status. In een onderzoek over prevalentie bij allochtonen in Nederlandse instellingen voor mensen met ASS rapporteren Begeer en collega's (2009) een significante onderdiagnostiek bij Marokkaanse en Turkse kinderen en jongeren. In een gekoppeld onderzoek rapporteren ze verder dat de etnische achtergrond van de potentiële patiënt het diagnostisch oordeel van de kinderarts beïnvloedt binnen een serie van klinische vignetten (klinische casussen). Hierbij is de kans groter dat zij de diagnose van ASS toekennen aan blanke Europeanen dan aan andere etnische groepen.

Transgender, transseksualiteit en genderdysforie

Er zijn twee artikelen die transseksuelen met ASS behandelen: één over autistische kenmerken in transseksuele mensen (Jones e.a., 2012), de ander over de prevalentie van ASS bij kinderen en jongeren met genderdysforie (De Vries e.a., 2010). De Vries suggereert dat de prevalentie van ASS rond de 6% ligt voor kinderen en jongeren met genderdysforie, een percentage dat significant hoger ligt dan in de algemene populatie. Dit duidt op de noodzaak van een grotere waakzaamheid in deze populatie, maar er worden geen specifieke gegevens geleverd over case identification.

2.11 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur voor deze richtlijn zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van hulpmiddelen voor case identification. Hoofdstuk 1 beschrijft de details van de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur.

2.12 Overige overwegingen

- Case identification gericht op autismespectrumstoornissen – in de zin van een eerste stap in het diagnostische proces – moet overwogen worden indien er een sterk vermoeden bestaat bij mensen in de omgeving, zoals ouders, partner, leerkracht, behandelaar in de ggz en het forensische circuit, of werkgever, zelfs als de persoon die het betreft zelf geen problemen ervaart.
- Er moet bij de case identification van een volwassene met een verstandelijke beperking rekening mee worden gehouden dat het autistische kenmerken ook verklaarbaar kan zijn door de intellectuele beperking.
- Bij de zelfrapportagelijsten moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de persoon in kwestie geen lijdensdruk ervaart noch ziekte-inzicht heeft, terwijl de omgeving (ouders, partner) wel duidelijke problemen signaleert. In die gevallen kan worden overwogen de zelfrapportagelijst door anderen te laten invullen om toch een indruk te krijgen

van de ASS-kenmerken. Het nadeel is dat deze werkwijze niet is onderzocht op betrouwbaarheid en validiteit.

- Er zijn diverse lijsten met kenmerken van ASS die gebruikt worden voor case identification. De review van de literatuur heeft echter geen bewijs opgeleverd voor de betrouwbaarheid van deze lijsten. Desondanks is het nuttig dat professionals die niet getraind zijn in de diagnostiek van ASS, handvatten hebben voor de herkenning van signalen en symptomen. Paragraaf 4 noemt een aantal signalen en symptomen die kunnen wijzen op een ASS en dus aanleiding kunnen vormen om iemand door te verwijzen voor nadere diagnostiek naar autismespectrumstoornissen door een specialistisch team. Paragraaf 4 heeft nadrukkelijk geen diagnostische functie en is niet wetenschappelijk onderzocht, maar dient louter ter ondersteuning van de verwijzer in het onderbouwen van de verwijzing.
- Er zijn instrumenten die waardevolle elementen opleveren. Die instrumenten zijn echter nog niet voldoende onderzocht om te kunnen bepalen of ze bruikbaar zijn. Sekseverschil is een belangrijk aandachtspunt. Op grond van enkele onderzoeken bestaat het vermoeden dat autismespectrumstoornissen bij vrouwen lastiger te herkennen zijn dan bij mannen (zie bijvoorbeeld Lai e.a., 2011), zodat vrouwen waarschijnlijk minder snel zullen worden doorverwezen naar de ggz. Vooral vrouwen die op volwassen leeftijd het syndroom van Asperger als classificatie krijgen, lijken deze classificatie later te krijgen dan mannen (S. Begeer, 2010: lezing IMFAR te San Diego).
- Veel case identification-vragenlijsten zijn op internet te vinden, soms met suggesties hoe de lijst in te vullen voor een bepaalde uitkomst. Dit kan leiden tot onterecht extreem hoge of lage scores, eventueel doordat iemand actief poogt niet of juist wel een diagnose ASS te bewerkstelligen en zo het diagnostische proces te beïnvloeden. Om een klinische indruk te krijgen over hoe iemand de vragenlijst beantwoordt, en om inconsistente antwoorden te kunnen uitvragen, kan overwogen worden om de lijst pas in aanwezigheid van de diagnosticus te laten invullen. Dit biedt ook de gelegenheid om spontane opmerkingen bij het invullen te kunnen registreren voor latere exploratie. Het nadeel van deze werkwijze is dat die nog niet is onderzocht.
- Er zijn case identification-instrumenten die ook een functie zou kunnen hebben in de diagnostische fase (zoals de Autism-Spectrum Quotient: de AQ). Er zijn ook diagnostische instrumenten die gebruikt zouden kunnen worden in de case identification-fase (zoals de Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale-Revised: de RAADS-R).
- De Autism Behavior Checklist (ABC) wordt ondanks de gunstige psychometrische eigenschappen in deze review niet aanbevolen. Er zijn sinds 1980 verschillende problemen gerapporteerd met de psychometrische

eigenschappen van het instrument. Daardoor heeft de ABC, vooral vanwege de wisselende sensitiviteit, een beperkte waarde als case identification-instrument (Lord & Costello, 2005).

- De ASQ of de SCQ (de Autism Screening Questionnaire, ASQ, heet nu Social Communication Questionnaire: SCQ): de oudere versie van de SCQ, de ASQ, is uitsluitend onderzocht met ouders als informant waarvan de kinderen reeds een diagnose ASS hadden. In veel gevallen was er ook al een Autism-Diagnostic Interview, Revised (ADI-R) opgenomen, waarop de SCQ is gebaseerd. Ondanks de psychometrische eigenschappen die in de review naar voren kwamen, is de werkgroep van mening dat er te weinig onderzoek is gedaan onder volwassenen om dit instrument te kunnen aanbevelen. De versie die huidige symptomen inventariseert (*current version*) is niet bedoeld als diagnostisch of case identification-instrument en is inhoudelijk niet geschikt voor volwassenen.
- De verkorte versies van de AQ zijn niet of onvoldoende onderzocht als zelfstandige instrumenten. De gepubliceerde psychometrische eigenschappen van de AQ-21 zijn slechts gebaseerd op een hypothetische selectie van items uit de AQ-50 (Kurita e.a., 2005). De enige verkorte versies van de AQ die tot dusver zijn onderzocht op een methodologisch verantwoorde wijze, zijn de AQ-10 (Allison e.a., 2012) en de AQ-28 (Hoekstra e.a., 2011).

2.13 Aanbevelingen

Aanbevelingen signalen en symptomen

- Vooralsnog is er te weinig bewijs om de AQ-10 (Autism-spectrum Quotiënt: vragenlijst, de versie met 10 vragen) aan te bevelen als instrument om signalen en symptomen te herkennen.
- De werkgroep acht het van belang om professionals in de eerste lijn, in de bedrijfs- en verzekeringsgeneeskunde, in het onderwijs en andere instanties breed te scholen in het herkennen van signalen en symptomen van autismespectrumstoornissen.

Overige aanbevelingen (overige aspecten van case identification)

- De beslissing om wel of geen volgende diagnostische fase in te zetten, mag niet louter berusten op de score van een instrument (een lage score sluit een ASS niet uit), maar wordt bepaald door de score samen met de klinische evaluatie van de problematiek en de context.
- De sensitiviteit en specificiteit van de PDD-MRS (Pervasive Developmental Disorder In Mentally Retarded Persons Scale) in de populatie volwassenen met een verstandelijke beperking wordt als goed beoordeeld. Daarom wordt aanbevolen om de PDD-MRS te gebruiken als instrument voor case identification in deze populatie.

- De werkgroep beveelt aan om de Nederlandse vertaling van de AQ-50 (Hoekstra e.a., 2008) te gebruiken als instrument voor case identification (Hoekstra e.a., 2008). De Nederlandse versie is te vinden op de website van het Autism Research Center in Cambridge (www.autismresearch-centre.com/arc_tests).
- Het wordt aanbevolen om in de diagnostische fase door te vragen bij inconsistente antwoorden van de ingevulde AQ-50.
- De werkgroep beveelt aan om het afkappunt van 32 te gebruiken indien de AQ-50 zou worden gebruikt voor screening in de algemene populatie (om fout-positieven te minimaliseren), en het afkappunt van 26 te gebruiken indien de AQ-50 wordt gebruikt als instrument in een poliklinische tweede- of derdelijnssetting om fout-negatieven te minimaliseren (zie Woodbury-Smith e.a., 2005).

2.14 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar het volgende.

- De scoringsmethoden van de AQ-50 (dichotoom of vierpuntschaal) en de bruikbaarheid van de afkappunten.
- De bruikbaarheid als case-identification-instrument van de Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R) en de kortere versies van de AQ-50.
- Instrumenten die een ASS kunnen voorspellen met een goede specificiteit ($> 0,9$) om de kans te minimaliseren dat er ten onrechte wordt geïnvesteerd in een kostbaar en tijdrovend diagnostisch onderzoek, maar tegelijkertijd met een goede sensitiviteit ($> 0,9$) om de kans te minimaliseren dat mensen met een ASS worden gemist. Een bruikbare manier om met beide voorwaarden rekening te houden, is te streven naar het maximale percentage correcte voorspellingen. Daarbij blijft het belangrijk om het specifieke doel van het gebruik van het instrument in de setting in overweging te nemen.

3 Diagnostiek

3.1 Uitgangsvragen

Voor het onderwerp diagnostiek is gezocht naar literatuur over de volgende uitgangsvragen.

Onderdelen en opbouw (uitgangsvraag CQ-B1)

- (Uitgangsvraag **CQ-B1.**) Wat zijn de belangrijkste onderdelen en wat is de beste opbouw voor de diagnostiek van een ASS bij volwassenen? Bij het beantwoorden van deze vraag moet speciaal aandacht worden gegeven aan:

- de aard en inhoud van het klinisch interview en observaties (inclusief ontwikkelingsanamnese waar mogelijk);
- formele diagnostische en psychologische instrumenten;
- de setting waarbinnen de diagnostiek plaatsvindt;
- wie de informanten kunnen zijn voor de ontwikkelingsanamnese.

Differentiële diagnose (uitgangsvraag CQ-B2)

- (Uitgangsvraag **ca-B2**.) Welke aanpassingen moeten er komen voor de bestaande diagnostische werkwijze om een differentiële diagnose voor een ASS bij volwassenen te kunnen opstellen, gezien de mogelijke bijkomende problemen (bijvoorbeeld ADHD, Gilles de la Tourettesyndroom, persoonlijkheidsstoornissen, genderidentiteitsproblemen, eetstoornissen en verslaving)?

Zorgbehoeften (uitgangsvraag CQ-B3)

- (Uitgangsvraag **ca-B3**.) Wat zijn de meest effectieve methoden voor het vaststellen van de zorgbehoeften van een individu (bijvoorbeeld sociaal, persoonlijk, huisvesting, werk en opleiding)?

Toelichting op de uitgangsvragen

Het doel van dit deel van de richtlijn is om de beste manier te vinden waarop de diagnostiek naar een ASS bij volwassenen kan plaatsvinden. Dat heeft zowel betrekking op het gebruik van instrumenten, als op de competenties van de professionals die de diagnostiek uitvoeren en de setting waarin zij werken. Tot de diagnostiek moeten niet alleen die kenmerken worden gerekend die opgesomd zijn in de classificatiesystemen (DSM en ICD), maar ook de bijkomende symptomen, problemen en zorgbehoeften op verschillende terreinen van functioneren (sociaal, psychologisch en somatisch).

Huidige situatie

De grens tussen case identification en diagnostiek is soms arbitrair, maar in het algemeen geldt dat de diagnostische fase een intensief programma behelst, waarin de verschillende bronnen van informatie worden verzameld. Het psychiatrisch onderzoek, de klachteninventarisatie, de mogelijke aanwezigheid van andere psychiatrische problemen, het perspectief van de omgeving, de ontwikkelingsanamnese en een inventarisatie van zorgbehoeften staan centraal. Deze diagnostische fase kan worden ondersteund door (semi-) gestructureerde vragenlijsten. Op indicatie wordt aanvullend (neuro-) psychologisch of somatisch onderzoek verricht.

Zorgbehoeften

Voor de diagnostiek van zorgbehoeften en indicatiestelling van verpleegkundige zorg bestaat er nog geen valide en betrouwbaar instrument specifiek voor mensen met een ASS. De Camberwell Assessment of Need (CAN) is in Groot-Brittannië ontwikkeld voor het in kaart brengen van de zorgbehoefte en zorgbeleving van mensen met een psychiatrische aandoening. Er zijn aanwijzingen dat de originele Engelstalige CAN een valide en betrouwbaar instrument is (Phelan e.a., 1995). Het instrument is vertaald in het Nederlands: de Zorgbehoeftenlijst (RUG/UvA, 2004).

In totaal screenen behandelaars en onderzoekers in de Nederlandse versie 24 behoeftegebieden. De beoordeling van de Zorgbehoeftenlijst kan gebeuren vanuit het perspectief van de patiënt en het perspectief van de behandelaar. De Zorgbehoeftenlijst is ontwikkeld in twee versies: als evaluatie-instrument voor de klinische en ambulante ggz en als instrument voor het indiceren en plannen van zorg. Om de zelfredzaamheid uitbreider te inventariseren, construeerde het Dr. Leo Kannerhuis voor mensen met een ASS de Meetschaal Zelfredzaamheid: op persoonlijk gebied, huishoudelijk gebied en maatschappelijk gebied. Dit instrument kent de volgende scoringsmogelijkheden: correcte uitvoering zonder hulp of hint, hulp (samendoen, voordoen, specifieke instructie of toezicht), hint (algemene tip of aanwijzing op papier). Deze scoringsmogelijkheden geven een goed inzicht in behandeling op maat en handvatten voor de zelfredzaamheidstraining.

3.2 Klinisch reviewprotocol assessment en diagnostiek

Doel van de review

Het voornaamste doel van deze paragraaf is om de diagnostische accurate en bruikbaarheid te evalueren van diagnostische instrumenten (inclusief biologische metingen), die het stellen van de diagnose ASS kunnen ondersteunen. Daarnaast heeft de richtlijnwerkgroep deze review gebruikt om sleutelcomponenten vast te stellen van een effectief klinisch interview voor het diagnosticeren van de aanwezigheid en van de ernst van een ASS bij volwassenen. Verder heeft deze paragraaf als doel om vast te stellen welke aanpassingen mogelijk nodig zijn om rekening te kunnen houden met individuele verschillen, en vast te stellen wat de meest effectieve methoden zijn voor het diagnosticeren van individuele behoeften en het evalueren van kwaliteit van leven.

Tabel 3.6 geeft een samenvatting van het protocol voor deze review, met uitsluitend de klinische uitgangsvragen, de informatie over doorzochte databanken, en de selectiecriteria. (Verdere informatie over de zoekstrategie staat in bijlage 6.)

Tabel 3.6 Reviewprotocol assessment en diagnostiek

<i>Component</i>	<i>Description</i>
Review question(s)	<ul style="list-style-type: none"> – (CQ- B1) In adults with possible autism, what are the key components of, and the most effective structure for, a diagnostic assessment? To answer this question, consideration should be given to: <ul style="list-style-type: none"> • the nature and content of the clinical interview and observation (including an early developmental history where possible); • formal diagnostic methods/psychological instruments); • biological measures; • the setting(s) in which the assessment takes place; • who the informant needs to be (to provide a developmental history). – (CQ-B3) What are the most effective methods for assessing an individual’s needs (for example, their personal, social, occupational, educational, and housing needs) for adults with autism?
Sub-question	<ul style="list-style-type: none"> – (CQ-B2) When making a differential diagnosis of autism in adults, what amendments, if any, need to be made to the usual methods to make an assessment of autism itself in light of potential coexisting conditions (for example, common mental health disorders, ADHD, personality disorder, gender/identity disorders, eating disorder, Tourette’s syndrome, and drug/alcohol misuse)?
Objectives	<ul style="list-style-type: none"> – To identify the key components of an effective clinical interview to diagnose the presence and severity of autism in adults. – To evaluate the diagnostic accuracy of assessment tools which aid the diagnosis of autism in adults. – To identify what amendments, if any, need to be made to take into account individual differences (for example, coexisting conditions). – To identify the most effective methods for assessing an individual’s needs. – To evaluate an individual’s quality of life. – To suggest how diagnosis of autism in adults can be improved.
Population	<ul style="list-style-type: none"> – Adults and adolescents aged 18 years and older with suspected autism across the range of diagnostic groups (including atypical autism, Asperger’s syndrome and pervasive developmental disorder). – Consideration should be given to the specific needs of: <ul style="list-style-type: none"> • people with coexisting conditions; • women; • older people; • people from black and minority ethnic groups; • transgender people.
Index test (for the review of assessment instruments)	<p>Formal assessments of the nature and severity of autism (including problem specification or diagnosis).</p>

Comparison (for the review of assessment instruments)	DSM or ICD clinical diagnosis of autism (or equivalent).
Critical outcomes (for the review of assessment instruments)	– Reliability (for example, inter-rater, test-retest). – Validity (for example, construct, content).
Electronic databases	AMED, Australian Education Index, BIOSIS previews, British Education Index, CDSR, CINAHL, DARE, Embase, ERIC, Medline, PsycINFO, Sociological Abstracts.
Date searched	Generic, RCT, QE, OS. Inception of database up to 09/09/2011. Generic, systematic reviews. 1995 up to 09/09/2011.
Study design	Cross-sectional.

Samenvatting klinisch reviewprotocol voor assessment en diagnostiek

AMED: Allied and Complementary Medicine Database; BIOSIS: BioSciences Information Service of Biological Abstracts; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Cochrane Library); DSM: Diagnostic and Statistical Manual; ERIC: Education Resources Information Center; ICD: International Classification of Diseases; QE: quasi-experimentaal; RCT: randomised controlled trial; OS: observational study

Reviewprotocol

Inclusiecriteria

Voor de review zijn instrumenten overwogen die zijn ontworpen voor het structureren en ondersteunen van klinische diagnoses en voor het faciliteren en structureren van directe observatie. De volgende instrumenten zijn geïnccludeerd:

- diagnostische instrumenten ontwikkeld voor het diagnosticeren van een ASS (geen generiek diagnostiek instrument ontwikkeld voor het diagnosticeren van een grote verscheidenheid aan stoornissen);
- gestructureerde of semigestructureerde instrumenten, of instrumenten voor directe observatie;
- instrumenten gevalideerd in een steekproef ouder dan 17 jaar (ook wanneer dit instrument is ontwikkeld voor mensen onder de 17 jaar).

Biologische maten

Er zijn geen onderzoeken gevonden die bewijs leveren voor het gebruik van biologische maten in de routinematige diagnostiek van volwassenen met ASS. Een aantal recent gepubliceerde onderzoeken over beeldvormende technieken (Bloeman e.a., 2010; Ecker e.a., 2010; Lange e.a., 2010) suggereren dat deze technieken mogelijk een waarde kunnen hebben bij het diagnosticeren van ASS. De auteurs erkennen echter dat deze instrumenten verder ontwikkeld moet worden voordat ze ingezet kunnen worden voor routinematig klinisch gebruik. De onderzoeken zijn daarom niet verder meegenomen in deze richtlijn.

Diagnostiekinstrumenten in de review

De NICE-richtlijnwerkgroep heeft een lijst vastgesteld met instrumenten die door klinici in de praktijk kunnen worden gebruikt voor de classificatie en de diagnostiek van volwassenen van wie een vermoeden bestaat van de aanwezigheid van een ASS. Deze lijst heeft invloed gehad op de ontwikkeling van zoektermen en leverde tevens bruikbare markers op voor de searches. Een aantal instrumenten is na een voorbereidende review van de kenmerken geëxcludeerd (tussen haakjes staat welke instrumenten zijn geëxcludeerd voor verdere review, en andere aanvullende informatie).

- Adult Asperger Assessment (AAA). (Includes the Autism-Spectrum Quotient (AQ) and the Empathy Quotient (EQ).)
- Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI).
- Asperger Syndrome Diagnostic Scale (ASDS). (Excluded from the review as designed for 5 to 18 year olds only.)
- Autism-Diagnostic Interview, Revised (ADI-R).
- Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS).
- Autism Spectrum Disorder, Diagnostic for Adults (ASD-DA).
- Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ). (Excluded from the review as designed for 4 to 18 year olds only.)
- Childhood Autism Rating Scale (CARS).
- Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3di).
- Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO).
- Gilliam Asperger's Disorder Scale (GADS). (Excluded from the review as designed for 3 to 22 year olds only.)
- Gilliam Autistic Rating Scale (GARS). (Excluded from the review as designed for 3 to 22 year olds and may also be more appropriate for screening.)
- Krug Asperger's Disorder Index (KADI). (Excluded from the review as designed for 6 to 22 year olds and may also be more appropriate for screening.)

- Movie for the Assessment of Social Cognition (Mautism).
- Pervasive Developmental Disorders Rating Scale (PDDRS).
- Revised Behavior Summarized Evaluation (BSE-R).
- Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale (RAADS).
- Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale, Revised (RAADS-R).
- Sensory Behavior Schedule (SBS).
- Short-Form Developmental Behaviour Checklist. (Excluded from review as not autism specific.)
- Social Responsiveness Scale (SRS). (Dit instrument is in een Nederlandse versie verschenen. Over de psychometrische eigenschappen waren in mei 2012 nog geen peer-reviewed publicaties verschenen.)
- Triple C: Checklist of Communicative Competencies. (Excluded from review as for intellectual disabilities (not autism specific).)
- Vragenlijst Inventarisatie Sociaal Gedrag Volwassenen (VIS-V). (Dit betreft een volwassen versie van de VIS-K voor kinderen. (De psychometrische eigenschappen waren in mei 2012 nog niet gepubliceerd.)

3.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

De literatuur is daarna onderzocht en onderzoeken zijn geselecteerd volgens:

- 1 vastgestelde inclusie- en exclusiecriteria (zie tabel 3.6 en de reviewprotocollen aan het begin van elk hoofdstuk);
- 2 de beschikbaarheid van psychometrische data die de betrouwbaarheid en validiteit van de instrumenten evalueren.

De literatuur-search naar observationele onderzoeken leverde 21 artikelen op die werden geëvalueerd door het lezen van het volledige artikel. Van deze 21 artikelen zijn er 10 geëxcludeerd omdat de gemiddelde leeftijd van de steekproef te laag was, omdat maar een klein deel van de steekproef in het onderzoek een diagnose autisme had, of omdat er geen tastbare psychometrische data werden geleverd (Bölte e.a., 2008; Buitelaar e.a., 1999; Capone e.a., 2005; Le Couteur e.a., 1989; Hellings e.a., 2005; Leca-valier e.a., 2006; Prosser e.a., 1998; Rojahn e.a., 2001; Sturmey e.a., 1995, Bastiaansen e.a., 2011).

Om deze redenen bleven elf artikelen over in de review die voldeden aan de selectiecriteria: Baron-Cohen e.a., 2005; Dziobek e.a., 2006; Garfin e.a., 1988; Gillberg e.a., 2001; Lord e.a., 1997; Lord e.a., 2000; Matson & Wilkins, 2007; Matson e.a., 2007; Matson e.a., 2008; Ritvo e.a., 2008; Ritvo e.a., 2011. Van de elf geïncludeerde onderzoeken in de review zijn er vijf uitgevoerd met een steekproef van mensen met hoogfunctionerend autisme of het syndroom van Asperger: Baron-Cohen, 2005; Dziobek e.a., 2006; Gillberg

e.a., 2001; Ritvo e.a., 2008; 2011. Drie daarvan includeerden mensen met een ASS-diagnose: Garfin e.a., 1988; Lord e.a., 1997; 2000. Vijf onderzoeken includeerden deelnemers met zowel een ASS-diagnose als een verstandelijke beperking: Garfin e.a., 1988; Lord e.a., 1997; Matson & Wilkins 2007; Matson e.a., 2007; 2008. Verdere informatie over geïnccludeerde onderzoeken is te vinden op www.ggzrichtlijnen.nl.

Evaluatie van de psychometrische data

Tabel 3.7 vermeldt de instrumenten die aan de selectiecriteria voldeden en zijn meegenomen in de review. Tabel 3.7 toont vanaf welk moment de data beschikbaar zijn die een beeld geven van betrouwbaarheid en validiteit (inclusief sensitiviteit en specificiteit) in een volwassen populatie met een ASS. Alle instrumenten zijn vanaf dan geëvalueerd volgens de volgende criteria:

- acceptabele standaarden in psychometrische data over betrouwbaarheid;
- acceptabele standaarden in psychometrische data over validiteit;
- klinische bruikbaarheid.

Acceptabele standaarden in psychometrische data over betrouwbaarheid

- $\leq 0,60$: onbetrouwbaar; $> 0,60$: marginaal betrouwbaar; $\geq 0,70$: relatief betrouwbaar.
- Inter-raterbetrouwbaarheid ($r \geq 0,70$): relatief betrouwbaar.
- Test-hertestbetrouwbaarheid: ($r \geq 0,70$): relatief betrouwbaar.
- Interne consistentie ($r \geq 0,70$ or $\bar{D} \geq 0,50$; kappa $\geq 0,40$): relatief betrouwbaar.

Acceptabele standaarden in psychometrische data over validiteit

- Contentvaliditeit: Content Validity Index (CVI), indien beschikbaar: $\geq 0,78$ voor 3 of meer experts (Polit e.a., 2007). Bevat een autismeschaal in een zelfinvullijst items die de componenten van een ASS vangen? Dit is bepaald door het evalueren van bewijs te baseren op:
 - vastgestelde criteria voor een specifiek construct;
 - andere gepubliceerde meetschalen;
 - karakteristieke gedragingen die in de literatuur beschreven zijn (Stoesz e.a., 2011).
- Criteriumvaliditeit minimaal 0,50 (Andrews e.a., 1994; Burlingame e.a., 1995) (of sommige andere auteurs suggereren dat 0,30 to 0,40 redelijker is (Nunnally & Bernstein, 1994).
- Constructvaliditeit: $\geq 0,50$.
- Sensitiviteit en specificiteit: $\geq 0,80$.

Klinische bruikbaarheid

Het meetinstrument moet uitvoerbaar en implementeerbaar zijn in de dagelijkse klinische zorg binnen een variëteit aan diagnostieksettings. Ook de benodigde tijd en vaardigheden voor het toepassen, scoren en interpreteren van het instrument zijn overwogen, net als de kosten en auteursrechtwesties.

3.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs

De volgende instrumenten die worden gebruikt om de diagnose ASS bij volwassenen te ondersteunen, zijn niet verder beschouwd, omdat er geen basale psychometrische data vastgesteld konden worden.

- Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3di).
- Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO).
- Pervasive Developmental Disorders Rating Scale (PDDRS).
- Revised Behavior Summarized Evaluation (BSE-R).
- Social Responsiveness Scale (SRS).

Alle andere instrumenten voldeden aan de basale inclusiecriteria en er waren psychometrische data beschikbaar. De kenmerken van deze instrumenten zijn terug te vinden in tabel 3.8. In het volgende beschrijven we voor elk instrument de psychometrische data (tabel 3.9), de data over bruikbaarheid, en de mate waarin is voldaan aan de criteria uit paragraaf 3.2.

Adult Asperger Assessment (AAA)

Er was geen bewijs beschikbaar voor de betrouwbaarheid van de AAA. Er werd geoordeeld dat het instrument de componenten van een ASS bevat en daarmee over contentvaliditeit beschikt. Ook werd geoordeeld dat het instrument een 'excellente' diagnostische validiteit heeft. Er was echter geen onderzoek beschikbaar dat de construct- en criteriumvaliditeit van de AAA meet. De AAA kan alleen gebruikt worden bij mensen met een IQ hoger dan 70 en het instrument is omvangrijk om in te vullen, maar het is wel vrij verkrijgbaar. De AAA vereist geen veelomvattende training om af te nemen, te scoren en te interpreteren.

Autism Diagnostic Interview, Revised (ADI-R)

Er waren geen data beschikbaar over de betrouwbaarheid van de ADI-R in een volwassen populatie. Er werd geoordeeld dat het instrument over contentvaliditeit beschikt, en de data wijzen op een 'excellente' diagnostische validiteit. Er waren echter geen data beschikbaar die de construct- en criteriumvaliditeit evalueren. De ADI-R kan gebruikt worden bij een verscheidenheid aan IQ's. Het instrument is omvangrijk, het is afhankelijk van een informant, vereist training om af te nemen, en is niet vrij verkrijgbaar.

Tabel 3.7 Beschikbaarheid van data over betrouwbaarheid en validiteit

<i>Instrument</i>	<i>Reliability data</i>	<i>Validity data</i>
Adult Asperger Assessment (AAA)	X	Sensitivity/specificity/positive predictive validity (PPV) (Baron-Cohen e.a., 2005)
Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)	Inter-rater reliability (Lord e.a., 2000); internal consistency (Lord e.a., 2000); test-retest reliability (Lord e.a., 2000)	Sensitivity/specificity (Lord e.a., 2000)
Autism Diagnostic Interview (ADI-R)	X	Sensitivity/specificity/PPV (Lord e.a., 1997)
Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI)	Inter-rater reliability (Gillberg e.a., 2001); test-retest reliability (Gillberg e.a., 2001)	Criterion validity (Gillberg e.a., 2001)
Autism Spectrum Disorder, Diagnostic for Adults (ASD-DA)	Inter-rater reliability (Matson e.a., 2007); internal consistency (Matson e.a., 2007); test-retest reliability (Matson e.a., 2007)	Sensitivity/specificity/PPV (Matson & Wilkins, 2007); convergent and discriminant validity (Matson e.a., 2008)
Childhood Autism Rating Scale (CARS)	Inter-rater reliability (Garfin e.a., 1988); internal consistency (Garfin e.a., 1988)	Discriminant validity (Garfin e.a., 1988; Mesibov e.a., 1989)
Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3di)	X	X
Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO)	X	X
Movie for the Assessment of Social Cognition (Mautism)	Inter-rater reliability (Dziobek e.a., 2006); internal consistency (Dziobek e.a., 2006); test-retest reliability (Dziobek e.a., 2006)	Concurrent validity (Dziobek e.a., 2006); AUROC (Dziobek e.a., 2006)
Pervasive Developmental Disorders Rating Scale (PDDRS)	X	X
Revised Behavior Summarized Evaluation (BSE-R)	X	X
Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale (RAADS)	Internal consistency (Ritvo e.a., 2008)	Sensitivity/specificity/PPV (Ritvo e.a., 2008)
Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale, Revised (RAADS-R)	Internal consistency (Ritvo e.a., 2011); Test-retest reliability (Ritvo e.a., 2011)	Criterion validity (Ritvo e.a., 2011); Sensitivity/specificity/PPV (Ritvo e.a., 2011)
Social Responsiveness Scale (SRS)	X	X

X geen data beschikbaar

AUROC: area under the ROC curve; PPV: positive predictive validity; ROC: receiver operating characteristic

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) module 4

De ADOS (module 4) is beoordeeld als ‘relatief betrouwbaar’ (inter-raterbetrouwbaarheid, test-hertestbetrouwbaarheid en interne consistentie). De inhoudsvaliditeit van de ADOS is beoordeeld als goed, wat betekent dat met de ADOS daadwerkelijk een ASS gemeten wordt. Er is bovendien enig bewijs dat module 4 van de ADOS diagnostische validiteit heeft: in bijna 75% van de gevallen kwamen het oordeel op basis van de ADOS en het klinisch oordeel overeen in een onderzoek naar de ADOS bij mannen met ASS, schizofrenie, psychopathie, of zonder deze stoornissen (Bastiaansen e.a., 2011).

De ADOS is ontwikkeld in modules, zodat het instrument kan worden gebruikt bij kinderen, jongeren en volwassenen van alle (verbale) niveaus en leeftijden. Onderzoek naar het gebruik van lagere modules bij volwassenen met een verstandelijke beperking is daarentegen nauwelijks verricht. Het gebruik van de ADOS vereist algemene klinische vaardigheden en voldoende voorkennis van ASS. Een training is vereist en kan worden gevolgd via zelfstudie (verkorte vorm zonder certificering die volstaat voor klinici) en een livetraining die leidt tot certificering voor klinici die hun interbeoordelaarsbetrouwbaarheid willen toetsen, en voor researchgebruik.

Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI)

Er werd geoordeeld dat de ASDI een ‘relatief betrouwbare’ inter-raterbetrouwbaarheid en interne consistentie heeft. Er waren geen data beschikbaar over de test-hertestbetrouwbaarheid. Hoewel er enig bewijs is voor criteriumvaliditeit (de data wijzen erop dat de ASDI concurreert met een klinische diagnose), is dit bewijs niet robuust gebleken. Er werd geoordeeld dat de ASDI een adequate contentvaliditeit heeft. Er zijn daarentegen geen data beschikbaar over de diagnostische validiteit in de doelpopulatie. De ASDI kan alleen gebruikt worden bij mensen met een IQ van boven de 70 en is afhankelijk van een informant. Het instrument is snel toe te passen, zonder een benodigde training, en is vrij verkrijgbaar. De ontwikkelaars stellen echter dat het niet gebruikt moet worden als op zichzelf staand instrument voor het stellen van een diagnose, maar dat het gebruikt kan worden als een onderdeel van een diagnostisch interview.

Autism Spectrum Disorder, Diagnostic for Adults (ASD-DA)

Er werd geoordeeld dat de ASD-DA een ‘onbetrouwbare’ inter-rater en test-hertestbetrouwbaarheid en een ‘relatief betrouwbare’ interne consistentie heeft. Er werd geoordeeld dat de ASD-DA over contentvaliditeit beschikt en een ‘matige’ diagnostische validiteit heeft, maar er is geen bewijs beschikbaar over de construct- en criteriumvaliditeit van de ASD-DA. De ASD-DA

is ontwikkeld voor gebruik bij een volwassen populatie met een verstandelijke beperking en is afhankelijk van informatie van een informant. Het instrument is snel toe te passen. Het is onduidelijk wat voor training en kosten benodigd zijn.

Childhood Autism Rating Scale (CARS)

Er werd geoordeeld dat de CARS een 'relatief betrouwbare' inter-raterbetrouwbaarheid heeft en interne consistentie. Er is geen bewijs beschikbaar over de test-hertestbetrouwbaarheid van het instrument. Er werd geoordeeld dat de CARS contentvaliditeit heeft en acceptabele constructvaliditeit. Er waren daarentegen geen data beschikbaar over de criterium- en diagnostische validiteit. De CARS kan toegepast worden bij mensen met een brede variëteit aan intellectuele capaciteiten. Het instrument maakt zowel gebruik van de informatie van een informant als van directe observatie. De CARS is snel toe te passen, met minimale training, en is beschikbaar via de ontwikkelaars. De kosten daarentegen zijn onduidelijk. De CARS kan niet als enige instrument worden ingezet om te komen tot een diagnose autisme.

Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC)

Er werd geoordeeld dat de MASC een 'relatief betrouwbare' inter-raterbetrouwbaarheid, test-hertestbetrouwbaarheid en interne consistentie heeft. Hoewel er geen bewijs beschikbaar is voor de constructvaliditeit van het instrument, werd er geoordeeld dat de MASC contentvaliditeit heeft, adequate criteriumvaliditeit en 'excellente' diagnostische validiteit. De MASC evalueert alleen sociale cognitie en kan gebruikt worden bij volwassenen met verschillende intellectuele capaciteiten (maar is gevalideerd in een steekproef van mensen met het aspergersyndroom). Rekening gehouden met het feit dat het instrument slechts een enkel aspect van een ASS evalueert, is het instrument omvangrijk om in te vullen. Er is minimale training nodig voor het toepassen van de MASC. Het instrument is op aanvraag verkrijgbaar bij de ontwikkelaars (kosten zijn onduidelijk).

Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale (RAADS en RAADS-R)

Er werd geoordeeld dat de RAADS-R 'relatief betrouwbaar' is voor test-hertestbetrouwbaarheid en interne consistentie. Er was echter geen bewijs beschikbaar over de inter-raterbetrouwbaarheid voor de RAADS en de RAADS-R. Er werd geoordeeld dat beide instrumenten een adequate contentvaliditeit hebben en een 'excellente' diagnostische validiteit. Voor de RAADS-R is enig bewijs van criteriumvaliditeit beschikbaar (overeenkomstig met de Social Responsiveness Scale-Adult). De RAADS en de RAADS-R zijn beide ontwikkeld voor gebruik bij volwassenen met een IQ

hoger dan 70, als een onderdeel van een diagnostiekbatterij, en niet als een instrument om op zichzelf staand in te zetten voor de classificatie autisme. Het is de bedoeling dat de RAADS-R wordt ingevuld door een clinicus, in combinatie met een klinisch interview. Het invullen kost 45 minuten.

Betrouwbaarheid en validiteit

Het psychometrische bewijs over betrouwbaarheid en validiteit van diagnostische instrumenten voor volwassenen met een ASS is beperkt. Voor sommige maten, waarvan enkele in Groot-Brittannië en in Nederland standaard worden gebruikt, zijn geen basale psychometrische data beschikbaar. Hierbij gaat het onder andere om de DISCO, 3di, PDDRS, SRS en BSE-R. Verder was er weinig bewijs over betrouwbaarheid en validiteit voor de ASD-DA. En terwijl er voor de AAA en de ADI-R enig bewijs beschikbaar was over validiteit, is er voor deze instrumenten geen bewijs beschikbaar over betrouwbaarheid. Gezien de kwaliteit van het bewijs is de richtlijnwerkgroep van mening dat er onvoldoende bewijs beschikbaar is om het gebruik van een specifiek instrument aan te bevelen.

De enige instrumenten met adequate data voor betrouwbaarheid en validiteit zijn de ASDI, de RAADS-R, de MASC en de observationele instrumenten ADOS en CARS. De MASC en de CARS kunnen echter niet gebruikt worden als op zichzelf staand instrument voor het stellen van de classificatie en de diagnose. Er wordt op dit moment gewerkt aan het verder vaststellen van de validiteit van deze instrumenten. Dan blijven alleen de ASDI, de RAADS-R en de ADOS over als mogelijke instrumenten met redelijke psychometrische kenmerken. De ASDI en de RAADS-R zijn ontwikkeld voor gebruik bij mensen met intellectuele beperkingen, terwijl de ADOS (een observationeel instrument) gebruikt kan worden in het volledige autismespectrum. Concluderend kunnen er drie instrumenten gebruikt worden (de ASDI, de RAADS-R en de ADOS) ter ondersteuning van de classificatie en de diagnose van autisme. Van de ASDI en de RAADS-R zijn nog geen Nederlandse versies beschikbaar. Hier wordt momenteel aan gewerkt.

3.5 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur voor deze richtlijn zijn geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van de structuur en inhoud van diagnostiek. In hoofdstuk 1 vindt u details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur.

Tabel 3.8 Kenmerken van diagnostiekinstrumenten

<i>Instrument</i>	<i>Age range</i>	<i>Level of functioning</i>	<i>Domains assessed</i>	<i>Number of items, scale, cutoff</i>	<i>Completed by</i>	<i>Time to administer/ score, training required, cost/ copyright issues</i>	<i>Notes</i>
AAA	16 years and above	Higher functioning (IQ > 70)	Social interaction, social skills, communication, cognitive empathy	AAA: 23 items; AQ: 50 items; EQ: 60 items; maximum score 18 Cutoff 10 for autism diagnosis	Two parts (AQ and EQ) are self-administered, diagnostic part is clinician-administered	3 hours (for AAA component); freely available	Three-part instrument consisting of the Autism-Spectrum Quotient (AQ), Empathy Quotient (EQ) and a clinician-conducted diagnostic questionnaire – the AAA. No norms available for the AAA (sample size in Baron-Cohen 2005 study is small). Not been validated by anyone other than primary authors/developers.
ADI-R	18 months to adulthood	Mental age above 2 years	Language and communication; reciprocal social interactions; restricted, repetitive and stereotyped behaviours and interests	93 items, scale and cutoff unclear	Clinician administered interview of caregivers	2 to 3 hours; training required; available to buy	Although good for varying levels of severity, is has not been designed to measure change. Can be used for diagnosis.
ADOS-G	2 years to adulthood; Module 4 for high-functioning young people and adults	Across spectrum (verbal adolescents/adults only)	Social and communicative behaviours	15 items, unsure of scale or cutoff	Clinician observation	30-50 minutes, training required for research but not clinical use (although substantial experience with autism or PDD needed to use it effectively); available to buy	Originally developed as companion instrument for the ADI. Not designed to measure change but can be used for response to treatment.

Tabel 3.8 Vervolg Kenmerken van diagnostiekinstrumenten

<i>Instrument</i>	<i>Age range</i>	<i>Level of functioning</i>	<i>Domains assessed</i>	<i>Number of items, scale, cutoff</i>	<i>Completed by</i>	<i>Time to administer/ score, training required, cost/ copyright issues</i>	<i>Notes</i>
ASDI	Children (6 years plus) and adults	Higher functioning (IQ > 70)	Social interaction, interests, routine, speech and language peculiarities, non-verbal communication, motor clumsiness	20 items, 6 sub-scales; 2-point scale	Structured interview of person who knows subject well and has knowledge of his/her childhood	10 minutes, no training required, freely available	Instrument still in preliminary stages of validation. Not designed to be used with DSM-IV or ICD-10 criteria but designed to reflect criteria as described by Gillberg & Gillberg (1989), which are much broader and do not include the language delay component. Should not be used as a stand-alone instrument.
ASD-DA	Adults	Intellectual disability	One measure for diagnosing autism and PDD-NOS, one measure for comorbid psychopathology, one measure for challenging behaviours	31 items, 0-1 points for each item, cutoff 19 points	Interview of third party informant	10 minutes, unclear about training, unclear about cost	Only validated by developers.

CARS	2 to adulthood	Range (lower cutoff suggested for high functioning)	Relating to people, body use, object use, emotional response, verbal and nonverbal communication	15 items, 4-point scale, cutoff of 30	Parent, caregiver or teacher; direct observation by a clinician	30 minutes, minimal training; available on request (unsure of cost)	Cannot be used alone for diagnosis. Suggested that scores do not correspond to current DSM-IV/ICD-10.
MASC	Adults (lower end unclear)	Across spectrum	Social cognition	46 questions, 3-point scale; cutoff unknown	Tester	45 minutes, minimal training; available from the author by request (cost unclear)	Validated in an Asperger's syndrome sample because of evidence that social cognition presents with only subtle impairments.
RAADS	Adults	Higher functioning (IQ > 70)	Social relatedness, language and communication; sensorimotor and stereotypes	78 items, 4-point scale	Clinician completed interview of individual	1 hour; minimal training, freely available	Superseded by RAADS-R.
RAADS-R	18-65 years	Higher functioning (IQ > 70)	Social relatedness, circumscribed interests, language, sensorimotor and stereotypes	80 items, 4-point Likert scale ≥ 65 diagnosis of autism or AD	Self-rated	45 minutes, unclear about training, unclear about cost	This new version is based on the DSM-IV-TV and ICD-10 criteria. Authors recommend use as part of assessment battery not alone. RAADS-R is still in development and not be validated by anyone other than primary authors/ developers.

AAA: Adult Asperger Assessment; ADI-R: Autism Diagnostic Interview-revised; ADOS-G: Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic; ASD-DA: Autism Spectrum Disorder-Diagnostic for Adults; ASDI: Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview; CARS: Childhood Autism Rating Scale; MASC: Movie for the Assessment of Social Cognition; RAADS: Ritvo Autism and Asperger Diagnostic Scale; RAADS-R: Ritvo Autism and Asperger Diagnostic Scale, Revised

Tabel 3.9 Psychometrische gegevens voor geïnccludeerde instrumenten

Instrument	Reliability		Internal consistency	Validity		Diagnostic (SE, SP, PPV) validity
	Inter-rater	Test-retest		Evidence of content validity	Construct validity* (concurrent, predictive) validity	
Adult Asperger Assessment (AAA)	X	X	X	X	X	SE: .92; SP: 1; PPV: 1
Autism Diagnostic Interview (ADI-R)	X	X	X	X	X	Mental age 3 to 11 years (SE: .86; SP: .91; PPV: .93); Mental age ≥12 years (SE: .86; SP: .93, PPV: .94)
Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Module 4 (adults & HF children)	Social r: .93; communication r: .84; social communication (adults & HF children) r: .92; restricted repetitive r: .82	Social r: .78; communication r: .73; social communication r: .82; restricted repetitive r: .59	Social α: .86-.91; communication α: .74-.84; social communication α: .91-.94; restricted repetitive α: .47-.56	X	X	SE: .90; SP: .93; PPV: .91

Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI)	<i>r</i> : 0.91	<i>r</i> : 0.92	X	4	X	Concurred with clinical diagnosis (all participants met at least 5/6 criteria)	X	SE: .86; SP: .62; PPV: .74
Autism Spectrum Disorder, Diagnostic for Adults (ASD-DA)	<i>r</i> : 0.295	<i>r</i> : 0.386	<i>r</i> : 0.94	4	X		X	
Childhood Autism Rating Scale (CARS)	<i>r</i> : 0.98	X	α : .73	4	<i>r</i> : 0.75	X	X	
Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC)	<i>r</i> : .99	<i>r</i> : 0.97	α : 0.85	4	X	Concurrence with ADI-R social domain: -.533		AUROC: .98
Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale (RAADS)	X	X	Social relatedness α : 0.86; language and communication α : 0.65; sensorimotor and stereotypes α : 0.73	4	X	X	X	SE: 1; SP: 1; PPV: 1
Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale – Revised (RAADS-R)	X	<i>r</i> : 0.987	Circumscribed interests α : .903; language sensory motor α : .905; social relatedness α : .923	4		Concurrence with Social Responsive-ness Scale, Adult (95.59%)		SE: .97; SP: 1, PPV: 1

* Construct (convergent, discriminant) validity

X: no data available; 4: adequately covers the different aspects of the construct that are specified in its definition

r: reliability; SE: sensitivity; PPV: positive predictive validity; SP: specificity

3.6 Overige overwegingen

- Diagnostiek vindt bij voorkeur plaats in een multidisciplinair team in de ggz (tweede lijn), in universitaire poliklinieken (tweede en derde lijn) en in autismeteams (derde lijn).
- De diagnose omvat meer dan alleen een classificatie. Terwijl de classificatie een categorale typering is naar de criteria van ICD-10 of DSM-IV (en straks DSM-5), is de diagnose een veelomvattender beredeneerd verslag, waarin het verklaringsmodel voor de problematiek uiteen wordt gezet. De diagnostiek heet dan handelingsgericht te zijn. Onder handelingsgericht verstaat men dat de diagnose inzicht biedt in specifieke, individueel bepaalde problematiek en handvatten biedt voor vervolghulpverlening (ledenenquête van de Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA) (Nederlandse Vereniging voor Autisme, 2008).
- Dat iemand een ASS heeft, zal in de loop van het leven waarschijnlijk niet meer veranderen. Het resultaat van handelingsgerichte diagnostiek verandert wel, mede doordat dit afhankelijk is van de ontwikkeling van de persoon. Deze vorm van diagnostiek kan op indicatie periodiek herhaald worden (advies van de Gezondheidsraad, 23 juni 2009).
- Het opnemen van een vragenlijst als diagnostisch instrument alléén is niet voldoende om tot een goede classificatie en diagnose te komen. In het diagnostische proces is het cruciaal om informatie te verzamelen van verschillende informanten en over verschillende situaties waarin iemand functioneert.
- De manifestatie van een ASS is de resultante van de interactie tussen aanleg en omgeving. Het doorzien en begrijpen ('diagnose') van de manier waarop een ASS zich manifesteert, is optimaal indien alle informatie – uit meer bronnen dan alleen de psychiatrie – door een team van ervaren professionals, van verschillende disciplines, wordt geëvalueerd (Klin e.a., 2005). Als de diagnostiek wordt verricht in een mono-disciplinaire praktijk door een vrijgevestigd psychiater of BIG-geregistreerde psycholoog, kan het moeilijker zijn om deze brede oriëntatie te bewerkstelligen.
- Een essentieel onderdeel van de diagnostiek is de ontwikkelingsanamnese. De informatie die hiermee verkregen wordt, dient om de huidige problematiek te kunnen plaatsen in een ontwikkelingslijn, die begint bij (of zelfs voor) de geboorte. Er zijn verschillende lijsten in omloop die kenmerken uit de ontwikkeling exploreren, maar geen van alle zijn voldoende wetenschappelijk onderzocht. Alleen iemand die gedegen kennis heeft van wat wel en niet past bij een normale ontwikkeling, kan aan de hand van deze (ingevulde) lijsten gericht doorvragen en conclusies trekken over het ontwikkelingsbeloop.

- Er zijn veel lijsten voor case identification en diagnostische lijsten in omloop, in verschillende versies. In de praktijk worden deze lijsten verschillend gehanteerd.
- Met slechts de bestaande instrumenten is een ASS niet te diagnosticeren. Er is niet één instrument dat methodologisch voldoende is voor het vaststellen van een classificatie of diagnose.
- Observatie-instrumenten en instrumenten die zich richten op het gedrag kunnen de stoornis missen als iemand met ASS beschikt over goede compensatiemechanismen die de achterliggende ASS-problematiek maskeren. Er wordt verondersteld dat dit het geval is bij vrouwen voor wat betreft het sociaal functioneren.
- Instrumenten kunnen gecombineerd worden en dit kan soms ook zinvol zijn om de betrouwbaarheid en validiteit van de diagnostiek te verhogen, hoewel daar vooralsnog geen evidentie voor is.
- Het gebruik van instrumenten bij volwassenen is soms tijdrovender dan de handleiding suggereert (bijvoorbeeld de ADI-R). In het algemeen geldt dat het hele diagnostische proces onvermijdelijk een arbeidsintensieve (en kostbare) aangelegenheid is. In het rapport van de Gezondheidsraad van 2009 zijn hierover belangrijke opmerkingen gemaakt.⁴
- Het is belangrijk om voorzichtig te zijn met extrapoleren van het onderzoek over diagnostische instrumenten bij kinderen naar het gebruik van deze instrumenten bij volwassenen. De instrumenten kunnen een andere betekenis hebben op itemniveau, met andere psychometrische eigenschappen, indien ze worden gebruikt bij volwassenen in plaats van kinderen.
- Het is niet bekend of de instrumenten die bij volwassenen voor diagnostiek worden gebruikt, ook geschikt zijn voor ouderen.
- Er moet, net als bij case identification, bij de diagnostiek van een volwassene met een verstandelijke beperking rekening mee worden gehouden dat sommige kenmerken van ASS ook verklaarbaar kunnen zijn door de intellectuele beperking, of juist door hoogbegaafdheid.
- Bij volwassenen met een ASS komt naast somatische problematiek ook veel psychiatrische comorbiditeit voor. Angst- en stemmingsklachten, ADHD, maar ook psychotische symptomen en verslaving kunnen een prominente rol spelen en de ASS zelfs in eerste instantie maskeren.
- Het kan moeilijk zijn om in het diagnostische proces een ASS te herkennen, omdat mensen deze kenmerken soms goed hebben gecompenseerd met aangeleerd gedrag. Pas bij doorvragen naar het hoe en waarom van hun functioneren kan duidelijk worden dat het ogenschijnlijk goede sociale functioneren in werkelijkheid met veel moeite en onzekerheid gepaard gaat. Het is te overwegen om bij twijfel aan de diagnose of het niveau van functioneren op huisbezoek te gaan, omdat

dit waardevolle informatie kan opleveren die niet wordt verkregen met interviews en vragenlijsten.

- Voor de diagnostiek van zorgbehoeften en indicatiestelling van verpleegkundige zorg bestaat er nog geen valide en betrouwbaar instrument specifiek voor mensen met een ASS. Momenteel gebruikt men bijvoorbeeld de Zorgbehoeftenlijst²⁶ (Camberwell Assessment of Need: CAN) voor het in kaart brengen van de zorgbehoeften, en de Meetschaal Zelfredzaamheid, die ontwikkeld is bij het Dr. Leo Kannerhuis, voor een inventarisatie van de zelfredzaamheid van mensen met een ASS.
- In Nederland hanteren we verschillende lijsten voor analyse van de zorgbehoeften waarvan de psychometrische eigenschappen niet bekend zijn.
- Er bestaat een sterk vermoeden dat er een tekort is aan professionals die voldoende expertise en ervaring hebben om een ASS-diagnose te kunnen stellen.
- Er bestaan persoonlijke voorkeuren in het gebruik van diagnostische instrumenten. Er is onvoldoende bewijs in de literatuur om een algemene voorkeur aan te bevelen. Anderzijds kan het rendement van een instrument toenemen doordat een clinicus veelvuldig gebruik maakt van één instrument en zich daarin bekwaamt. Er moet dan wel voor worden gewaakt dat een kokervisie ontstaat en de diagnostiek te eenzijdig wordt.
- Een aanvullend (neuro-) psychologisch onderzoek kan een goed beeld geven van de sterke en kwetsbare kanten van een individu, en kan op die manier waardevol zijn om richting te geven aan de behandeling.

3.7 Aanbevelingen

- Voorafgaand aan ieder diagnostisch onderzoek moet worden geïnventariseerd welke relevante psychosociale gegevens beschikbaar zijn uit de jeugd, van eerdere hulpverlening, uit het onderwijs, van het arbeidsverleden en overige bronnen.
- Als eerste stap in het onderzoek moeten de klachten van de persoon in kwestie en observaties van de naaste omgeving worden uitgevraagd, zowel in de breedte (op verschillende leefgebieden) als in de diepte (concreet doorvragen naar het hoe en waarom).
- Op grond van het literatuuronderzoek is er geen enkel instrument dat op grond van psychometrische data aangemerkt kan worden als een gouden standaard voor de diagnose ASS bij volwassenen. Van de onderzochte instrumenten is een aantal uit onderzoek ‘relatief’ betrouwbaar gebleken. Dat wil zeggen dat zij goede psychometrische kwaliteiten hebben, maar dat van geen enkel instrument alle psychometrische gegevens compleet zijn.
- Er is onvoldoende evidentie om een specifiek instrument aan te bevelen.

- Het is aan te bevelen om de beoordeling van de instrumenten beschreven in deze richtlijn, en de interpretatie van de uitkomsten, over te laten aan een ervaren professional die bekend is met en getraind is in de betreffende instrumenten.
- Voor het stellen van een diagnose is het nodig om het huidige functioneren vanuit het perspectief van de patiënt en zo mogelijk vanuit het perspectief van een naastbetrokkene te inventariseren. Daarbij moet de context waarin iemand zich bevindt, altijd bij de inventarisatie betrokken worden. Er moet actief worden gezocht naar relevante informatie uit meerdere bronnen.
- Daarnaast is het noodzakelijk voor het kunnen stellen van een diagnose dat een ASS ook blijkt uit de ontwikkelingsanamnese, bij voorkeur opgenomen door middel van een (semi-) gestructureerd interview. Als er geen betrouwbare ontwikkelingsanamnese mogelijk is – ondanks intensieve en creatieve pogingen daartoe – mag een diagnose niet louter om die reden onthouden worden, als er uit de rest van het onderzoek gegronde klinische overwegingen zijn aan te nemen dat er sprake is van ASS. In dit geval moet extra aandacht worden besteed aan de motivering in de beschrijvende diagnose.
- Voor het verkrijgen en interpreteren van gegevens uit een ontwikkelingsanamnese is kennis van de normale ontwikkeling noodzakelijk. Bij mensen met een verstandelijke beperking dient de ontwikkelingsanamnese vergeleken te worden met de ontwikkeling van mensen met een vergelijkbare mentale leeftijd.
- Naast de focus op de ASS dient in het onderzoek breed te worden gekeken naar eventuele bijkomende psychiatrische en somatische problematiek (comorbiditeit), alternatieve verklaringen (differentiële diagnose) en naar de zorgbehoeften op verschillende leefgebieden. Dat laatste is niet direct van belang voor een classificatie, maar wel relevant voor het volledig kunnen omschrijven van de situatie. Deze bevindingen dienen te worden gevat in een heldere en complete beschrijvende diagnose.
- Om een kokervisie te voorkomen, wordt aanbevolen om een in het diagnostische proces standaard gebruik te maken van een goed gevalideerd instrument voor het signaleren van psychopathologie.
- Tijdens de diagnostische fase moeten somatische factoren steeds in overweging worden genomen. Immers, bij mensen met een ASS spelen sensorische overgevoeligheid, motorische en darmproblematiek en allergieën vaak een rol zonder dat dit altijd spontaan wordt gerapporteerd, vaak omdat het vermogen om somatische symptomen te voelen, of die gevoelens te beschrijven, tekortschiet.
- Bij het nog ontbreken van een instrument voor diagnostiek van zorgbehoeften bij mensen met een ASS beveelt de werkgroep de Zorgbe-

hoeftenlijst (RUG/UvA, 2004) aan (Dit is de vertaling van de Camberwell Assessment of Need: CAN). Er zijn aanwijzingen dat de CAN een valide en betrouwbaar instrument is om de zorgbehoeften van mensen met psychiatrische stoornissen in te schatten (Phelan e.a., 1995).

- Voor de somatische diagnostiek en comorbiditeit wordt aangeraden kennis te nemen van publicaties als de richtlijn Nederlandse Vereniging van Artsen Somatisch Werkzaam in de Psychiatrie (NVASP).
- Het wordt aanbevolen om, ter ondersteuning van de diagnostische afwegingen, een tijdlijn te maken met contextuele en feitelijke informatie gedurende de levensloop.
- Een diagnose (dan wel classificatie) binnen het autismespectrum mag alleen gesteld worden door een BIG-geregistreerde psychiater, psycholoog of verpleegkundig specialist (artikel 14), bij voorkeur in een multidisciplinair team. Voor al deze professionals geldt dat zij een gedegen kennis en ruime ervaring moeten hebben met diagnostiek van autismespectrumstoornissen bij volwassenen (bevoegd en bekwaam). De diagnose (classificatie) mag alleen gesteld worden als een van deze professionals de betrokkene zelf heeft gesproken.
- Het onderzoek dient te worden afgesloten met een beschrijvende diagnose. Uit de formulering van de beschrijvende diagnose moet blijken hoe de behandeling in eerste instantie zou moeten worden vormgegeven. In die zin vormt de conclusie van het diagnostische onderzoek de opmaat voor de behandeling.
- Direct aansluitend op de diagnose dient gestart te worden met minimaal psycho-educatie en/of een steunend en structurerend contact voor de volwassene met ASS en zo mogelijk de directe naasten. Het horen dat de diagnose ASS is gesteld, kan namelijk veel indruk maken op de persoon met een ASS, wat kan leiden tot andere psychische klachten.
- Er moet in het diagnostische proces aandacht zijn voor de wijze waarop iemand compenseert voor de onderliggende beperkingen.

3.8 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar het volgende.

- Comorbiditeit en de geschiktheid van instrumenten die gericht zijn op andere psychiatrische stoornissen voor het gebruik in een populatie van volwassenen met een ASS.
- De aanvullende waarde van (neuro-) psychologisch onderzoek. Daarbij moet ook aandacht worden besteed aan de manier waarop mensen met een ASS psychologische taken uitvoeren en moet niet alleen gelet worden op de kwantitatieve scores.
- Instrumenten die de ontwikkelingsanamnese kunnen ondersteunen.
- Instrumenten voor diagnostiek van zorgbehoeften en indicatiestelling van verpleegkundige zorg specifiek voor mensen met een ASS.

- Instrumenten voor diagnostiek bij ouderen bij wie een vermoeden bestaat van een ASS.
- De relatie tussen somatische problematiek en autismespectrumstoornissen.

3.9 Algemene aanbevelingen case identification en diagnostiek

- De werkgroep is van mening dat meer geïnvesteerd moet worden in het ontwikkelen van kennis en expertise op het gebied van autismespectrumstoornissen bij volwassenen bij professionals werkzaam in de eerste lijn, de ggz en universitaire centra.
- De werkgroep beveelt aan om in landelijk verband te streven naar uniformiteit in het gebruik van instrumenten, zodat optimale ervaring opgedaan kan worden.
- Het wordt aanbevolen om training in de diagnostiek van autismespectrumstoornissen bij volwassenen op een breder niveau te organiseren dan alleen op instellingsniveau, om zo meer uniformiteit en consensus te bereiken.

4 Overzicht van signalen en symptomen

Deze paragraaf heeft nadrukkelijk geen diagnostische functie en de inhoud is niet wetenschappelijk onderzocht. De signalen en symptomen in deze paragraaf dienen louter ter ondersteuning van de verwijzer in het onderbouwen van de verwijzing bij een vermoeden van een ASS.

De wijze waarop en de mate waarin een ASS bij adolescenten en volwassenen zichtbaar wordt, kan nogal verschillen. Dit wordt in belangrijke mate bepaald door (sociale) omgevingsfactoren, persoonlijkheidsfactoren en/of door het niveau van functioneren. Enerzijds wordt bij normaal en hoogbegeefde mensen de ASS vaak gemaskeerd door het intellectuele vermogen, het vermogen om gedrag van anderen te imiteren, opvallende persoonlijkheidskenmerken en/of andere comorbiditeit. Anderzijds kan bij mensen met een verstandelijke beperking het gedrag ook verklaarbaar zijn vanuit het niveau van functioneren.

De volgende lijst van signalen en symptomen is een combinatie van enerzijds signalen en symptomen van ontwikkelingsvertraging en anderzijds de aanwezigheid van opvallende kenmerken. De lijst kan een leidraad vormen voor de verwijzer die in gesprek gaat met de patiënt (en/of direct betrokkenen) om het huidige functioneren in kaart te brengen. De lijst dient er tevens voor om professionals sensitief en alert te maken op aanwijzingen voor een ASS. Deze lijst is een compilatie van klinische ervaringen van de werkgroepleden en informele lijsten zoals die in den lande in omloop zijn.

4.1 Sociaal-emotionele vaardigheden

In contacten verschillen mensen met een ASS sterk van elkaar. Hierin zijn uitersten zichtbaar: er zijn mensen die geen contact aangaan met de mensen in hun omgeving of dit alleen op uitnodiging van de ander doen, en er zijn mensen die juist opvallend veel contact leggen, bijna zonder aanzien des persoons. Hier volgt een aantal aandachtspunten.

- Pas bij nadere kennismaking valt formaliteit en het aangeleerde van het gedrag op en blijkt verdieping van contact moeilijk of niet mogelijk. Het gevoelsleven lijkt vaak weinig gedifferentieerd. Het contact is veelal functioneel en staat ten dienste van eigen behoeften. Zich inleven in en rekening houden met een ander is moeilijk.
- Egocentrisch gedrag: schijnbaar gebrek aan empathie, lijkt erg met zichzelf bezig. Kan vaak alleen vanuit het eigen gezichtspunt en de eigen beleving reageren.
- Het hanteren en begrijpen van (subtiele) sociale gedragscodes verloopt moeizaam; sociale hints worden niet opgepikt. Er is vaak sprake van onvoldoende distantie, grenzeloosheid en het ontbreken van sociale voelhorens. Kan als erg eigenwijs en/of bot ervaren worden. Heeft soms zeer eigenzinnige ideeën (idiosyncratische logica).
- Kan soms overspoeld worden door emoties. Vaak is er onvermogen om duidelijk te maken wat de emotie veroorzaakt.
- Komt emotioneel vaak jonger over dan leeftijdgenoten en kan opvallend kinderlijk reageren. Vaak is sprake van naïviteit of gebrek aan 'gezond verstand'. Vermijdt sociale situaties en contacten (feestjes, borrels, gezamenlijk pauzeren, wachten op het schoolplein).
- Moeite met een gesprek starten en/of aan de gang te houden.
- Onvermogen om de communicatiestijl aan te passen aan de sociale situatie (bijvoorbeeld erg formeel blijven of juist erg informeel, geen rekening houden met hiërarchie of etiquette).
- Relatieproblemen met partner en/of kinderen en/of familie, conflicten in de werksituatie met collegae en/of superieuren, moeite met samenwerken.
- Beschouwt zichzelf of wordt door anderen beschouwd als eenling. Heeft vaak geen hechte vriendschappen.
- Onverklaarbare, opvallende en/of vreemde discrepanties in gedrag, emoties en intellect. Soms een groot verschil tussen praktische vaardigheden en verbaal vermogen.
- Gebrek aan initiatief nemen. Moeilijk op zelfstandige wijze het leven vormgeven.
- Gebrek aan inzicht in wat in een bepaalde situatie van hem of haar wordt verwacht.

4.2 Taal en spraak

Net als op sociaal-emotieel gebied verschillen mensen met een ASS sterk van elkaar in communicatie en het taalgebruik. Binnen de groep mensen met een ASS zien we mensen die verbaal zeer begaafd zijn en hiermee hun leven lang hun omgeving kunnen imponeren. Er is echter ook een subgroep die weinig spraakzaam is.

- Gespreksregels worden slecht of onvoldoende gehanteerd. Soms wordt hetgeen de ander zegt letterlijk opgevat. Grapjes van anderen begrijpt de persoon met een ASS niet altijd. Ook begrijpen of appreciëren anderen de grapjes van de persoon met een ASS niet altijd.
- Het taalgebruik zelf is vaak (subtiel) afwijkend: concretisme, soms deftig, pedant, formeel, (te) volwassen. Soms is de spreektoon opvallend (monotoon, vlak, staccato, luid, schel, snel, onduidelijk) en niet passend in de context.
- Onvermogen om de sociale regels in de communicatie te hanteren.
- Soms zijn er begripsproblemen: misverstanden door letterlijk nemen van betekenis, gebrek aan herkennen van ironie, sarcasme, metaforen, of eigenzinnige interpretaties.
- Beperkt praten of excessief praten tegen de ander in plaats van juist met de ander, waarbij er vooral over eigen interesses wordt gepraat (lang uitweiden en monologen in plaats van een gesprek).
- De persoon met een ASS vraagt geregeld wat er met een bepaalde vraag wordt bedoeld en heeft dikwijls moeite met het vlot vinden en formuleren van een antwoord.

4.3 Non-verbale communicatie

- Het gebruikmaken van non-verbale communicatie (lichaamstaal zoals mimiek en gebaren) is vaak beperkt of ongewoon. Er kan bijvoorbeeld sprake zijn van afwijkend oogcontact (geen, weinig, te nadrukkelijk, te lang, starend, te kort, langs je heen kijken), maar er kan ook sprake zijn van adequaat (aangeleerd) oogcontact.
- Non-verbale communicatie 'leest' de persoon met een ASS vaak niet goed bij de ander (bijvoorbeeld niet gemakkelijk uit iemands gezichtsuitdrukking of lichaamstaal en stemgebruik opmaken wat hij of zij denkt of voelt).
- Begroetings- en afscheidsrituelen zijn veelal afwezig, of maken de indruk aangeleerd te zijn.
- Soms is er een gebrek aan bewustzijn van andermans persoonlijke ruimte, of is de persoon met een ASS er zeer gevoelig voor dat een ander van de eigen persoonlijke ruimte betreedt.
- De persoon met een ASS merkt niet altijd op of een gesprekspartner geboeid wordt door wat hij of zij vertelt.

4.4 Gewoonten en veranderingen, interesses, rigiditeit

- Rigide, star aan eigen gewoonten vasthouden (in tijd, volgorde, plaats); starre, niet-functionele denkpatronen hanteren; handelingen blijven uitvoeren zoals ze aangeleerd zijn. Geringe bereidheid tot overwegen van een alternatieve denkwijze.
- Het tempo van handelen niet kunnen aanpassen aan (veranderde) omstandigheden, reageren met onrust, spanning, verzet of andere klachten op verstoring van de dagelijkse routine, op veranderingen, of op onverwachte situaties en nieuwe dingen.
- Er is een neiging zichzelf en anderen rigide aan regels te houden (normatief), waardoor gemakkelijk conflicten ontstaan. Ook komt het voor dat mensen met een ASS juist moeite hebben om zich aan (door anderen bepaalde) regels of afspraken te houden, vooral als het waarom voor hen niet duidelijk is.
- Grote voorkeur voor vaste patronen. Tijdens stages of werk valt vaak de weinig flexibele instelling van de persoon op, alsmede de moeite met zaken die anders lopen dan ze gewend zijn, of anders dan ze zelf in hun hoofd hebben.
- Opvallende vaardigheden of kennis op één gebied.
- Specifieke interesses en/of hobby's waarmee iemand zich excessief kan bezighouden. Hierbij kan het zowel gaan om een gangbaar als om een 'afwijkend' interessegebied.
- Aandacht en concentratie die iemand kan opbrengen zijn erg afhankelijk van belangstelling voor het onderwerp. Er is een sterke focus op de eigen interesse.

4.5 Fantasie en voorstellingsvermogen

- Volwassenen met een ASS kunnen een tegenstrijdig beeld vertonen op het gebied van de verbeelding en het voorstellingsvermogen. Enerzijds kan er sprake zijn van een onderontwikkelde fantasie en verbeelding in vergelijking tot het algehele niveau van functioneren met als gevolg moeite met abstraheren en communicatie op concreet niveau. Anderzijds kan de fantasie en verbeelding juist sterk ontwikkeld zijn, waardoor er een risico is dat de grenzen tussen realiteit en fantasie uit het oog worden verloren.
- Te weinig verbeelding uit zich in: zich niet iets nieuws, iets anders dan het gekende of bekende voor kunnen stellen; zich geen voorstelling kunnen maken van iets wat nog niet gebeurd is; een sterk egocentrisch overkomende blik op de wereld; onbespreekbaar zijn van iets wat iemand zelf nog niet heeft meegemaakt; rigide denkpatronen (zwart-witdenken); stereotiepe wijze van herhalen van eenmaal aangeleerd gedrag; moeilijk zich een toekomstige situatie kunnen voorstellen.

- Te veel verbeelding uit zich in: blijven hangen in fantasie; bizar aandoende angsten die irreëel, maar zeer hardnekkig kunnen zijn; het doorschieten van ideeën; onvermogen fantasie en werkelijkheid te onderscheiden.
- Verbeeldingstaal als: ‘Wat zou je doen als...’ ; ‘Stel je voor dat...’ geeft onrust en kan irritatie of angst veroorzaken.

4.6 Cognitie (Theory of Mind, centrale coherentie en executief functioneren)

- Concrete en functionele instelling (dingen moeten ‘nut’ hebben).
- Moeite met overzien van consequenties van gedrag.
- Contextblindheid (geen oog hebben voor de context in betekenisverlening van een situatie: geen rekening houden met de context).
- Detailgerichtheid, bijvoorbeeld geen overzicht hebben.
- Beperkt zelfinzicht, ziekte-inzicht en introspectief vermogen.
- Er wordt niet gemakkelijk een adequate hulpvraag gesteld.
- Leeft vooral in het hier en nu, leeft bij de dag (weinig idee van toekomst).
- Er zijn vaak problemen bij de dagelijkse zelfredzaamheid en bij het generaliseren van geleerde vaardigheden. Intellectuele mogelijkheden kunnen vaak in de praktijk niet waargemaakt worden. Er is dan geen sprake van onwil, maar van onkunde. Het intelligentieprofiel is vaak disharmonisch.
- Problemen met het plannen, organiseren en uitvoeren van taken. De betrokkene kan blijven hangen in details en kan moeite hebben met het (om)schakelen van de ene activiteit naar de andere (inertie).
- Relatief trage informatieverwerkingsnelheid. Twee dingen (bijvoorbeeld opdrachten) tegelijkertijd uitvoeren (het zogeteihen multi-taken) is vaak erg lastig.
- Werk of een functie onder intellectueel niveau of opleidingsniveau, of geen werk.

4.7 Motoriek

- Vaak is er sprake van vreemde, houterige, stramme, onhandige grove of houterige motoriek (bij sporten, rennen).
- Naast opvallende stereotype bijzonderheden zoals wiegen of fladderen bij spanning, en vreemde handbewegingen zoals wringen of wrijven, kunnen er ook eigenaardigheden zijn als grimassen of tics, bewegingsarmoede, of juist overbeweeglijkheid en onrust.
- Er zijn soms discrepanties tussen en binnen de fijne en grove motoriek waardoor er een wisselend beeld kan ontstaan.
- Het handelingspatroon is veelal traag.

4.8 Zintuigen en overgevoeligheid

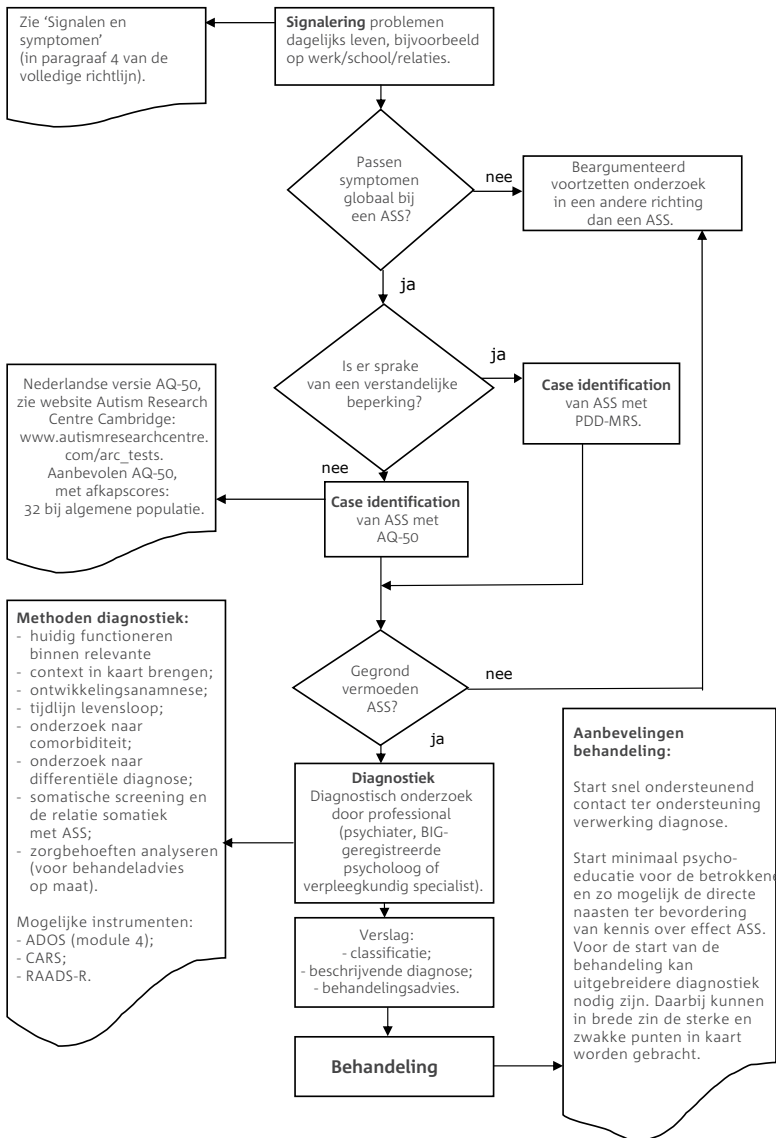
- De reactie op zintuiglijke prikkels kan verstoord zijn. Er kan sprake zijn van een (in intensiteit wisselende) onder- of overgevoeligheid voor bijvoorbeeld geluid, licht, geur, tast, smaak, temperatuur en/of pijn die een sterke negatieve reactie kan geven (paniek, onrust, agressie). Soms is er sprake van een grote gevoeligheid (bijvoorbeeld een absoluut gehoor; een voorkeur voor bepaald eten of speciale kledingstof; sterk visueel ingesteld zijn; tactiele prikkels opzoeken door voelen aan voorwerpen). Ook wordt soms een overgevoelige reactie geconstateerd, bijvoorbeeld op medicatie, voeding(ssupplementen) of genotsmiddelen.
- Naast deze overgevoeligheid zien we vaak (eveneens) een ondergevoeligheid, hetgeen tot uiting kan komen in bijvoorbeeld een hoge pijngrens of een afwijkende temperatuurbeleving.
- Gefascineerd kunnen zijn door bewegingen, lichteffecten enzovoort.
- Snel afgeleid zijn door omgevingsprikkels (overprikkeling, vooral in sociale situaties), overal op reageren, trage informatieverwerking.
- Opvallend kan het onvermogen zijn om te selecteren uit de veelheid van prikkels (informatie) om te bepalen wat belangrijk is en wat niet en hoe daarop adequaat te reageren.
- Soms maar één zintuig tegelijk kunnen gebruiken, of zintuiglijke prikkels verwarren (bijvoorbeeld licht horen; smaak zien).

4.9 Overige signalen en symptomen

- De aanwezigheid van bloedverwanten bij wie de classificatie autisme, stoornis van Asperger of PDD-NOS is gesteld.
- Contact hebben gehad met (psychiatrische) hulpverlening voor jeugd en/of volwassenen.
- Er kan sprake zijn van (plotselinge) angsten, paniek-, agressie- of driftaanvallen, waarbij lang niet altijd de oorzaak duidelijk is.
- Veelal is er sprake van bijkomende psychiatrische problematiek zoals stemmingsstoornissen, angststoornissen, ADHD, verslaving, psychotische stoornissen en persoonlijkheidsstoornissen.

5 Stroomdiagram case identification, classificatie en diagnostiek

Figuur 3.5 Stroomdiagram case identification, classificatie en diagnostiek



Noten

- 1 De diagnose omvat meer dan alleen een classificatie (zie ook paragraaf 3.5). Het geheel wordt hier aangeduid met 'diagnostiek', of 'het diagnostische proces'.
- 2 In de DSM-5 zullen zintuiglijke problemen waarschijnlijk wel in de classificatiecriteria worden opgenomen.
- 3 Zie ook de nieuwe *Multidisciplinaire richtlijn Signalering en screening van autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen voor de jeugdgezondheidszorg* (verwacht in 2014).
- 4 De opmerking uit het rapport van de Gezondheidsraad (2009): 'Een ander knelpunt ligt in de financiële sfeer en in de productiegerichtheid. Het stellen van een diagnose binnen het autistische spectrum is een arbeidsintensieve aangelegenheid. Idealerweise wordt voor iedereen een handelingsgerichte diagnose gesteld die aanknopingspunten geeft voor de verdere hulpverlening. In de praktijk echter wordt vaak volstaan met slagboomdiagnostiek: het vaststellen van een DSM-IV-classificatie zonder daarbij de specifieke mogelijkheden, beperkingen en hulpvraag van de persoon in kwestie goed in kaart te brengen. Er zijn vier factoren die slagboomdiagnostiek in de hand werken: de kosten; tijdgebrek door productiegerichtheid; de dbc- (diagnose-behandelcombinatie-) systematiek; en het feit dat voor het aanvragen van een indicatie voor AWBZ-zorg, PGB (persoonsgebonden budget) of speciaal onderwijs/LGF (leerlinggebonden financiering) slechts een classificatie vereist is, en geen uitgebreide diagnose- en behandelrapport. Simpelweg classificeren is sneller en goedkoper dan het opstellen van een volledige handelingsgerichte diagnose. En ook de dbc-systematiek van het koppelen van een enkelvoudige diagnose aan een bijbehorende behandeling is primair classificatiegericht. Specialistische dbc's die dit probleem kunnen ondervangen, zijn wel in ontwikkeling, maar het is onduidelijk wanneer ze daadwerkelijk beschikbaar zullen zijn.'

Literatuur

- Allison, C., Auyeung, B., & Baron-Cohen, S. (2012). Toward brief 'red flags' for autism screening: The short Autism Spectrum Quotient and the short Quantitative Checklist in 1,000 cases and 3,000 controls. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51, 202-212.
- Andrews, G., Peters, L., & Teeson, M. (1994). *The measurement of consumer outcomes in mental health*. Canberra, Australia: Australian Government Publishing Services.
- APA. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Attwood, T. (2006). The pattern of abilities and development of girls with Asperger's syndrome. In *Asperger's and Girls*, (pp. 1-7). Arlington, TX: Future Horizons.
- Backer van Ommeren, T., Begeer, S., Scheeren, A.M., & Koot, H.M. (2012). Measuring reciprocity in high-functioning children and adolescents with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *42*, 1001-1010.
- Baron-Cohen, S. (2000). Is Asperger syndrome/high-functioning autism necessarily a disability? *Development and Psychopathology*, *12*, 489-500.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The Autism-spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*, 5-17.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Robinson, J., & Woodbury-Smith, M. (2005). The Adult Asperger Assessment (AAA): A diagnostic method. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*, 807-819.
- Bashe, P.M., & Kirby, B.L. (2005). *The OASIS Guide to Asperger syndrome*. New York: Crown Publishers.
- Bastiaansen, J.A., Thioux, M., Nanetti, L., Gaag, C. van der, Ketelaars, C., Minderaa, R., e.a. (2011). Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, *69*, 832-838.
- Bastiaansen, J.A., Meffert, H., Hein, S., Huizinga, P., Ketelaars, C., Pijnenborg, M., e.a. (2011). Diagnosing autism spectrum disorders in adults: The use of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) module 4. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 1256-1266.
- Begeer, S., El Bouk, S., Boussaid, W., Terwogt, M.M., & Koot, H.M. (2009). Underdiagnosis and referral bias of autism in ethnic minorities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*, 142-148.
- Berument, S.K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999). Autism screening questionnaire: Diagnostic validity. *British Journal of Psychiatry*, *175*, 444-451.
- Bhaumik, S., Tyrer, F., Barrett, M., Tin, N., McGrother, C.W., & Kiani, R. (2010). The relationship between carers' report of autistic traits and clinical diagnoses of autism spectrum disorders in adults with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*, *31*, 705-712.
- Bloeman, O.J.N, Deeley, Q., Sundram, F., Daly, E.M., Barker, G.J., Jones, D.K., e.a. (2010). White matter integrity in Asperger syndrome: a preliminary diffusion tensor magnetic resonance imaging study in adults. *Autism Research*, *3*, 203-213.

- Bölte, S., Poustka, F., & Constantino, J.N. (2008). Assessing autistic traits: Cross-cultural validation of the Social Responsiveness Scale (SRS). *Autism Research, 1*, 354-363.
- Brugha, S.T., McManus, S., Bankart, J., Scott, F., Purdon, S., Smith, J., e.a. (2011). Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Archives of General Psychiatry, 65*, 459-465.
- Buitelaar, J.K., Gaag, R.J. van der, Klin, A., & Volkmar, F. (1999). Exploring the boundaries of pervasive developmental disorder not otherwise specified: Analyses of data from the DSM-IV autistic disorder field trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 29*, 33-43.
- Burlingame, G.M., Lambert, M.J., Reisinger, C.W., Neff, W.M., & Mosier, J. (1995). Pragmatics of tracking mental health outcomes in a managed care setting. *Journal of Mental Health Administration, 22*, 226-236.
- Capone, G.T., Grados, M.A., Kaufmann, W.E., Bernad-Ripoll, S., & Jewell, A. (2005). Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist. *American Journal of Medical Genetics, Part A, 134*, 373-80.
- Cuccaro, M.L., Wright, H.H., Rownd, C.V., Abramson, R.K., Waller, J., & Fender, D. (1996). Professional perceptions of children with developmental difficulties: The influence of race and socioeconomic status. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 26*, 461-469.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., e.a. (2006). Introducing MASC autism: A movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 36*, 623-636.
- Ecker, C., Marquand, A., Mourão-Miranda, J., Johnston, P., Daly, E.M., Brammer, M.J., e.a. (2010). Describing the brain in autism in five dimensions: Magnetic resonance imaging-assisted diagnosis of autism spectrum disorder using a multiparameter classification approach. *Journal of Neuroscience, 30*, 10612-10623.
- Ehlers, S., & Gillberg, C. (1993). The epidemiology of Asperger syndrome: A total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 34*, 1327-1350.
- Esbensen, A.J., Seltzer, M.M., Lam, K.S., Bodfish, J.W. (2009). Age-related differences in restricted repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 39*, 57-66.
- Ferriter, M., Hare, D., Bendall, P., Cordess, C., Elliot, K., Hudson, I., e.a. (2001). Brief report: Assessment of a screening tool for autistic spectrum disorders in adult population. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 31*, 351-353.
- Fombonne, E., & Chakrabarti, S. (2001). No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics, 108*, E58.

- Garfin, D.G., McCallon, D., & Cox, R. (1988). Validity and reliability of the Childhood Autism Rating Scale with autistic adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *18*, 367-378.
- Geurts, H.M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*, 74-82.
- Geurts, H.M., Deprey, I., & Ozonoff, S. (2010). De diagnostiek van comorbiditeit bij patiënten met een autismespectrumstoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *52*, 753-761.
- Gezondheidsraad. (2009). *Autismespectrumstoornissen: Een leven lang anders*. Den Haag: Gezondheidsraad.
- Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., & Greden, J. (2002). Depression in persons with autism: Implications for research and clinical care. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *32*, 299-306.
- Gillberg, C., & Coleman, M. (2000). *The biology of autistic syndromes* (3rd ed.). London: Cambridge University Press.
- Gillberg, C., & Billstedt, E. (2000). Autism and Asperger syndrome: Coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *102*, 321-30.
- Gillberg, C., Rastam, M., & Wentz, E. (2001). The Asperger Syndrome (and high functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI): A preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism*, *5*, 57-66.
- Gould, J., & Ashton-Smith, J. (2011). Missed diagnosis or misdiagnosis? Girls and women on the autism spectrum. *Good Autism Practice*, *12*, 34-41.
- Happé, F., & Charlton, R.A. (2012). Aging in autism spectrum disorders: A mini-review. *Gerontology*, *58*, 70-78.
- Hellings, J.A., Nickel, E.J., Weckbaugh, M., McCarter, K., Mosier, M., & Schroeder, S.R. (2005). The overt aggression scale for rating aggression in outpatient youth with autistic disorder: Preliminary findings. *Journal of Neuro-psychiatry and Clinical Neurosciences*, *17*, 29-35.
- Hoekstra, R.A., Bartels, M., Cath, D.C., & Boomsma, D.I. (2008). Factor structure, reliability and criterion validity of the Autism-Spectrum Quotient (AQ): A study in Dutch population and patient groups. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*, 1555-1566.
- Hoekstra, R.A., Vinkhuyzen, A.A., Wheelwright, S., Bartels, M., Boomsma, D.I., Baron-Cohen, S., e.a. (2011). The construction and validation of an abridged version of the autism-spectrum quotient (AQ-Short). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 589-596.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., e.a. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, *9*, 35.
- Holmes, N., Shah, A., & Wing, L. (1982). The Disability Assessment Schedule: A brief screening device for use with the mentally retarded (DAS). *Psychological Medicine*, *12*, 879-890.

- Holtmann, M., Bölte, S., & Poustka, F. (2007). Autism spectrum disorders: Sex differences in autistic behaviour domains and coexisting psychopathology. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49, 361-366.
- James, I.A., Mukaetova-Ladinska, E., Reichelt, K., Briel, R., & Scully, A. (2006). Diagnosing Aspergers syndrome in the elderly: A series of case presentations. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 951-960.
- Jones, R.M., Wheelwright, S., Farrell, K., Martin, E., Green, R., Di Ceglie, D., & Baron-Cohen S. (2012). Brief report: Female-to-male transsexual people and autistic traits. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 301-306.
- Kan, C.C., Buitelaar, J.K., & Gaag, R. J. van der. (2008). Autism spectrum disorders in adults. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152, 1365-1369.
- Klin, A., Saulnier, C., Tsatsanis, K., & Volkmar, F.R. (2005). Chapter 29: Clinical evaluation in autism spectrum disorder: Psychological assessment within a transdisciplinary framework. In F.R. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D.J. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and developmental disorders* (3rd ed., pp. 772-798). Hoboken, NJ: Wiley.
- Kraijer, D.W. (1997a). *Autism and autistic-like conditions in mental retardation*. Andover, UK: Taylor & Francis.
- Kraijer, D.W. (1997b). *PDD-MRS-Form*. Andover, UK: Taylor & Francis.
- Kraijer, D., & Bildt, A. de. (2005). The PDD-MRS: An instrument for identification of autism spectrum disorders in persons with mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 499-513.
- Kraijer, D.W. (2004). *Handboek autismspectrumstoornissen en verstandelijke beperking*. Lisse: Harcourt Book Publishers; 2004.
- Krug, D.A., Arick, J.R., & Almond, P.G. (1979). Autism screening instrument for educational planning background and development. In: J. Oilliam (Ed.), *Autism: diagnosis, instruction, management and research*. Austin: University of Texas at Austin Press.
- Krug, D.A., Arick, J.R., & Almond, P.G. (1980). Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 21, 221-229.
- Kurita, H., Koyama, T., & Osada, H. (2005). Autism-spectrum Quotient-Japanese version and its short forms for screening normally intelligent persons with pervasive developmental disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 490-496.
- Lai, M.C., Lombardo, M.V., Pasco, G., Ruigrok, A.N., Wheelwright, S.J., Sadek, S.A., e.a. (2011). A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions. *PLoS one*, 6, e20835.
- Lange, N., Dubray, M.B., Lee, J.E., Froimowitz, M.P., Froehlich, A., Adluru, N., e.a. (2010). Atypical diffusion tensor hemispheric asymmetry in autism. *Autism Research*, 3, 350-358.

- Lecavalier, L., Aman, M.G., Scahill, L., McDougle, C.J., McCracken, J.T., Vitiello, B., e.a. (2006). Validity of the Autism Diagnostic Interview-Revised. *American Journal on Mental Retardation*, *111*, 199-215.
- Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., & McLennan, J. (1989). Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *193*, 363-387.
- Lord, C. (2011). Epidemiology: How common is autism? *Nature*, *474*, 166-168.
- Lord, C., & Costello, C. (2005). Diagnostic Instruments in ASD. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (3rd ed. Vol. II, Chapter 28, pp. 50-751).
- Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., Rutter, M., Bregman, J., Folstein, S., e.a. (1997). Diagnosing autism: Analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *27*, 501-517.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L. Cook, E.H. Jr., Leventhal, B.L., DiLavore, P.C., e.a. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*, 205-223.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C. & Risi, S. (2001). *Autism diagnostic observation schedule*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M.U., & Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *32*, 1910-1917.
- Mandell, D.S., Listerud, J., Levy, S.E., & Pinto-Martin, J.A. (2002). Race differences in the age at diagnosis among medicaid-eligible children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *41*, 1447-1453.
- Mandell, D.S., Wiggins, L.D., Carpenter, L.A., Daniels, J., DiGuseppi, C., Durkin, M.S., e.a. (2009). Racial/ethnic disparities in the identification of children with autism spectrum disorders. *American Journal of Public Health*, *99*, 493-498.
- Mattila, M.L., Hurtig, T., Haapsamo, H., Jussila, K., Kuusikko-Gauffin, S., Kielinen, M., e.a. (2010). Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community- and clinic-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*, 1080-1093.
- Matson, J.L., & Wilkins, J. (2007). Reliability and factor structure of the Autism Spectrum Disorders: Diagnosis Scale for Intellectually Disabled Adults (ASD-DA). *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, *19*, 565-577.

- Matson, J.L., Boisjoli, J.A., González, M.L., Smith, K.R., & Wilkins, J. (2007). Norms and cut off scores for the Autism Spectrum Disorders Diagnosis for Adults (ASD-DA) with intellectual disability. *Research in Autism Spectrum Disorders, 1*, 330-338.
- Matson, J.L., Wilkins, J., Boisjoli, J. A., & Smith, K.R. (2008). The validity of the autism spectrum disorders diagnosis for intellectually disabled adults (ASD-DA). *Research in Developmental Disabilities, 29*, 537-546.
- McFarland, G.K., & McFarlane, A. (1993). *Nursing diagnosis & intervention. Planning for patient care* (2nd. ed.). St. Louis: Mosby.
- Mesibov, G.B., Schopler, E., Schaffer, B., & Michal, N. (1989). Use of the childhood autism rating scale with autistic adolescents and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 28*, 538-541.
- Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA) (2008). *Een plek om te leven. Een onderzoek naar de leefsituatie van mensen met autisme* (A place to live. A study on the daily circumstances of individual with autism). Bilthoven: NVA.
- NVA. (2008). *Een plek om te leven: Een onderzoek naar de leefsituatie van mensen met autisme*. Bilthoven: Nederlandse Vereniging voor Autisme.
- NVvP. (2004). *Richtlijn psychiatrisch onderzoek bij volwassenen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Raadpleegbaar via: http://www.cbo.nl/Downloads/292/psychondz_rl_2005.pdf.
- Nunnally, J.C., & Bernstein, I.H. (1994). *Psychometric theory* (3rd ed.). New York: McGraw-Hill, Inc.
- Nylander, L., & Gillberg, C. (2001). Screening for autism spectrum disorders in adult psychiatric out-patients: A preliminary report. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 103*, 428-434.
- Phelan, M., Slade, M., Thornicroft, G. Dunn, G., Holloway, F., Wykes, T., e.a. (1995). The Camberwell Assessment of Need: The validity and reliability of an instrument tot assess the needs op people with severe mental illness. *British Journal of Psychiatry, 167*, 589-595.
- Polit, D.F., Beck, C.T., & Owen, S.V. (2007). Is the CVI an acceptable indicator of content validity? appraisal and recommendations. *Research in Nursing and Health, 30*, 459-467.
- Prosser, H., Moss, S., Costello, H., Simpson, N., Patel, P, & Rowe, S. (1998). Reliability and validity of the Mini PAS-ADD for assessing psychiatric disorders in adults with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research, 42*, 264-272.
- Ritvo, R.A., Ritvo, E.R., Guthrie, D., Yuwiler, A., Ritvo, M.J., & Weisbender, L. (2008). A scale to assist the diagnosis of autism and Asperger's disorder in adults (RAADS): a pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 38*, 213-223.

- Ritvo, R.A., Ritvo, E.R., & Guthrie, D. (2011). The Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R): A scale to assist the diagnosis of autism spectrum disorders in adults: an international validation study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 1076-1089.
- Rojahn, J., Matson, J.L., Lott, D., Esbensen, A.J., & Smalls, Y. (2001). The Behavior Problems Inventory: An instrument for the assessment of self-injury, stereotyped behavior, and aggression/destruction in individuals with developmental disabilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*, 577-588.
- Rutter, M., Bailey, A., & Lord, C. (2003). *Social Communication Questionnaire (SCQ)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Sattler, J.M. (2001). *Assessment of children: cognitive applications* (4th ed.). San Diego: Jerome M. Sattler Publisher Inc.
- Seltzer, M.M., Shattuck, P., Abbeduto, L., & Greenberg, J.S. (2004). Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *10*, 234-247.
- Stoesz, B.M., Montgomery, J.M., Smart, S.L., & Hellsten, L.A. (2011). Review of five instruments for the assessment of Asperger's disorder in adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *25*, 376-401.
- Sturmey, P., Burcham, K.J., & Perkins, T.S. (1995). The Reiss Screen for Maladaptive Behaviour: its reliability and internal consistencies. *Journal of Intellectual Disability Research*, *39*, 191-195.
- Tsakanikos, E., Sturmey, P., Costello, H., Holt, G., & Bouras, N. (2007). Referral trends in mental health services for adults with intellectual disability and autism spectrum disorders. *Autism*, *11*, 9-17.
- Volkmar, F.R., Cicchetti, D.V., Dykens, E., Sparrow, S.S., Leckman, J.F., & Cohen, D.J. (1988). An evaluation of the Autism Behavior Checklist. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *8*, 81-97.
- Vries, A.L.C. de, Noens, I.L., Cohen-Kettenis, P.T., Berckelaer-Onnes, I.A. van, & Doreleijers, T.A. (2010). Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*, 930-936.
- Wagner, S. (2006). Educating the female student with Asperger's. In *Asperger's and girls* (pp. 15-32). Arlington, TX: Future Horizons.
- Wakabayashi, A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Tojo, Y. (2006). The Autism-spectrum Quotient (AQ). in Japan: A cross-cultural comparison. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*, 263-270.
- Wallis, K.E., & Pinto-Martin, J. (2008). The challenge of screening for autism spectrum disorder in a culturally diverse society. *Acta Paediatrica*, *97*, 539-540.
- WHO. (1992). *The ICD-10 classification of mental behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation.

- Wilkinson, L.A. (2008). The gender gap in Asperger syndrome: where are the girls? *TEACHING Exceptional Children Plus*, 4, Article 3.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9, 11-29.
- Woodbury-Smith, M.R., Robinson, J., Wheelwright, S., & Baron-Cohen S. (2005). Screening adults for Asperger syndrome using the AQ: A preliminary study of its diagnostic validity in clinical practice. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 331-335.
- Zucker, N.L., Losh, M., Bulik, C.M., LaBar, K.S., Piven, J., & Pelphrey, K.A. (2007). Anorexia nervosa and autism spectrum disorders: Guided investigation of social cognitive endophenotypes. *Psychological Bulletin*, 133, 976-1006.

Hoofdstuk 4

Psychosociale behandeling

1 Inleiding

Deze inleiding beschrijft de huidige situatie in Nederland, de uitgangspunten voor psychosociale behandeling van autismespectrumstoornissen (ASS), de vaardigheden van hulpverleners bij behandeling van mensen met een ASS, en de inzet van ervaringsdeskundigen. In deze eerste versie van de richtlijn komen een aantal belangrijke onderwerpen aan bod. Naar een aantal onderwerpen is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan. Zo wordt bijvoorbeeld geen aandacht besteed aan zelfredzaamheidstraining in de thuissituatie en aan behandeling voor seksualiteit, terwijl mensen met een ASS wel regelmatig hulpvragen hebben op dit gebied en de werkgroep ook erkent dat dit een belangrijk thema is. De reden hiervoor is de samenwerking met NICE (zie ook hoofdstuk 1, en hoofdstuk 2, paragraaf 7), die de uitgangsvragen en onderwerpen heeft vastgesteld.

Het is in Nederland de praktijk om (indien mogelijk), nadat iemand een diagnose ASS heeft gekregen, aansluitend psycho-educatie te geven en/of psycho-educatie een onderdeel van een (andere) behandeling te maken. Daarom heeft de werkgroep ervoor gekozen om een subparagraaf over psycho-educatie toe te voegen, ondanks het gegeven dat psycho-educatie geen onderdeel vormde van de oorspronkelijke NICE-uitgangsvragen. Ook naar de behandeling van comorbiditeit is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanwezige comorbiditeit is wel van belang voor de keuze van de behandeling. Daarom wordt comorbiditeit toch kort besproken in deze richtlijn.

Aansluitend op de inleiding bespreken wij de uitgangsvragen, waarbij systematisch is gezocht naar bewijs uit de literatuur over: 'arbeidshulpverlening', 'sociale-vaardigheidstraining', 'cognitieve gedragstherapie' en 'overige psychosociale interventies'. Psychosociale interventies, in het bijzonder die gebaseerd zijn op gedrags- en educatieve benaderingen, zijn een belangrijke pijler van de behandeling voor mensen met een ASS. Veel van de ontwikkelingen op dit gebied hebben zich gericht op interventies bij kinderen, mede gebaseerd op de veronderstelling dat een vroege diagnose gevolgd door een passende behandeling in de meeste gevallen de uitkomst in het latere leven kan verbeteren. Er is echter geen evidentie dat de uitkomsten voor mensen met een ASS op de lange termijn significant beter zijn na het volgen van programma's in de kindertijd (Howlin, 1998).

In de afgelopen dertig jaar is een scala aan psychosociale interventies ontwikkeld die gericht zijn op het verbeteren van uitkomsten voor mensen met een ASS, waaronder: gedragstherapieën, sociale-vaardigheidstrainingen, sensorische integratietherapie, en kunst-, drama- en muziektherapieën. Een probleem bij het evalueren van de effectiviteit van deze psychosociale interventies voor volwassenen met een ASS is het ontbreken van bewijs, aangezien veel van het onderzoek alleen betrekking heeft op kinderen met een ASS. Bovendien wordt effectiviteit vaak afgemeten aan gedragscriteria, terwijl meestal niet wordt gemeten of de interventie effect heeft op de onderliggende problematiek. Echter, zelfs wanneer een volwassene met een ASS reeds gediagnosticeerd en behandeld is in de jeugd, kan er een behoefte zijn aan voortdurende steun en interventie. Anekdotische rapporten en casuïstische onderzoeken laten zien dat veel mensen met een ASS met de grootste uitdagingen geconfronteerd worden tijdens de adolescentie en volwassenheid. De problemen door de afwijkende informatieverwerking en problemen met sociale relaties kunnen een grote invloed hebben op onderwijs, werkgelegenheid, huisvesting, en integratie binnen de maatschappij (Barnhill, 2007). Ook ervaren veel volwassenen met een ASS problemen met intieme relaties en het vinden en behouden van een partner.

Behandelingen kunnen tot doel hebben het leren omgaan met de ASS en het functioneren thuis, op het werk of andere levensgebieden, maar kunnen ook als doel hebben psychische problemen te verminderen (Oosterhoff e.a., 2012). Door de diversiteit waarin een ASS tot uiting komt, alsmede door andere factoren (zoals voorkeuren en behoeften van de persoon met een ASS) is er een breed scala nodig aan vormen van behandeling en begeleiding. De mate waarin dit voor mensen met een ASS beschikbaar is, verschilt sterk per regio. Op dit moment zijn er, met uitzondering van autismeteams en van in autisme gespecialiseerde instellingen, vaak weinig of geen therapieën voorhanden die rekening houden met de specifieke informatieverwerkingsproblemen van mensen met ASS. In de reguliere groepstherapieën vinden mensen met een ASS weinig of geen aansluiting met groepsgenoten met andere problematiek.

Elementen in de behandeling en begeleiding van mensen met een ASS zijn het bieden van:

- handvatten aan volwassenen met een ASS, zodat ze zo veel mogelijk zelf vorm kunnen geven aan hun leven en leren om te gaan met hun kwetsbaarheden;
- voorlichting over de stoornis en de gevolgen daarvan op het functioneren en het verdere leven;
- ondersteuning van het systeem en ondersteuning in onderwijs, vrije tijd, wonen, werk en relaties;

- behandeling van comorbiditeit en behandeling van zintuiglijke (over) gevoeligheden.

Vanwege het individuele patroon van neuropsychologische informatie-verwerkingsproblemen wordt maatwerk geboden. Daarbij wordt tevens rekening gehouden met de individuele kenmerken van de persoon en de levensfase waarin de persoon zich bevindt. De vraag van de persoon met een ASS wordt als uitgangspunt genomen. Wanneer iemand dit (nog) niet goed kan verwoorden, biedt men ondersteuning, zodat iemand wel kan duidelijk maken waar zijn of haar vragen, behoeften en verlangens liggen, en die van de omgeving. Wanneer mogelijk wordt vooruitgekeken naar eventuele toekomstige veranderingen. Het is daarbij van belang dat men zich realiseert dat het om een persoon gaat, die niet te reduceren is tot zijn of haar stoornis.

1.1 Uitgangspunten psychosociale behandeling

De uitgangspunten voor de behandeling van psychosociale problemen bij mensen met een ASS onder te verdelen in de volgende gebieden:

- handelingsgerichte diagnostiek en het in kaart brengen van zorgbehoeften;
- nazorg na de diagnose;
- blijvende beperkingen waarbij wel ontwikkeling mogelijk is;
- werken vanuit de rehabilitatiegedachte;
- reële en haalbare doelen;
- rekening houden met generalisatieproblemen;
- de omgeving bij de zorg betrekken;
- aandacht voor stress en stressreductie;
- balans tussen draagkracht en draaglast;
- emotionele ondersteuning;
- continuïteit en regie van hulpverlening;
- behandeling van comorbiditeit.

Voor de beschrijving van deze uitgangspunten is gebruikgemaakt van:

- het consensusdocument (Oosterhoff e.a., 2012) dat is opgesteld door de ‘werkgroep behandeling’ van CASS 18+ (Consortium Autisme Spectrum Stoornissen bij Volwassenen): een groep experts werkzaam in de ggz die volwassenen met een ASS in de leeftijdscategorie vanaf 18 jaar behandelen en die deel uitmaken van het netwerk van professionele ggz-hulpverleners dat zich inzet voor verbetering van de diagnostiek en behandeling van volwassenen met een ASS in Nederland;
- het rapport van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad, 2009);
- de inbreng van de werkgroepleden van deze multidisciplinaire richtlijn.

Handelingsgerichte diagnostiek en inventariseren zorgbehoeften

Handelingsgericht en competentiegericht onderzoek biedt handvatten om aan te geven welke behandeling mogelijk en wenselijk is. Handelingsgerichte diagnostiek (Pameijer, 2000; Pameijer & Van Beukering, 2004) is een wijze van diagnosticeren en adviseren waarbij de hulpverlener in nauwe samenwerking met de betrokkene en zijn naasten niet alleen antwoord geeft op de vraag 'Wat heeft de betrokkene?', maar ook op vragen als 'Wat kan hij/zij wel?' en 'Wat heeft hij/zij nodig?' Er wordt daarbij niet alleen aandacht geschonken aan de problemen, maar juist ook aan de mogelijkheden en de competenties van de betrokkene (Koning & Schuurman, 2012; Slot & Spanjaard, 2010). Tevens wordt zorgvuldig afgestemd op de mogelijkheden van de betrokkene en van zijn omgeving, en worden de zorgbehoeften in kaart gebracht (zie hoofdstuk 3, paragraaf 1.2).

Nazorg na de diagnose

Na de diagnose wordt allereerst aandacht gegeven aan de, soms negatieve, uitwerking die een ASS-diagnose kan hebben op de persoon met een ASS en/of diens omgeving. Psycho-educatie bieden de meeste instellingen standaard aan na de diagnose. De praktijkervaring (best practice) is dat dit zeer wenselijk is en positief werkt. Belangrijk is een insteek op behoefte, en op het begripsniveau van de persoon. De hulpverlener en de persoon met een ASS dienen samen een keuze te maken of dit individueel of in groepsverband plaatsvindt. Opgemerkt dient te worden dat iemand met autisme zicht kan krijgen op zijn diagnose, maar niet altijd inzicht. Psycho-educatie beperkt zich niet alleen tot de beginfase van de behandeling, maar moet vaak herhaald worden. Tijdens de psycho-educatie voor zowel de cliënt, en indien gewenst diens naaste (bijvoorbeeld ouders of partner), is er aandacht voor de acceptatie, verwerking en beleving van de ASS-diagnose door de cliënt, waarbij een negatieve beleving en acceptatieproblematiek vaak aan de orde zijn. Dit heeft niet alleen met rouwverwerking te maken, maar kan ook komen door het stigmatiserende effect dat in onze maatschappij nog steeds van een psychiatrische diagnose uitgaat en wat verstreckende gevolgen kan hebben (zie paragraaf 5, Psycho-educatie).

Blijvende beperking waarbij wel ontwikkeling mogelijk is

De kernproblematiek is door behandeling niet te genezen. De ontwikkeling verloopt soms trager dan normaal, en er kan wel verbetering optreden, waarbij achterstanden soms gedeeltelijk worden ingelopen. Het te behalen niveau kan vaak pas later dan normaal te verwachten is, worden beoordeeld. Interventies zijn er dan ook op gericht om mensen met een ASS en hun omgeving beter in staat te stellen met de ASS om te gaan, om ontwikkeling te stimuleren, en waar dat mogelijk en wenselijk is:

vaardigheden aan te leren die iemand niet vanzelf ontwikkelt. Om vooruitgang te boeken, is het van belang dat er sprake is van een zekere mate van zelfinzicht en motivatie.

Werken vanuit de Integrale Rehabilitatie Benadering

Het werken vanuit de Integrale Rehabilitatie Benadering houdt in dat mensen met een ASS worden ondersteund bij het vasthouden en verbeteren van hun kwaliteit van leven (Den Hollander & Zewuster, 2005). Hierbij gaat het om zowel het vasthouden van datgene wat nu goed gaat, als om het onderzoeken wat er nodig is om de kwaliteit van leven in de toekomst te vergroten. Het gaat daarbij om het versterken van de competentie (Koning & Schuurman, 2012) van degene met een ASS. Ernaar streven om iemand nog vaardiger te maken, kan leiden tot overvraging. Verbeteren van de kwaliteit van leven houdt ook in dat degene met een ASS en diens omgeving accepteren dat iemand bepaalde dingen niet kan. Dit kan leiden tot gevoelens van verlies en rouw (Den Hollander & Zewuster, 2005). Rouwverwerking betreft niet alleen het besef een ASS te hebben, maar ook dat eerdere onderkenning hiervan problemen waarschijnlijk hanteerbaarder had gemaakt.

Reële en haalbare behandeldoelen

Om doelen te bepalen is het belangrijk een balans te vinden tussen het vasthouden van het huidige functioneren en het streven naar verdere ontplooiing (Den Hollander & Zewuster, 2005). Zowel overvragen als ondervragen kan bij mensen met een ASS tot decompensatie leiden. Daarbij is het van belang te bedenken dat haalbare doelen voor veel mensen met een ASS doelen zijn die afgestemd zijn op een niveau dat langere tijd vol te houden is, en niet op het maximaal haalbare. Wat mensen aankunnen, kan sterk wisselen per periode. Het is belangrijk te noemen dat mensen met een ASS vaak een disharmonisch profiel hebben, zodat ze sterk kunnen variëren in vaardigheden die relatief sterk zijn en vaardigheden die juist zeer zwak zijn. Per deeltaak of opdracht kan het niveau van aanspreken bij iemand met een ASS verschillen.

Rekening houden met generalisatieproblemen

Bij de behandeling van mensen met een ASS is het van belang om rekening te houden met de generalisatieproblemen die in verschillende mate bij veel mensen met een ASS aanwezig zijn. Voor mensen met een ASS kan het moeilijk zijn om te voorzien of en hoe vaardigheden die zij tijdens de behandeling hebben geleerd, voor een bepaalde situatie toegepast kunnen worden in andere, vergelijkbare situaties. Daarom wordt tijdens de behandeling expliciet besproken hoe en in welke situaties welke vaardigheden en kennis gebruikt kunnen worden. Eventueel kan ook de omgeving inge-

schakeld worden (partner, ouders). Wanneer er minder of geen problemen met generaliseren zijn, en iemand op basis van het verkregen inzicht zelf gedragsverandering kan bewerkstelligen, kan de behandeling meer inzichtgevend (psychotherapeutisch) van karakter zijn. Dit geldt maar voor een beperkte groep.

De omgeving bij de zorg betrekken

De omgeving wordt vaak bij de behandeling betrokken. Niet alleen vanwege de generalisatie-problemen, maar ook om hulp bij veranderingen, en waar nodig ondersteuning te bieden. Mensen met een ASS vertellen thuis vaak weinig over de therapie, waardoor bijvoorbeeld de afstand tot de ouders of de partner groter kan worden. Volwassenen met een ASS vallen vaak nog terug op hun ouderlijk huis. De omgeving is bepalend voor het welzijn van mensen met ASS. Ook mensen met een ASS die een partner hebben, functioneren (veel) beter als de omgeving op hun bestaan wordt afgestemd. Het kan dan goed zijn om de ouders of de partner in meer of mindere mate bij de behandeling te betrekken. Aan de andere kant kunnen hulpverleners de omgeving (partners, ouders) ook nodig hebben om de cliënt beter te leren kennen, om de hulpverlening beter te laten aansluiten, en om überhaupt hulp te kunnen bieden (bij het niet zelf ervaren van problemen).

De regie over het al dan niet erij betrekken van de omgeving, en de mate waarin ligt, indien mogelijk, bij de persoon met een ASS. Het kan zijn dat de hulpverlener de cliënt extra moet motiveren om het systeem erbij te betrekken. De cliënt met een ASS is immers niet altijd in staat om het belang van het betrekken van nabij betrokkenen in te zien.

Daarnaast ervaart de omgeving ook gevoelens bijvoorbeeld op het gebied van rouwverwerking. Zij moeten met de nieuwe situatie (de ASS) leren omgaan. Vaak is daarbij enige vorm van ondersteuning nodig.

Aandacht voor stress en stressreductie

Mensen met een ASS hebben veelvuldig last van stress. Naast veranderingen kunnen (alledaagse) problemen een bron van stress vormen. Stressreductie is dus van groot belang. Enerzijds kan de persoon met een ASS zelf leren hoe hij beter met stress kan omgaan en/of stress kan verminderen, bijvoorbeeld door het volgen van een mindfulnessstraining of door situaties die stress veroorzaken te vermijden (als dat mogelijk en wenselijk is). Bovendien onderkennen mensen met een ASS hun stressniveau vaak slecht en kunnen ze zich (achteraf) over hun eigen (al dan niet heftige) reacties verbazen (Lopata e.a., 2008). Anderzijds kan vaak een beroep worden gedaan op aanpassing en ondersteuning van anderen.

Balans tussen draagkracht en draaglast

Mensen met een ASS moeten vaak grote inspanningen leveren om in het dagelijks leven te kunnen functioneren. De verhouding draaglast-draagkracht raakt daardoor geregeld uit evenwicht. Een belangrijk onderwerp is dan ook hoe de draaglast van de persoon met een ASS verminderd kan worden. Ook kan worden gezocht naar manieren om de draagkracht te vergroten, bijvoorbeeld door iemand te leren om (beter) te ontspannen of minder te piekeren, of door het aanleren van helpende technieken voor zelfmanagement.

Emotionele ondersteuning

Emotionele ondersteuning wordt geboden bij het leren omgaan met de ASS en het acceptatieproces dat de diagnose met zich meebrengt (Howlin e.a., 2004; Tantam, 2000a; Vermeulen, 2002; 2005a). Acceptatie is een voortdurend terugkerend proces, dat vaak zwaar en pijnlijk is (Huws & Jones, 2008; Jobe & White, 2006). Dit geldt niet voor alle mensen met een ASS, maar meestal wel voor partners, ouders, of kinderen (Bristol, & Schopler, 1983; Schieve e.a., 2007; Tantam, 2000a). Daarbij zijn het creëren van toekomstperspectief en het bieden van hoop en steun van belang indien oplossingen beperkt of afwezig zijn.

Continuïteit van regie van hulpverlening

Een ASS is een chronische aandoening, waardoor mensen met een ASS gedurende hun levensloop herhaaldelijk een beroep kunnen doen op de hulpverlening. De duur, de intensiteit en de frequentie van de gevraagde hulp kan sterk variëren, waarbij het gedurende de gehele levensloop nodig kan zijn dat hulp geïntensiveerd wordt (Carbone e.a., 2010; Hume e.a., 2009). Vaak is een actieve rol van derden (hulpverlening, ouders, partner of levensloopbegeleider) nodig, omdat iemand met een ASS niet altijd zelf de problemen signaleert en aangeeft. Het opstellen van een crisissignaleringsplan kan daarbij helpen.

Behandeling van comorbiditeit

Bij volwassenen met een ASS is comorbiditeit (bijvoorbeeld angst- en stemmingsstoornissen of ADHD) eerder regel dan uitzondering (Hofvander e.a., 2009). Er worden verschillende behandelvormen toegepast om deze problemen te behandelen; zo is bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie ingezet om depressie, angststoornissen of de symptomen van obsessieve-compulsieve stoornissen bij mensen met een ASS te behandelen (Russell e.a., 2009). De behandeling van mensen met een ASS is bij comorbiditeit gecompliceerder en vraagt om een multidisciplinaire aanpak. Voor de behandeling van comorbiditeit verwijzen wij naar de bestaande richtlijnen (zie ook: Horwitz e.a., 2008). Bij de behandeling van

deze problemen is het van belang rekening te houden met de specifieke beperkingen en de wijze van informatieverwerking. De praktijk geeft aanwijzingen dat het mogelijk is om geprotocolleerde behandelingen te gebruiken, mits die worden aangepast aan de ASS.

1.2 Vaardigheden van behandelaren

In Nederland lijkt op dit moment nog een tekort te zijn aan behandelaren die ervaring hebben in het behandelen van mensen met een ASS en in voldoende mate beschikken over algemene kennis over ASS en over kennis van de cognitieve verklaringen voor autismespectrumstoornissen. In autismespectrumstoornissen gespecialiseerde behandelaren zorgen dat ze de communicatie aanpassen aan de afwijkende manier van informatieverwerking van mensen met een ASS (De Bruin, 2009; Schuurman, 2010; Schuurman & Shibolet, 2011) en hebben daarvoor blijvende aandacht. In tegenstelling tot wat in het verleden vaak werd verondersteld, kunnen volwassenen met een ASS wel over hun eigen cognities en emoties en/of die van anderen praten (Gaus, 2007; Hare, 1997; Schuurman, 2008). Door de ASS kan de mate waarin erg verschillen en zijn er vaak wel beperkingen, waaronder inschattingfouten. Het maken van inschattingfouten kan voorkomen of beperkt worden door erover te praten en/of te schrijven. Het is van belang dat hulpverleners in hun behandeling aandacht hebben voor de sterke kanten en kwaliteiten van mensen met een ASS en deze kunnen inzetten.

Aandachtspunten

- In het begin van de behandeling prikkelgevoeligheid en omgevingsfactoren in kaart brengen omdat die van belang zijn bij het ontstaan en instandhouden van psychische problemen. Omgevingsfactoren kunnen zowel sociaal als fysiek zijn.
- Mensen met een ASS niet eenzijdig rationeel of cognitief te benaderen en nadrukkelijk aandacht geven aan beleving en emoties: juist wanneer deze niet duidelijk zichtbaar zijn bij de cliënt (non-verbaal), of niet duidelijk verbaal verwoord worden.
- Mensen uit de dagelijkse leefwereld van de cliënt bij de behandeling betrekken.
- Overzicht bieden door te structureren, bijvoorbeeld door aan het begin van het gesprek al te beginnen met een soort agenda.
- Mensen met een ASS begrenzen als ze te veel uitweiden of gaan associëren.
- Alert zijn op overspoeld raken. Wanneer dit toch gebeurt dan niet op iemand inpraten, maar diegene eerst tot rust laten komen.
- Een behandeling afsluiten met het opstellen van een terugvalpreventieplan.

1.3 Inzet van ervaringsdeskundigen

- Ervaringsdeskundigen zijn inzetbaar op diverse niveaus en in diverse functies binnen en buiten ggz-instellingen, waarbij voorlichter en ervaringsdeskundig begeleider het meeste voorkomen (GGZ-Nederland, 2009; J. van den Hoek, 2008: verslag enquête ervaringsdeskundigen, inventarisatie vanuit GGZ-Nederland). Een ervaringsdeskundige is iemand die naast de zorggebruiker op een kritische wijze de gangbare manier van zorgverlening volgt, en indien nodig aanbevelingen voor verandering doet (Karbouniaris & Brettschneider, 2009).
- Ervaringsdeskundigen vervullen vaak de rol van bruggenbouwer: tussen de hulpverlening en cliënten, tussen de zorgpraktijk en herstelinitiatieven, tussen de cliëntenbeweging en de zorg. Daarnaast kunnen ze een rol spelen bij destigmatisering. Voor cliënten bieden ze vaak herkenning en erkenning (GGZ-Nederland, 2009). Ervaringsdeskundigen houden zich bezig met het begeleiden van cliënten (individueel en in groepen), het begeleiden van trainingen, belangenbehartiging, bijdragen aan beleidsvorming, onderzoek en kennisontwikkeling. De inzet van ervaringsdeskundigen binnen de ggz lijkt positieve effecten te hebben. Er komt minder de nadruk te liggen op een medische benadering en meer op herstel en het vervullen van persoonlijke en maatschappelijke rollen (Karbouniaris & Brettschneider, 2009).

1.4 Psycho-educatie

Psycho-educatie is een methodiek in de hulpverlening aan mensen met een langdurige beperking of handicap en betekent: een reeks 'educatieve of opvoedkundige interventies met de bedoeling mensen de instrumenten (vaardigheden, kennis en zelfvertrouwen) in handen te geven om hun leven in handen te nemen' (Vermeulen, 2005a). Om te beginnen informeert men de persoon met een ASS over de oorzaken, de symptomen, het verloop en de behandeling van mensen met een ASS. Het is echter ook belangrijk aandacht te schenken aan de psychische en sociale gevolgen van een diagnose ASS. Men legt uit welke mogelijkheden er zijn om met een ASS om te gaan, welke mogelijke wegen naar ondersteuning er zijn en hoe de persoon kan opkomen voor zijn eigen rechten en behoeften. Verondersteld wordt dat het onderkennen van de problematiek en het op juiste wijze aanbieden van ondersteuning kan leiden tot een hogere kwaliteit van leven.

Psycho-educatie is niet alleen gericht op informatie geven, maar vooral ook op de emotionele consequenties van de diagnose voor het dagelijks leven en de toekomst. Het kan worden beschouwd als een voorbereiding op een training om copingvaardigheden aan te leren, met als uiteindelijk doel iemand zo min mogelijk hinder van de ASS te laten ondervinden en een optimale kwaliteit van leven te realiseren.

In Nederland is een aantal methodes beschikbaar die gebruikt kunnen worden voor het geven van psycho-educatie (onder andere: Vermeulen, 2005a; Kan, 2008; Kan & Klaassen 2008). De meeste methodes zijn gebaseerd op de methode van Vermeulen: 'Ik ben speciaal'. Psycho-educatie wordt in een groep gegeven, individueel of samen met de partner. Psycho-educatie in een groep kan de volgende voordelen hebben.

- Herkenning: iedereen heeft gelijksoortige vragen en moeilijkheden. Het gevoel niet alleen te zijn. Men kan elkaar steunen en tips geven. Een aantal sociale vaardigheden kan direct geoefend worden. Men ervaart dat, hoewel er veel overeenkomsten zijn, iedereen toch verschillend is (spectrum). Men accepteert soms confronterende boodschappen van elkaar eerder dan van de behandelaren.
- De behandelaren kunnen de groep als middel gebruiken om moeilijke onderwerpen aan te snijden, of om als voorbeeld te dienen, of om veiligheid te creëren. De behandelaren krijgen informatie die ze in een individueel gesprek in een gesprekskamer niet zouden krijgen, dit kan een aanknopingspunt zijn voor individuele therapie. Men ervaart dat men in deze samenstelling, in een groep lotgenoten, soms beter functioneert.

Psycho-educatie in een groep kan ook nadelen hebben.

- Het kan leiden tot een te positieve vergelijking en dus het ontkennen van eigen problemen (dat kan ook positief werken en het zelfbeeld verbeteren). Het kan leiden tot conflicten: men kan elkaar ongewild beledigen (Vermeulen, 2005a).

Psycho-educatie is ook gericht op de betekenis voor de mensen in de omgeving van de persoon met een ASS-diagnose. Mensen die net de diagnose ASS te horen hebben gekregen, hebben daar in het algemeen weinig kennis van. Zij kunnen vaak de gevolgen van deze diagnose voor hun persoonlijk leven en hun omgeving niet of moeizaam overzien. Voor de persoon met een ASS betekent een diagnose dat er een onderwerp bijkomt waarover nagedacht moet worden. Ineens moet iemand zich gaan afvragen: 'Vertel ik het wel of vertel ik het niet?'; 'Aan wie dan?'; 'Wat kan ik nog?'; 'Zal ik sommige dingen dan nooit kunnen?'

Er zijn vragen over *coming out*, en het moeten gaan nadenken over en inschatten van de reacties van de omgeving. Er doemen dus veel dilemma's, onzekerheden en vaak ook levens- en zingevingsvragen op, na het krijgen van de diagnose. Ook voor de omgeving kan het lastig zijn een goede inschatting te maken van de mogelijkheden en de beperkingen, omdat mensen met een ASS op verschillende gebieden zo verschillend kunnen functioneren. Partners kunnen hun relatie in een heel ander licht gaan bekijken. Dit kan de redding van de relatie betekenen, maar het kan ook de eerste stap zijn op weg naar een definitieve scheiding.

Voorlichting over autismespectrumstoornissen en de beperkingen en kwaliteiten die daarmee samenhangen, onder andere aan de hand van verklaringsmodellen, vergroot de kennis en het zelfinzicht. In verklaringsmodellen wordt de andere manier van informatie verwerken besproken (zie ook hoofdstuk 2). Aanpassing van de verwachtingen die mensen van zichzelf of van hun partner met een ASS hebben, is eveneens een belangrijk onderwerp. Daarbij wordt aandacht gegeven aan de verschillen in perspectieven die er kunnen bestaan tussen degene met ASS zelf, diens partner, de ouders of de omgeving, en de hulpverlener.

Voor de meeste mensen is kennen en begrijpen van de diagnose minder een probleem, maar de aanvaarding en behoud van een positief zelfbeeld na het besef een diagnose met daarbij behorende beperkingen te hebben des te meer. Als de persoon met een ASS het verwerkingsproces heeft ingezet met kennis over zijn diagnose, beoogt men met psycho-educatie dat de persoon greep krijgt op zijn eigen leven. Verwerking en acceptatie dienen aandachtspunt te blijven in de behandeling omdat dit een langdurig proces kan zijn. Psycho-educatie is dus niet een eenmalige interventie, maar dient steeds terug te komen gedurende de behandeling. De besproken thema's zijn afhankelijk van de persoon en diens leven, zodat er psycho-educatie op maat kan worden aangeboden (zie voor meer informatie Alves Bosa, 2006; De Bildt e.a., 2007; Hoencamp & Haffmans, 2008; Horwitz e.a., 2008; Oosterhoff e.a., 2012; Vermeulen, 2005a; 2005b). Om de transfer te bevorderen, kan worden overwogen om een psycho-educatiepartner bij de educatie te betrekken. Hierbij kan men denken aan een familielid, de partner, of een vriend of vriendin van de persoon met ASS die de psycho-educatie volgt. Psycho-educatie kan ook door een hulpverlener samen met een ervaringsdeskundige gegeven worden. Een deel van de mensen met een ASS is niet in staat hun beperkingen in te zien of heeft geen copingmogelijkheden. Dan moet overwogen worden of psycho-educatie aan de persoon met een ASS wel voldoende is en of de aandacht niet vooral gericht moet worden op het informeren en aanpassen van de omgeving.

2 Uitgangsvragen

Voor de psychosociale interventies voor volwassenen met een ASS is er naar de wetenschappelijke literatuur gekeken op basis van de volgende uitgangsvragen.

- (Uitgangsvraag **ca-c1**.) Wat zijn voor volwassenen met een ASS de potentiële voordelen en/of nadelen van verschillende psychosociale interventies (zoals cognitieve gedragstherapie, sociale-vaardigheidstraining)?

- (Uitgangsvraag **CQ-C2**.) Wat is de effectiviteit van arbeidshulpverlening (zoekterm: *Supported Employment*) bij volwassenen met een ASS?
- (Uitgangsvraag **CQ-D1**.) Welke informatie en dagelijkse steun hebben familieleden en naastbetrokkenen nodig?
 - Tijdens de eerste periode van screening en diagnostiek?
 - Wanneer behandeling en zorg wordt geboden (bijvoorbeeld telefonische hulplijn, informatiepakketten, respijtzorg, tolken en andere taalgerichte hulpmiddelen)?
 - Tijdens perioden van crisis?
- (Uitgangsvraag **CQ-D2**.) Welke rol kunnen familieleden en betrokkenen spelen bij het aanbieden van interventies aan mensen met autisme?

3 Klinische reviewprotocollen

Tabel 4.1a en 4.1b geven een samenvatting van de protocollen voor deze review, met uitsluitend de klinische uitgangsvragen (*review questions*), de informatie over doorzochte databanken, en de selectiecriteria.

Tabel 4.1a Reviewprotocol psychosociale interventies

<i>Component</i>	<i>Description</i>
Review question	<ul style="list-style-type: none"> • (CQ-C1) For adults with autism, what are the benefits and/or potential harms associated with different psychosocial interventions (e.g. applied behavioural analysis, cognitive behavioural therapy, mentoring, social groups, and befriending schemes)? • (CQ-C2) For adults with autism, what is the effectiveness of vocational and supported employment programmes?
Sub-question	<ul style="list-style-type: none"> • (CQ-C5) For adults with autism, is the effectiveness of interventions moderated by: <ul style="list-style-type: none"> • the nature and severity of the condition? • the presence of co-existing conditions? • age? • the presence of sensory sensitivities (including pain thresholds)? • IQ? • language level?
Objectives	<ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the clinical effectiveness of psychosocial interventions for autism.

Population	<ul style="list-style-type: none"> – Adults and adolescents aged 18 years and older with suspected autism across the range of diagnostic groups (including atypical autism, Asperger’s syndrome, and pervasive developmental disorder). – Consideration should be given to the specific needs of: <ul style="list-style-type: none"> • people with coexisting conditions; • women; • older people; • people from black and minority ethnic groups; • transgender people. · Excluded groups include: <ul style="list-style-type: none"> • Children (< 18 years of age). <p>HOWEVER it was decided based on GDG consensus that where primary data from an adult population was absent it may be valid to extrapolate from an autism population with a mean age of 15 years or above.</p>
Intervention(s)	<ul style="list-style-type: none"> · Psychosocial interventions aimed at behaviour management (for example, applied behaviour analysis, behavioural therapies, cognitive behavioural therapy, social learning). – Communication (e.g. augmentative and alternative communication, facilitated communication, picture exchange system). – Vocational/employment interventions (for example, vocational rehabilitation programmes, individual supported employment).
Comparison	Treatment/care as usual, control, other active interventions.
Critical outcomes	Outcomes involving core features of autism (social interaction, communication, repetitive interests/activities); overall autistic behaviour; management of challenging behaviour; outcomes involving treatment of coexisting conditions.
Electronic databases	AMED, Australian Education Index, BIOSIS previews, British Education Index, CDSR, CENTRAL, CINAHL, DARE, Embase, ERIC, Medline, PsycINFO, Sociological Abstracts.
Date searched	Generic, RCT; QE, OS. Inception of DB up to 09/09/2011. Generic, SR. 1995 up to 09/09/2011.
Study design	<ul style="list-style-type: none"> – RCTs. – The GDG agreed by consensus that where there were no RCTs found in the evidence search, or the results from the RCTs were inconclusive, that the following studies would be included in the review of evidence: <ul style="list-style-type: none"> • observational; • quasi-experimental; • case series.

-
- Review strategy · The initial aim is to conduct a meta-analysis evaluating the clinical effectiveness of the interventions. However, in the absence of adequate data, the literature will be presented via a narrative synthesis of the available evidence.
- Narratively review literature that takes into consideration any amendments due to common mental health disorders.
 - Consider subgroup meta-analyses that takes into account the effectiveness of interventions as moderated by:
 - the nature and severity of the condition;
 - the presence of co-existing conditions;
 - age;
 - the presence of sensory sensitivities (including pain thresholds);
 - IQ;
 - language level.
-

Samenvatting van klinisch reviewprotocol voor de beoordeling van psychosociale interventies
 BIOSIS: BioSciences Information Service of Biological Abstracts; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Cochrane Library); ERIC: Education Resources Information Center; DSM: Diagnostic and Statistical Manual; GDG: Guideline Development Group; ICD: International Classification of Diseases; RCT: randomised controlled trial; QE: quasi-experimental; OS: observational study

Tabel 4.1b Klinisch reviewprotocol voor de review over directe steun ('support') aan families en naasten en de rol van de familie in het ondersteunen bij het aanbieden van interventies

<i>Component</i>	<i>Description</i>
Review question(s)	(CQ-D1) What information and day-to-day support do families and carers need: during the initial period of assessment and diagnosis? when treatment and care is provided (for example, telephone helpline, information packs, advocates or respite care, interpreters and other language tools)? during periods of crisis? (CQ-D2) What role can families and carers play in supporting the delivery of interventions for people with autism?
Sub-question(s)	None
Chapter	6
Sub-section	6.9
Topic Group	Experience of care

Objectives	To determine what support services and information is needed for families and carers of people with autism at the point of diagnosis as well as throughout the care pathway. To specify and evaluate the role of the family and carer in supporting an individual with autism receiving an intervention.
------------	---

Criteria for considering studies for the review	
---	--

Population	– The families and carers of: Adults and young people aged 18 years and older with suspected autism across the range of diagnostic groups (including atypical autism, Asperger’s syndrome and pervasive developmental disorder) HOWEVER it was decided based on GDG consensus that where primary data from an adult population was absent it may be valid to extrapolate from families and carers of autistic young people with a mean age of 15 years or above. For interventions concerned with parental support/psychoeducation, and where data from adult autism populations was not sufficient, the GDG decided that extrapolating from an intellectual disability population was valid.
------------	--

Intervention (s)	· Psycho-education. · Interventions to support family involvement in the process of care. · Psychosocial interventions for families (for example, support groups for families and carers).
------------------	--

Comparison	Treatment-as-usual, waitlist control, other active interventions
------------	--

Critical outcomes	· Family focused measures <ul style="list-style-type: none">• family members satisfaction and well-being;• knowledge and understanding;• engagement. – Client focused measures: Outcomes involving core features of autism, including: <ul style="list-style-type: none">• social interaction;• language and communication;• repetitive behaviour and rituals.
-------------------	---

Study design	– RCTs. – The GDG agreed by consensus that where there were no RCTs found in the evidence search, or the results from the RCTs were inconclusive, that the following studies would be included in the review of evidence: <ul style="list-style-type: none">• observational;• quasi-experimental;• case series.
--------------	--

Include unpublished data?	Yes but only where: <ul style="list-style-type: none"> – the evidence was accompanied by a trial report containing sufficient detail to properly assess the quality of the data; – the evidence was submitted with the understanding that data from the study and a summary of the study's characteristics will be published in the full guideline. Therefore, the GDG should not accept evidence submitted as commercial in confidence. However, the GDG should recognise that unpublished evidence submitted by investigators, might later be retracted by those investigators if the inclusion of such data would jeopardise publication of their research.
Restriction by date?	No
Minimum sample size	RCT/Observational/Quasi-Experimental Studies:- N = 10 per arm (ITT) Case Series Studies:- N=10 in total Exclude studies with > 50% attrition from either arm of trial (unless adequate statistical methodology has been applied to account for missing data).
Study setting	Primary, secondary, tertiary, health and social care and healthcare settings (including prisons and forensic services) Others in which NHS services are funded or provided, or NHS professionals are working in multi-agency teams
Electronic databases	AMED, Australian Education Index, BIOSIS previews, British Education Index, CDSR, CENTRAL, CINAHL, DARE, Embase, ERIC, Medline, PsycINFO, Sociological Abstracts
Date searched	Generic, RCT, QE, OS. Inception of DB up to 09/09/2011. Generic, SR. 1995 up to 09/09/2011.
Searching other resources	Hand-reference searching of retrieved literature.
General search filter used	Name of general search filter (add to Appendix)
Question specific search filter	Name of question specific search filter, if needed (add to Appendix)
Amendments to filter/search strategy	Name of amended search filter (add to Appendix)

The review strategy	<ul style="list-style-type: none">· Narrative review of the literature that takes into consideration any amendments due to common mental health disorders.· Consider subgroup meta-analyses that takes into account the effectiveness of interventions as moderated by:<ul style="list-style-type: none">• the nature and severity of the condition;• the presence of co-existing conditions;• age;• the presence of sensory sensitivities (including pain thresholds);• IQ.
---------------------	---

AMED: Allied and Complementary Medicine Database; BIOSIS: BioSciences Information Service of Biological Abstracts; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Cochrane Library); ERIC: Education Resources Information Center; GDG: Guideline Development Group

4 Extrapolatie

Door de beperkte beschikbaarheid van primaire onderzoeksgegevens van goede kwaliteit (RCT's en observationele onderzoeken) over volwassenen met een ASS kan het nodig zijn om te extrapoleren vanuit andere populaties. Zowel de Engelse NICE-werkgroep als de Nederlandse werkgroep was deze mening toegedaan. (De methode van extrapolatie is gebaseerd op de methode die is ontwikkeld voor de *Richtlijn Common Mental Health Disorders* van NICE uit 2011). Zie ook hoofdstuk 1, paragraaf 6 voor de verdere details over extrapolatie).

Extrapolatie werd uitgevoerd wanneer de werkgroep een uitgangsvraag van groot belang achtte en er onvoldoende primaire gegevens voor volwassenen met een ASS beschikbaar waren. In de Engelse werkgroep werd besloten om voor de uitgangsvraag over cognitieve gedragstherapieën voor gedragsmanagement te extrapoleren vanuit een populatie van verstandelijk beperkten. In de Nederlandse werkgroep werd besloten om dit juist niet te doen. Voor verschillende psychosociale interventies waarvoor, volgens het oordeel van de werkgroep, onvoldoende primaire data beschikbaar waren, werd besloten te extrapoleren vanuit een ASS-populatie met een gemiddelde leeftijd van 15 jaar of ouder.

5 Uitkomstmaten

Voor de psychosociale onderzoeken werd een groot aantal uitkomstmaten gevonden. De onderzoeken die voldoende extraheerbare gegevens rapporteerden en die niet uitgesloten zijn, staan vermeld in tabel 4.2.

Tabel 4.2 **Uitkomstmaten psychosociale onderzoeken**

<i>Category</i>	<i>Sub-category</i>	<i>Scale</i>
Core autistic symptoms	Communication	<ul style="list-style-type: none"> – Number of nouns generalized – Vineland Adaptive Behaviour Scale (VABS) Communication subscale
	Social interaction	<ul style="list-style-type: none"> – Cambridge Mindreading (CAM) Face-Voice Battery – Empathy Quotient (EQ) – Facial Discrimination Battery (FDB), Spanish version – Social Responsiveness Scale (SRS) – Social Skills Rating System (SSRS) – Test of Adolescent Social Skills Knowledge (TASSK) – Video recording of social interaction
Autistic behaviours	–	<ul style="list-style-type: none"> – Childhood Autism Rating Scale (CARS)
Challenging behaviour	Total score	<ul style="list-style-type: none"> – Part 2 of the AAMD Adaptive Behavior Scale
	Irritability*	<ul style="list-style-type: none"> – Aberrant Behaviour Checklist (ABC) Irritability* subscale
Anger management	–	<ul style="list-style-type: none"> – Anger Inventory – Anger Inventory for Mentally Retarded Adults – Dundee Provocation Inventory (DPI) – Provocation Inventory (PI) – Videotaped roleplay test: aggressive gestures
	Activities of daily living	<ul style="list-style-type: none"> – Behaviour Maturity Checklist II-1978
	Self-care	<ul style="list-style-type: none"> – Weight loss
	Anti-victimization skills	–
Parenting skills	–	<ul style="list-style-type: none"> – Task-specific target child-care behaviour checklist

Cognitive skills	Executive function	– Cambridge Neuropsychological Tests: Automated Battery (CANTAB): ‘Stockings of Cambridge’ (SOC) Planning task
Quality of life	–	– Quality of Life Survey (QLS) – Quality of Life Questionnaire-Spanish version (QOL)
Employment	–	– Number of job placements
Co-existing conditions	Obsessive-compulsive disorder (OCD)	– Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) severity scale
Parental outcomes	Knowledge and awareness of permanency planning	– Community Resources Scale (Heller & Factor, 1991)
	Social support	– Coping Skills Strategy Indicator (CSI; Amirkhan, 1990), Exploring social support subscale
	Parental depression	– Beck Hopelessness Scale (BHS; Beck e.a., 1974)

* [irritability: zie hoofdstuk 2, paragraaf 7]

6 Algemene aanbevelingen

- De werkgroep beveelt aan dat hulp aan mensen met een ASS direct beschikbaar is zodra dat nodig is, en dat hulp geïntensiveerd kan worden zonder een lange wachttijd en uitgebreid diagnostisch onderzoek.
- In de behandeling van mensen met een ASS dienen hulpverleners aandacht te hebben voor de sterke kanten en kwaliteiten van mensen met een ASS en deze kwaliteiten in te zetten binnen de behandeling.
- De werkgroep beveelt aan dat er een inventarisatie plaatsvindt van de methodes die in Nederland worden gebruikt voor het geven van psycho-educatie.
- Zowel bij de behandeling van een ASS als de comorbide stoornissen adviseert de werkgroep om rekening te houden met de specifieke beperkingen en de wijze van informatieverwerking van mensen met een ASS. Hulpverleners dienen dan ook bereid te zijn zich te verdiepen in hoe de ASS bij iemand tot uiting komt.

7 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar het volgende.

- In hoeverre en op welke wijze bestaande protocollaire behandelingen voor comorbide stoornissen moeten worden aangepast aan de specifieke beperkingen en de wijze van informatieverwerking van mensen met een ASS.
- De indicaties en contra-indicaties voor de behandeling van preoccupaties bij mensen met een ASS, en welke behandelvormen daarvoor het meest geschikt zijn.
- Wat effectieve behandelmethoden zijn om stressregulatie bij mensen met een ASS te verbeteren.
- De effectiviteit en de werkzame elementen van psycho-educatiemodules die in Nederland worden aangeboden, waaronder de aanwezigheid van een psycho-educatiepartner.

8 Arbeidshulpverlening

Wanneer in deze paragraaf wordt gesproken over arbeid, wordt daarmee betaalde arbeid bedoeld, hetzij vanuit het werken in loondienstverband, hetzij vanuit zelfstandig ondernemerschap. Met de term 'werk' worden in deze paragraaf alle vormen van werk aangeduid, zowel betaald werk (arbeid) als onbetaald werk, bijvoorbeeld vrijwilligerswerk, stage, een werkervaringsplaats of arbeidsmatige dagbesteding.

8.1 Arbeid van mensen met een ASS

Veel mensen met een ASS beschikken over eigenschappen en kwaliteiten die (zeer) waardevol kunnen zijn op de arbeidsmarkt. Desondanks hebben veel volwassenen met een ASS geen passende arbeidsplaats. Velen hebben helemaal geen betaalde baan (Gezondheidsraad, 2009; NVA, 2008; www.pasnederland.nl). Daarnaast werkt een grote groep volwassenen met een ASS ongewenst in een baan onder hun niveau (Capo, 2001; Cuppen e.a., 2010), of in een slecht betaalde en/of ongeschoolde functie (Howlin, 2004), maar precieze cijfers ontbreken. Volwassenen met een ASS verdienen minder in vergelijking met leeftijdsgenoten zonder een ASS-diagnose (Howlin, 2000; Hurlbutt & Chalmers, 2004; Jennes-Coussens e.a., 2006). Een niet (meer) passende baan verhoogt de kans op uitval (Kolenberg, 2009, p. 41; Vernooy, 2009).

Cijfers uit internationaal onderzoek over het percentage volwassenen met een ASS dat deelneemt aan reguliere arbeid, variëren van 12% tot 40% (Gezondheidsraad, 2009, p. 123). De potentiële arbeidsmogelijkheden van mensen met een ASS en een Wajong-uitkering worden door het uwv

hoger ingeschat dan thans feitelijk gerealiseerd is (Gezondheidsraad, 2009; Berendsen, 2007).

Naast algemene voordelen die het hebben van een betaalde baan met zich meebrengt, zoals het benutten van capaciteiten en talenten en de mogelijkheid tot zelfontplooiing, heeft werk voor mensen met ernstige psychische aandoeningen (waar mensen met een ASS vaak toe behoren) veelal extra betekenissen (Trimbos-instituut, 2013, p. 30). Door te participeren in het arbeidsproces, worden ze minder gezien als psychiatrisch patiënt, met alle bijbehorende stereotiepe beelden en belemmeringen die dat in het sociale verkeer oplevert (Trimbos-instituut, 2013, p. 30). De maatschappelijke participatie in bredere zin verbetert eveneens, in het bijzonder wanneer iemand, door te gaan werken, meer geld te besteden heeft. Bovendien zorgt arbeidsparticipatie van mensen met een (ernstige) psychiatrische aandoening voor verhoging van de arbeidsproductiviteit, dalende uitkeringskosten en dalende zorgkosten (Bush e.a., 2009; Jackson e.a., 2009). Een deel van de mensen met een ASS heeft een hogere opleiding gevolgd (mbo, hbo of wetenschappelijk onderwijs). Het is van belang dat er na het succesvol afronden van een opleiding een passende plek op de arbeidsmarkt gevonden kan worden.

Sommige volwassenen met een ASS hebben intensieve begeleiding en toezicht nodig bij het invullen van hun (arbeidsmatige) dagactiviteiten. Er is een subgroep die bezigheden en wonen combineert in een zogeheten Workhome. Een andere subgroep, met vaak dezelfde formele diagnose, is in staat zonder enige vorm van begeleiding hoogwaardige arbeid te verrichten (Jansen & Rombout, 2011; Johnson, 2005; Grandin & Duffy, 2004; Paradiz, 2009). In de praktijk zijn volwassenen met een ASS werkzaam in een grote diversiteit aan beroepen.

Eenzijds heeft een ASS veelal effect op arbeid, dus op het vinden en behouden van een baan. Door communicatieve beperkingen kan het in de sollicitatiefase al misgaan door een verschil tussen theoretische kennis en praktische vaardigheden. Energieproblemen, stemmingsproblemen, en cognitieve en/of zintuiglijke problemen komen veelvuldig voor bij mensen met een ASS en kunnen het functioneren in en behouden van een baan beïnvloeden (Grandin & Duffy, 2004; Kolenberg, 2009). Medicatie, evenals andere vormen van behandeling, kunnen ook het arbeidsfunctioneren beïnvloeden. Een periode van terugval leidt vaak tot baanverlies (Trimbos-instituut, 2013). Veel werkgevers mijden mensen met een 'afstand tot de arbeidsmarkt' (GGZ-Nederland, 2009, p. 14; Kolenberg, 2009).

Anderzijds is er vaak een positief effect van arbeid op de kwaliteit van leven van volwassenen met een ASS (Trimbos-instituut, 2013, p. 30; García-Villamizar & Hughes, 2007; García-Villamizar e.a., 2002; Waghorn & Lloyd, 2005). Werken kan een belangrijke copingstrategie zijn. Omgekeerd is het ontbreken van bevredigende en succesvolle arbeid een belang-

rijke oorzaak voor depressie bij mensen met een ASS (voorwoord van Tony Attwood in Grandin & Duffy, 2004).

De arbeidshulpverlening in Nederland is versnipperd en verspreid over verschillende sectoren, waaronder de sectoren arbeid (zoals UWV, reïntegratiebureau's), hulpverlening (zoals de ggz), en onderwijs (zoals stagebegeleiding). Dit heeft te maken met de Nederlandse wet- en regelgeving. Er is sprake van behandeling in relatie tot arbeid in de ggz, en vanuit de sector arbeid is er ondersteuning bij het zoeken naar werk (bijvoorbeeld door *job hunting*), begeleiding bij het in kaart brengen van kwaliteiten en beperkingen (*assessment*), reïntegratie en ondersteuning gericht op baanbehoud en loopbaan (*job coaching*). In de praktijk wordt de sector Arbeid vormgegeven vanuit het UWV, Centrum voor Werk en Inkomen en gemeenten; veelal is dit gekoppeld aan de verstrekking van een uitkering bij werkloosheid, ziekte of handicap (zoals ww, ziektewetuitkering, Wajong, WIA, of bijstand).

8.2 Supported Employment (SE)

De World Association of Supported Employment (www.wase.net) en de European Union of Supported Employment (EUSE, 2011) definiëren Supported Employment als volgt:

Providing support to people with disabilities or other disadvantaged groups to secure and maintain paid employment in the open labour market.¹

In deze richtlijn hanteren we de volgende definitie van Supported Employment (SE).

Definitie Supported Employment (SE)

Kenmerkend voor Supported Employment (SE) is dat:

1. het gaat om betaalde arbeid;
 2. op de open arbeidsmarkt;
 3. waarbij (de mogelijkheid tot) langdurige of blijvende ondersteuning wordt geboden. Aandacht voor loopbaan of carrière vormt hiervan een onderdeel.
-

Deze definitie vloeit voort uit de onderliggende visie, waarden en uitgangspunten waarop SE gebaseerd is. Deze sluiten aan bij de United Nations Convention on the Rights of People with Disabilities en andere antidiscriminatiewetgeving (EUSE, 2011; www.wase.net). Supported Employment is gebaseerd op het principe dat met de juiste begeleiding zelfs mensen met ernstige handicaps kunnen en moeten integreren op de reguliere arbeidsmarkt (EUSE, 2011; Hagen e.a., 2010; www.wase.net; www.autisme.nl). Door deze principiële, ideële basis onderscheidt Supported Employment zich van andere methoden voor arbeidshulpverlening, die niet-betaalde

arbeid op de reguliere arbeidsmarkt als doel hebben. Betaalde arbeid betekent dezelfde betaling aan mensen met een beperking (in dit geval: mensen met een ASS) voor hetzelfde werk dat door niet-gehandicapte personen wordt verricht (EUSE, 2011; Hagen e.a., 2010; www.wase.net).

Supported Employment is een integrale methode, waarin meerdere fases worden onderscheiden: een intake-, een oriëntatie- en een assessment-fase. Dit resulteert in het opstellen van een persoonlijk arbeidsprofiel, het zoeken naar een passende baan (*job finding of job hunting*), het bij het proces betrekken van de werkgever en het bieden van (langdurende) ondersteuning (*job coaching*). De precieze naamgeving van de diverse stappen kan per aanbieder van SE verschillen. De nadruk ligt bij SE op de individuele mogelijkheden, capaciteiten en vaardigheden en op het realiseren van een zo goed mogelijke afstemming tussen de werkzoekende en de werkplek (EUSE, 2011; García-Villamizar & Hughes, 2007; García-Villamizar e.a., 2002; Hagen e.a., 2010). Andere elementen die onderdeel kunnen uitmaken van een SE-traject, zijn het aanbieden van diverse soorten trainingen (*training-on-the-job*; sollicitatietraining); het plaatsen van de betrokkene in een baan (*job placement*, wat meer is dan alleen ondersteuning bieden bij het zoeken naar een baan); en de omgeving van de betrokkene bij het proces betrekken, zoals de partner, de ouders, of de collega's op de werkplek.

Individuele Plaatsing en Steun (Individual Placement and Support, IPS) is de variant van SE voor mensen met (ernstige) psychische problematiek (Trimbos-instituut, 2013; Kolenberg, 2009). Evenals SE is ook IPS gericht op het vinden en behouden van betaald werk, met de mogelijkheid tot langdurige ondersteuning, desnoods vele jaren achtereen. De arbeidsmogelijkheden en voorkeuren van de betrokkene worden doorlopend ingeschat, aangezien deze in de loop van de tijd kunnen veranderen (Trimbos-instituut, 2013; Kolenberg, 2009). Individuele Plaatsing en Steun (IPS) onderscheidt zich van Supported Employment (SE) door de integratie van de arbeidshulpverlening met het overige zorgaanbod (ggz-hulp). De arbeidshulpverlener of trajectbegeleider maakt deel uit van een ambulante, multidisciplinaire ggz-team (Kolenberg, 2009).

In de conceptrichtlijn Werk en Ernstige Psychische Aandoeningen wordt modelgetrouwe toepassing van IPS aanbevolen als evidence-based arbeidshulpverleningsmethode voor mensen met ernstige psychische aandoeningen die een betaalde baan wensen (te behouden) (Trimbos-instituut, 2013). Maar supported Employment (SE) noch Individuele Plaatsing en Steun (IPS) zijn specifiek gericht op mensen met een ASS. Bij verschillende ggz-instellingen in Nederland merkte men in de praktijk dat SE (in zuivere vorm) en IPS onvoldoende geschikt zijn voor toepassing bij deze doelgroep. Supported Employment (SE) en Individuele Plaatsing en Steun (IPS) zijn gericht op het vinden en behouden van betaalde arbeid. Voor sommige

mensen met een ASS is betaald werk echter niet haalbaar of wenselijk. Ook wordt soms pas in de loop van een traject duidelijk of de weg naar betaalde arbeid of richting onbetaald werk zal worden ingeslagen. Soms weet de persoon met een ASS bij aanvang van het traject niet wat hij wil of heeft hij onrealistische verwachtingen. Er is dan een brede oriëntatie nodig, waarbij ook andere vormen van daginvulling meegenomen worden. Deze verbreding, eventueel tot buiten het levensgebied 'werken' richting algemene dagbesteding (al dan niet arbeidsmatig), is geen onderdeel van SE en IPS. Een belangrijk aspect van SE en IPS is dat nauw wordt aangesloten bij de wensen, behoeften, mogelijkheden en interesses van degene die het traject volgt. Na het opstellen van een uitgebreid individueel profiel wordt gezocht naar een functie of werkplek die hier zo goed mogelijk bij past. In de praktijk blijkt dat sommige mensen met een ASS onvoldoende zelfkennis hebben en/of onvoldoende zicht hebben op zichzelf in relatie tot arbeid. Ze hebben geen idee wat ze leuk vinden, of hebben interesses die moeilijker te vertalen zijn naar werk. Soms is er weinig zicht op de eigen mogelijkheden en beperkingen. Door gebrek aan verbeeldingsvermogen kunnen sommige mensen met een ASS zich bij het werken in een betaalde baan weinig voorstellen. Met andere woorden: de 'arbeidsidentiteit' blijkt in de praktijk bij veel mensen met een ASS niet of onvoldoende ontwikkeld te zijn (Van Dijk e.a., 2004).

Andere autismespecifieke problemen die in de praktijk naar voren kunnen komen, zijn: acceptatieproblemen die het volgen van een SE-/IPS-traject beïnvloeden (Van Dijk e.a., 2004); extra benodigde aandacht voor stressmanagement (Vernooy, 2009) en voor de balans tussen werk en privé; en de eventuele aanwezigheid van een disharmonisch (competentie- en intelligentie-) profiel.

Verder bleek in de praktijk dat de aanbieders van een arbeidshulpverleningstraject gebaseerd op SE of IPS in algemene zin, dus gericht op een bredere doelgroep, over onvoldoende kennis van autismespectrumstoornissen beschikken. Aanpassing aan de soms specifieke manier van communiceren of verwerken van informatie door mensen met een ASS kan dan moeilijk zijn. In Nederland is een arbeidshulpverleningsmethodiek ontwikkeld specifiek voor mensen met een ASS. Dit is de KIRA-methode (Kennisontwikkeling en Intensivering Regionale en sectoroverschrijdende Arbeidstoeleiding; zie paragraaf 12.8).

8.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er werden geen RCT's gevonden die voorzagen in relevant klinisch bewijs voor SE-interventies bij volwassenen met een ASS en die voldeden aan de selectiecriteria van deze review. Er werden echter drie semi-experimentele gecontroleerde trials met parallelle groepen (N = 145) gevonden (García-

Villamisar e.a., 2000; García-Villamisar e.a., 2002; Mawhood & Howlin, 1999). Een van deze onderzoeken is beschreven in twee artikelen met elk verschillende uitkomsten (García-Villamisar e.a., 2000; 2002). Gegevens voor deze review werden geëxtraheerd uit beide artikelen, maar in termen van steekproefgrootte werden deelnemers (N = 51) slechts 1 keer meegeteld.

Er werd ook 1 observationeel voor-en-naonderzoek (N = 89) geïncludeerd (Howlin e.a., 2005). In aanvulling op de gegevens van een nieuwe groep van 89 deelnemers rapporteerde dit onderzoek follow-upgegevens voor 1 van de semi-experimentele onderzoeken. Deze gegevens werden slechts 1 keer geëxtraheerd, om duplicaties te vermijden. Al deze 4 onderzoeken werden tussen 1999 en 2007 gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Daarnaast werden 3 onderzoeken geëxcludeerd omdat de gegevens niet konden worden geëxtraheerd voor een analyse van werkzaamheid. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11. Van de drie geïncludeerde semi-experimentele parallele groep gecontroleerde trials (vier artikelen) in een ASS-populatie (zie tabel 4.3) omvatte één trial een vergelijking van een SE-programma met een sociale-werkplaatsprogramma, één trial een vergelijking van een SE-programma met een wachtlijstcontrolegroep en één trial een vergelijking van een SE-programma met een controlegroep die de gebruikelijke behandeling ontving. Het observationele onderzoek (zie tabel 4.4) rapporteerde verandering vanaf baselinescores bij deelnemers aan een SE-programma.

Tabel 4.3 Samenvatting onderzoekskenmerken voor geïncludeerde semi-experimentele onderzoeken naar Supported Employment (SE) bij volwassenen met een ASS

<i>Study</i>	<i>García-Villamisar e.a., 2000; 2002*</i>	<i>García-Villamisar & Hughes, 2007</i>	<i>Mawhood & Howlin, 1999</i>
No. trials (total participants)	3 (145)**		
N/% female	12/24	12/27	3/6
Mean age	21	24 & 26	28 & 31
IQ	Range not reported (means 56 & 57)	Range not reported (means 81 & 82)	66-128 (means 98 & 99)
Axis I/II disorders	100% autism 43% epilepsy	100% autism	100% autism
Comparator	Sheltered workshop	Waitlist control	Treatment as usual
Length of treatment	Mean 30 months	Mean 30 months	Mean 17 months
Length of follow-up	3 years	Mean 30 months	24 months

* Studies combined for study characteristics as these two papers report different outcomes from the same study

** [Alle onderzoeken tezamen]

Tabel 4.4 Samenvatting onderzoekskenmerken voor geïncludeerde observationele onderzoeken naar SE bij volwassenen met een ASS

Study	Howlin e.a., 2005*
No. trials (total participants)	1 (89)
N/% female	17/19
Mean age	31
IQ	60-139 (mean 110,7)
Axis I/II disorders	100% autism
Comparator	No comparator
Length of treatment	One year
Length of follow-up	One year

* Efficacy data not extractable

Wetenschappelijk bewijs

Supported employment versus sociale werkplaats

García-Villamizar e.a. (2000; 2002) stelden vast dat SE-programma's een statistisch significant gunstig effect hebben op autistisch gedrag zoals gemeten door de Childhood Autism Rating Scale (test voor algehele effect: $Z = 2,96$; $p = 0,003$) en de kwaliteit van leven zoals gemeten door de Quality of Life Survey (test voor het algehele effect: $Z = 4,06$; $p < 0,0001$) in vergelijking met sociale-werkplaatsprogramma's (zie tabel 4.5).

Er waren echter een aantal methodologische zorgen bij dit onderzoek, op basis waarvan men aanraadt voorzichtig te zijn bij de interpretatie van de resultaten, wat weerspiegeld wordt in de lagere gradering van het bewijs. Het ontbreken van randomisatie in groepstoewijzing verhoogt bijvoorbeeld het risico op bias. Daarnaast varieerden de gerapporteerde cijfers over steekproefomvang binnen het artikel zonder een verklaring van de veranderende waarden en zonder een indicatie van de juiste cijfers. De steekproefomvang die werden gebruikt voor de analyses, werden geselecteerd uit een demografische tabel waarvan men veronderstelde dat deze een afspiegeling vormde van de intention-to-treatsteekproef.

Tabel 4.5 Samenvatting bewijsprofiel voor SE-programma versus sociale-werkplaatsgroep

Study	García-Villamizar e.a., 2000	García-Villamizar e.a., 2002
Outcome	Autistic behaviours	Quality of life
Effect size	MD = 6,07 (-10,09, -2,05)	MD = 5,20 (2,69; 7,71)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2}	Very low ^{1,2}
Number of studies/ participants	(K = 1; N = 51)	(K = 1; N = 51)
Forest plot	Psychological	Psychological

- 1 Downgraded for risk of bias as group allocation was not randomised
- 2 Downgraded for imprecision as sample size figures varied throughout the paper with no explanation as to the changing values. The sample sizes used for analysis were selected from the demographic table but not clear that this assumption valid or correct

Supported employment versus wachtlijstcontrolegroep

García-Villamizar en Hughes (2007) vonden statistisch significante effecten van een SE-programma op uitvoerende functies zoals gemeten door de Stockings of Cambridge (SOC) Planning-taak (een gecomputeriseerde versie is van de Tower of London Planning-taak, zie tabel 4.6). Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de gemiddelde planningstijd die nodig was voor deze taak, significant korter was voor de SE-groep in vergelijking met de wachtlijstcontrolegroep (test voor algehele effect: $Z = 3,26$; $p = 0,001$).

Ook dit onderzoek was echter methodologisch gebrekkig, omdat de steekproefomvang niet voor elke groep werd gerapporteerd. De analyse werd uitgevoerd vanuit de veronderstelling van gelijke steekproefomvang voor de beide groepen, terwijl deze aanname onjuist kan zijn. Als gevolg hiervan is de kwaliteit van dit bewijs op basis van onnauwkeurigheid naar beneden gewaardeerd. Dit is in aanvulling op het lager waarden van het bewijs op basis van het ontbreken van gerandomiseerde toewijzing aan groepen.

Tabel 4.6 Samenvatting bewijsprofiel voor SE-programma versus wachtlijstcontrolegroep

Outcome	Executive function
Study	García-Villamizar, 2007
Effect size	MD = -2,75 (-4,41; -1,09)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}
Number of studies; participants	K = 1; N = 44
Forest plot	Psychological

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

- 1 Downgraded for risk of bias as group allocation was not randomised
- 2 Downgraded for imprecision as the sample size was not reported for each group and this analysis was based on the assumption of equal numbers in each group but this may be invalid.
- 3 Downgraded for imprecision as the sample size is small

Supported employment versus gebruikelijke behandeling

Mawhood en Howlin (1999) vonden aanwijzingen voor een significant voordeel van een SE-programma in vergelijking met de controlegroep die de gebruikelijke behandeling kreeg (zie tabel 4.7) in termen van het aantal deelnemers dat betaald werk vond (test voor algehele effect: $Z = 2,26$; $p = 0,02$). De *risk ratio* geeft aan dat de deelnemers aan het SE-programma een meer dan 2,5 keer hogere kans maakten om betaald werk te vinden dan de controlegroep. Bovendien bieden de gerapporteerde narratieve resultaten in Howlin (2005) ondersteuning voor een langere levensduur van de behandeldeffecten, omdat bij de 7- tot 8-jaarsfollow-up 68% van degenen die oorspronkelijk betaald werk hadden gevonden, nog steeds een vaste, betaalde baan hadden.

Tabel 4.7 Samenvatting bewijsprofiel voor SE-programma versus gebruikelijke behandeling

Study	Mawhood & Howlin, 1999
Outcome	Job placements
Effect size	RR = 2,53 (1,13; 5,67)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ¹
Number of studies; participants	K = 1; N = 50
Forest plot	Psychological

- 1 Downgraded for risk of bias as group allocation was not randomised

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RR: risk ratio [relatief risico]

Observationele onderzoeken naar SE

Howlin e.a. (2005) vergeleken voor-en-na-uitkomsten van de huidige 89 patiënten met een ASS binnen het SE-programma. Dit artikel rapporteert ook de follow-upgegevens op de lange termijn voor Mawhood en Howlin (1999) zoals in tabel 4.3 genoemd. Het was niet mogelijk om gegevens over werkzaamheid te extraheren vanuit dit onderzoek. De auteurs rapporteerden echter significante verandering vanaf de baselinescores voor de uitkomstmaten X, Y en Z voor arbeidsbemiddeling voor en na het SE-programma. Er waren 28 patiënten meer aan het werk na hun toetreding bij het SE-programma Prospects ($\chi^2 = 17,62$; $p < 0,001$).

8.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs

De gegevens over SE-programma's zijn consistent positief. Een aantal methodologische beperkingen van de onderzoeken zoals in het voorafgaande vermeld, suggereren dat enige voorzichtigheid in acht genomen moet worden bij de interpretatie van de resultaten. Dit komt tot uiting in de zeer lage kwaliteit van gradering van de gegevens. De eerste resultaten zijn echter veelbelovend en cruciale follow-upresultaten wijzen op gunstige effecten op de lange termijn met aanzienlijk baanbehoud 7-8 jaar na de start van het SE-programma.

8.5 Kosteneffectiviteit

Het doel van economische modellen

In de systematische search van de economische literatuur voor deze richtlijn werden zeer weinig onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit van de SE-programma's beoordeelden, in het bijzonder voor Nederland. Daarom is ervoor gekozen om de literatuur van de onderzoeken uit Groot-Brittannië te combineren met de zeer beperkte beschikbare Nederlandse onderzoeken.

Er is een economisch model voor Supported Employment ontwikkeld voor deze richtlijn. Dit model is gebaseerd op een onderzoek van Mawhood en Howlin (1999) een onderzoek naar de effecten van een tweejarige Supported Employment-regeling voor mensen met hoogfunctionerend autisme (autisme waarbij sprake is van een normale intellectuele begaafdheid) in Groot-Brittannië. Het model beoordeelde de kosteneffectiviteit van een Supported Employment-programma vergeleken met de standaard-interventie. Het model is aangevuld met gegevens uit andere gepubliceerde bronnen en *expert opinions*, om specifieke gegevens voor de Nederlandse situatie te kunnen includeren (Michon e.a., 2011; Van Dijk e.a., 2004: het project 'Kennisontwikkeling en Intensivering Regionale en sectoroverschrijdende Arbeidstoeliding' (KIRA) voor mensen met autisme). Het model is ontwikkeld om de aanbevelingen van de werkgroep te kunnen

ondersteunen met het oog op de economische implicaties van arbeidsvoorzieningen voor volwassenen met hoogfunctionerend autisme.

Beoordeelde interventies in economisch model

De Supported Employment-service is beoordeeld in vergelijking met de standaardinterventie.

Employment support programme (Individual Placement and Support, IPS): het programma spoorde een geschikte baan op, onderrichtte werkgevers, bood ondersteuning bij het begin van het werk, hielp bij werkvoorbereiding, en gaf voortdurende ondersteuning bij het omgaan met sociale en persoonlijke eisen bij het werk.

Standaardinterventie (Reguliere Arbeidsrehabilitatie, RA): de standaardinterventie wordt verondersteld te bestaan uit dagbehandeling.

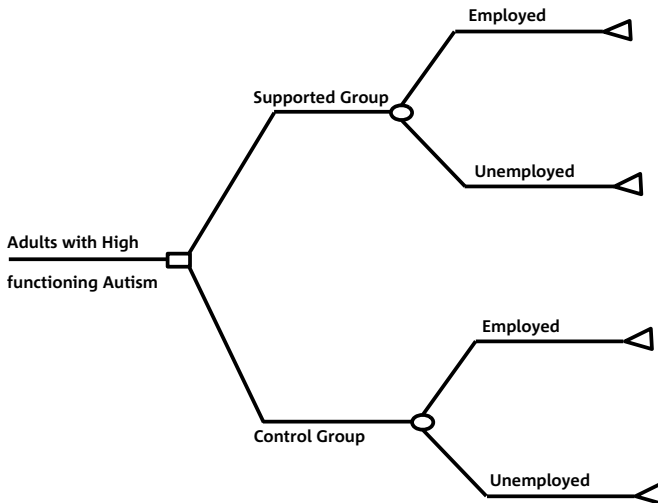
Modelstructuur

Met behulp van Microsoft Excel XP werden een stroomschema en een Markov-model geconstrueerd om de kosten en besparingen te beoordelen van een Supported Employment-service voor volwassenen met hoogfunctionerend autisme ($IQ > 70$).

Het stroomschema

Met het stroomschema is het percentage van de werkgelegenheid in de interventie- en de controlegroep beoordeeld over een looptijd van achttien maanden. De standaardinterventie bestond uit dagbehandeling voor werkloze volwassenen. Eenmaal in dienst werd ervan uitgegaan dat volwassenen met hoogfunctionerend autisme die de standaardinterventie kregen, geen interventie meer ontvingen. Op basis van bewijsmateriaal in zowel Michon e.a. (2011) als in Van Dijk e.a. (2004) werd verondersteld dat personen in beide groepen gemiddeld genomen acht maanden na het begin van het model werk vinden. De interventie (Supported Employment) werd verleend voor een periode van achttien maanden (in overeenstemming met Michon e.a., 2011). Het effect van verschillende soorten accommodatie van volwassenen met een ASS heeft aanzienlijke economische gevolgen. Daarom is in het model rekening gehouden met de gradaties voor verschillende soorten accommodatie (zelfstandig, ondersteunde huisvesting en residentiële zorg) voor werkenden en werklozen in beide groepen. Een schematische weergave van het model is te zien in figuur 4.1.

Figuur 4.1 Stroomschema voor de vergelijking van de relatieve kosteneffectiviteit van het Supported Employment-programma versus standaardzorg



Het stroomschema voor de indeling van de relatieve kosteneffectiviteit van het Supported Employment-programma in vergelijking met standaardzorg

Het Markovmodel

Het Markovmodel evalueerde het percentage werkgelegenheid in de interventie- en de controlegroep over een tijdsbestek van acht jaar volgend op de interventie. Het model bestond uit acht opeenvolgende eenjarige cycli, beginnende aan het einde van de interventieperiode (Supported Employment) van achttien maanden. Een constant percentage van de werkenden raakte hun baan kwijt aan het einde van elke cyclus in beide groepen. De acht jaar durende follow-up van de ondersteunde groep bevat gegevens over de werkenden die hun baan behielden na acht jaar van het programma (Howlin e.a., 2005). Er wordt aangenomen dat het percentage personen dat hun baan verloor aan het einde van elke cyclus, gedurende 8 jaar in de controlegroep hetzelfde is als bij de ondersteunde groep. Dit is een behoudende aanname, omdat een groter percentage personen in de controlegroep waarschijnlijk hun baan verliest.

Het effect van verschillende soorten accommodatie van volwassenen met een ASS heeft grote economische gevolgen. Daarom is er in het model in beide groepen rekening gehouden met de tarieven voor verschillende soorten accommodatie (zelfstandig, beschermde woonvormen) en residentiële zorg (opname) voor werkenden en werklozen. Er werd aangenomen dat een percentage van de mensen die aan het werk gingen tijdens de periode van de interventie, verhuisden van ondersteunde huisvesting en

residentiële zorg naar privéaccommodatie. Evenzo verhuisde een percentage van de mensen die werkloos werden terug naar ondersteunde huisvesting en residentiële zorg aan het einde van elke cyclus in het Markov-model.

Om rekening te houden met de onzekerheid over de puntschattingen van inputparameter, werd een probabilistische analyse uitgevoerd, waarbij inputparameters werden toegewezen aan kansverdelingen. De lognormale verdeling wordt toegeschreven aan het RR (het relatieve risico), de gamma-verdeling aan inputparameters. De bètaverdeling wordt toegeschreven aan kosten van de werkgelegenheid, de tijd in dienst, utilityscores en verandering in type accommodatie. Vervolgens werden 1.000 iteraties gedaan, waarbij bij elke iteratie willekeurige waarden uit de verdelingen werden geëxtraheerd om de inputparameters te bepalen. De gemiddelde kosten en *quality adjusted life years* (QALY's) voor elke behandelingsoptie werden vervolgens berekend door het gemiddelde over 1.000 iteraties te nemen.

Kosten en resultaten in de analyse

De analyse nam het Nederlandse gezondheidssysteem en de persoonlijke sociale diensten als uitgangspunt. De kosten bestonden uit interventiekosten en kosten van de accommodatie. De hoogte van het voordeel was de utility van werkenden en werklozen, en de quality adjusted life years (QALY's) gebaseerd op deze utilityscores.

Kostengegevens

De kosten van een SE-programma van 18 maanden is € 1.218 per klant in 2010-prijzen, zoals vermeld in tabel 4.8. Er werd aangenomen dat de controlegroep in het model dagbehandeling als standaardbehandeling ontving. De kosten van 18 maanden dagbehandeling is € 843 per klant uitgaande van de prijzen van 2010. De kosten voor deze diensten werden uit Michon (2011) gehaald, in de veronderstelling dat de kosten van het Supported Employment-programma hetzelfde zijn voor verschillende psychische stoornissen. De jaarlijkse kosten van de verschillende vormen van accommodatie zijn afkomstig uit Michon (2011). Alle gegevens over de kosten die meegenomen werden in het model, staan in tabel 4.8.

Tabel 4.8 Kostendata in het probabilistische Markovmodel

<i>Cost input parameter</i>	<i>Value (2010 prices)</i>	<i>Probabilistic distribution</i>	<i>Source of data; comments</i>
Intervention cost	€ 1.218	Gamma distribution	Michon e.a., 2011
Employment support scheme		$\alpha = 11,11; \beta = 73,06$	
Standard service: Day care	€ 843	$\alpha = 11,11; \beta = 50,55$	Michon e.a., 2011
Annual accommodation costs per person		Gamma distribution	Michon e.a., 2011; Knapp, e.a., 2007
Private accommodation	0		
Supported accommodation	€ 2.762	$\alpha = 11,11 ; \beta = 248,58$	
Residential care	€ 11.394	$\alpha = 11,11; \beta = 1.025,5$	

Klinische gegevens

Gegevens over de arbeidsparticipatie van de personen in de groep die de standaardinterventie kreeg, en het relatieve effect van de toepassing van de Supported Employment-interventie ten opzichte van de standaardinterventie, werden betrokken uit Mawhood en Howlin (1999). De gemiddelde tijd om in beide groepen werk te vinden, werd uit Michon e.a. (2011) en Van Dijk e.a. (2004) gehaald. Het percentage van de te werkgestelde tijd (in jaren) op de arbeidsmarkt is afkomstig uit Bond e.a. (2008) en bedraagt 47%.

Het deel van de werknemers in de controlegroep die hun baan verliezen, wordt aan het einde van elke cyclus overgenomen uit de 8-jaarsfollow-up van de ondersteunde groep (Howlin e.a., 2005). Van de personen in de controlegroep die gedurende 8 jaar aan het einde van elke cyclus hun baan verloren, wordt aangenomen dat het percentage hetzelfde is als bij de ondersteunde groep. Dit is een behoudende aanname, omdat waarschijnlijk een meer personen van de controlegroep hun baan verliezen.

De soorten accommodatie voor werkloze volwassenen met een ASS waren gebaseerd op Knapp en collega's (2007) en er wordt aangenomen dat dit hetzelfde is als in Nederland. Er werd aangenomen dat een percentage van de mensen die aan het werk gingen, verhuisde van ondersteunde huisvesting en residentiële zorg naar zelfstandige accommodatie. Het percentage van verschuiving in de accommodatie bij mensen die werk vonden, is gebaseerd op veronderstellingen. Alle klinische inputparameters zijn opgenomen in tabel 4.9.

Tabel 4.9 Klinische gegevens in het probabilistische Markovmodel

<i>Clinical input parameter</i>	<i>Value</i>	<i>Probabilistic distribution</i>	<i>Source of data</i>
Probability of employment: standard service	25%		Mawhood & Howlin, 1999
Relative risk of employment: employment support scheme versus standard service	2,53 (95% CI [1,13-5,67])	Log-normal distribution; 95% CI 1,13-5,67	Mawhood & Howlin, 1999
Mean time of getting into employment from the start of intervention	8 months		Michon e.a., 2011; Van Dijk e.a., 2004
Percentage of time employed within years in employment	47%	Beta distribution $\alpha = 158,39; \beta = 178,61$	Bond e.a., 2008
Percentage retained employment following eight years	68%	Beta distribution $\alpha = 13; \beta = 6$	Howlin e.a., 2005
Types of accommodation	68%		Estimate
- Unemployed	79%		
Private accommodation	5%		Knapp e.a., 2007
Supported accommodation	16%		
Residential care			
		Change in accommodation (1%)	
- Employed	80%	Beta distribution	
Private accommodation	4,5%	$\alpha = 0,10; \beta = 9,90$	Assumption
Supported accommodation	15,5%		
Residential care			

CI: confidence interval [betrouwbaarheidsinterval]

Utilitydata en schatting van quality-adjusted life years (QALY's)

De utilityscores van werkenden en werklozen zijn afkomstig uit Stouthard e.a. (1997) en Brouwer e.a. (1999). Stouthard e.a. onderzochten een coherente reeks van utilityscores vastgesteld voor een aanzienlijk aantal ziekten; Brouwer e.a. onderzochten meetinstrumenten voor productiviteitsverlies zonder verzuim. Beide onderzoeken zijn in Nederland uitgevoerd. Omdat de kwaliteit van leven waarschijnlijk verandert met het ouder worden, worden de gegevens ingedeeld in leeftijdscategorieën om rekening te houden met de leeftijdsfactor. De kwaliteit van leven wordt verondersteld onafhankelijk te zijn van de tijd dat men met ziekteverlof is. De utilityscores die samenhangen met aan het werk hetzij met ziekteverlof zijn, worden weergegeven in tabel 4.10. De quality adjusted life years (QALY's) geven weer wat het verschil in voordelen is tussen de interventie en de gebruikelijke zorg. De hoeveelheid QALY's wordt geschat door vermenigvuldiging van de periode van de werkgelegenheid en werkloosheid met de bijbehorende utilityscores. De utilityscores worden weergegeven in tabel 4.10.

Tabel 4.10 Utilityscores in het probabilistische Markovmodel

<i>Utility at work</i>	<i>Utility on sick leave</i>	<i>Probabilistic distribution</i>	<i>Source of data</i>
0,91	0,71	Beta distribution $\alpha = 91; \beta = 9$ (at work) $\alpha = 71, \beta = 29$ (on leave)	Brouwer e.a., 1999; Stouthard e.a., 1997

Sensitiviteitsanalyse

Er is veel onzekerheid en ambiguïteit over een deel van de inputparameters die worden gebruikt in het model. Daarom werden een one-way-gevoeligheidsanalyse en probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd om de robuustheid van de resultaten te onderzoeken onder verschillende scenario's.

Resultaten van economische modelleren

In de probabilistische analyse is de schatting van de totale kosten van de interventie- en verblijfkosten die samenhangen met het Supported Employment-programma: € 1.448.436 per 100 personen, in kosten uit 2010. De totale kosten voor de standaardinterventie zijn € 1.425.211. Het totale aantal QALY's verkregen met het Supported Employment-programma was 567. Het totale aantal QALY's voor de standaardinterventie was 548. De geschatte *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) is € 1.276 per extra verkregen QALY. De resultaten van de probabilistische analyse zijn weergegeven in tabel 4.11 en gepresenteerd in figuur 4.2, in de vorm

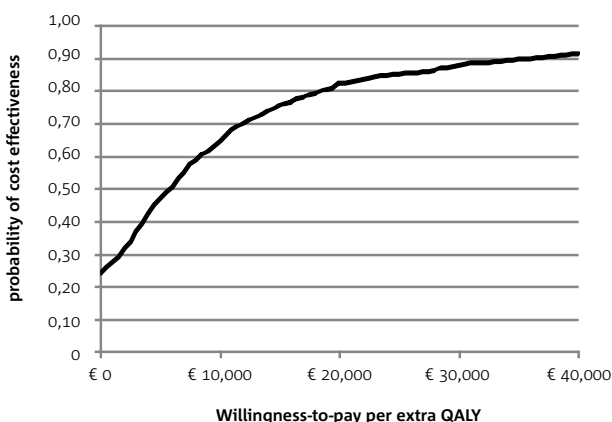
van de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC). De CEAC toont aan dat Supported Employment met 94% zekerheid kosteneffectief is op € 20.000, wat een zeer grote kans is voor een interventie om kosteneffectief te zijn.

Tabel 4.11 Resultaten probabilistische Markovmodel: totale kosten en baten voor 100 mensen met autisme

	<i>Total cost</i>	<i>Total QALY</i>
Supported employment scheme	€ 1.448.436	567
Standard service	€ 1.425.211	548
Difference	€ 23.225	18,19
ICER	€ 1.276 per additional QALY	

ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality adjusted life years

Figuur 4.2 Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



Resultaten van de deterministische analyse

De totale kosten verbonden aan het Supported Employment-programma zijn € 1.444.694 per 100 personen, uitgaande van de prijzen van 2010. De respectieve totale kosten voor de standaardinterventie zijn € 1.422.431. Met het Supported Employment-programma werden in totaal 568 QALY's verkregen; het respectievelijke totaal aantal QALY's voor de standaardinterventie was 548. De geschatte incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is € 1.139 per extra verkregen QALY. De resultaten van de analyse worden weergegeven in tabel 4.12.

Tabel 4.12 Resultaten deterministische analyse: totale kosten en baten voor 100 mensen met een ASS

	<i>Total cost</i>	<i>Total QALY</i>
Supported employment scheme	€ 1.444.694	568
(first 17 months + following 8 years)	(€ 121.770 + € 1.322.924)	(46 + 522)
Standard service	€ 1.422.431	548
(first 17 months + following 8 years)	(€ 84.255 + € 1.338.176)	(47 + 501)
Difference	€ 22.263	20
ICER	€ 1.139 per additional QALY	

ICER: incremental cost-effectiveness ratio ; QALY: quality adjusted life years

One-way-sensitiviteitsanalyse

Een one-way-gevoeligheidsanalyse is uitgevoerd met puntschattingen in plaats van met de verdelingen van de inputparameters. De analyse onderzocht de scenario's zoals weergegeven in tabel 4.13. Te zien is dat de RR (het relatieve risico), de interventiekosten en de accommodatiekosten de belangrijkste bijdragen leveren aan de resultaten. De resulterende variatie in de ICER is na een wijziging in deze parameters namelijk zeer groot. De vervanging van de lagere waarde van het 95%-betrouwbaarheidsinterval

Tabel 4.13 Resultaten van de one-way-sensitiviteitsanalyse

<i>Input parameter</i>	<i>Value used in sensitivity analysis</i>	<i>ICER (€ per additional QALY)</i>
No change in accommodation	--	€ 2.227
2% move to private accommodation	2%	€ 761
Accommodation cost 100% up	€ 5.524; € 22.789	€ 596
Accommodation cost 200% up	€ 8.286; € 34.184	Dominant
Lower 95% CI of RR (Mawhood & Howlin, 1999)	1,13	€ 11.560
Lower 95% CI of retaining employment in 8-years follow up (Howlin e.a., 2005)	44%	€ 1.230
Control% employment in 8 years is 85% of intervention	58%	€ 1.268
Intervention cost 50% up	€ 1.827	€ 4.735
Intervention cost 5% down	€ 1.157	€ 1.054
Control cost 10% up	€ 927	€ 654
Control cost 50% down	€ 421	€ 3.504

CI: confidence interval [betrouwbaarheidsinterval]; RR: risk ratio [relatieve risico]; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality adjusted life years

van de RR (dat wil zeggen 1,13) zorgde in het bijzonder voor een aanzienlijke toename van de ICER-schatting. Aangezien dit de eerste keer is dat een economische evaluatie is uitgevoerd voor richtlijnen, hebben wij voor het vaststellen van de bovenste en onderste drempel de NICE-waarden gehanteerd. De analyse van RR toont aan dat de waarde van de RR minimaal 1,31 moet zijn om de interventie kosteneffectief te laten zijn bij de bovenste NICE-drempel, en 1,42 voor de lagere NICE-drempel. De variatie in overige inputparameters hield de geschatte ICER in een relatief kleiner bereik.

Discussie: beperkingen van de analyse en algemene conclusies

Het economische model toonde aan dat het Supported Employment-programma kosteneffectief is in vergelijking met de standaardinterventie. Het model raamde kosten en baten over een periode van 9 jaar en 6 maanden. De geschatte incrementele cost-effectiveness ratio (ICER) is € 1.276 voor een extra QALY (dat is ruim onder de laagste drempel van NICE). De probabilistische gevoeligheidsanalyse laat ook zien dat er 94% kans is dat de interventie kosteneffectief is bij € 20.000 (lagere drempel van NICE). Werkgelegenheid heeft een positief effect op de health-related quality of life (HRQoL) van zorgverleners en familie van de volwassene met autisme. Schneider e.a. (2009) suggereerden dat Supported Employment ook leidt tot vermindering van het gebruik van geestelijke gezondheidszorg (ggz) en dus ook besparingen voor de gezondheidssector oplevert. Hoewel er een toename was van employmentondersteuning bij mensen die net een baan hadden gevonden, nam de behoefte aan ondersteuning na het eerste jaar af.

Het model is gebaseerd op gegevens uit een kleinschalig onderzoek en veronderstelde dat de controlegroep dagbehandeling ontving. Deze veronderstelling is gebaseerd op bewijs gerapporteerd in Michon en Van Weeghel (2010), dat ook overeenstemt met een Brits onderzoek (Kilsby & Beyer, 2010). Een deel van de inputparameters is gebaseerd op schattingen en nadere veronderstellingen. De gegevens over het behoud van werkgelegenheid van de controlegroep gedurende de acht jaar die volgden op een Supported Employment-programma, werden geacht hetzelfde te zijn als die van de ondersteunde groep die zijn weergegeven door Howlin e.a. (2005). Ook differentiële data over het aantal verschillende soorten accommodatie van de werkende en werkloze volwassenen met een ASS waren niet beschikbaar. Dergelijke tarieven in het model zijn gebaseerd op schattingen. Inachtneming van deze parameter wordt van essentieel belang geacht, omdat ondersteunde huisvesting en residentiële zorg aanzienlijke kosten met zich meebrengen. Derhalve wordt verwacht dat werkende individuen die verhuizen naar particuliere accommodatie, de economische last voor de sociale diensten significant verminderen. De uitwerking van de onzekere inputparameters op de resultaten werd echter beoordeeld in een

one-way-sensitiviteitsanalyse en probabilistische analyse waarbij ook rekening werd gehouden met de bijbehorende onzekerheid over de puntschattingen van de inputparameter.

Overige kosten, zoals verlies van productiviteit of loon en de fiscale winst voor de schatkist, zijn niet in aanmerking genomen, omdat ze buiten het perspectief van de analyse vielen. Het is waarschijnlijk dat door het aannemen van een breder perspectief overige besparingen voor de samenleving zouden opwegen tegen de kosten van het Supported Employment-programma. De gespecialiseerde werkgelegenheidsregeling heeft ook kwalitatieve effecten op de werkende cliënten, die moeilijk te kwantificeren zijn, zoals de arbeidsvreugde bij een betere baan, sociale netwerken als gevolg van de werkgelegenheid, en verbetering van het gevoel van eigenwaarde (Mawhood & Howlin, 1999). Verder onderzoek is daarom noodzakelijk om de kosten en baten te beoordelen die op de lange termijn samenhangen met het aanbieden van Supported Employment voor volwassenen met een ASS.

8.6 Overige overwegingen

Algemeen

- Goede data over (de diverse aspecten van) arbeidsparticipatie door en/of arbeidshulpverlening aan volwassenen met een ASS in Nederland ontbreken.
- Mensen met een ASS vormen een heterogene groep. Evenals bij andere interventies is bij arbeidshulpverlening maatwerk en aandacht voor individuele verschillen belangrijk.
- Door tijdig aandacht aan werk(hervatting) te geven binnen de behandeling, kunnen vervolgproblemen worden voorkomen, zoals psychische problemen voortkomend uit werkloosheid, of een periode van uitval die resulteert in definitief baanverlies.
- Bij een traject richting betaalde arbeid zijn veel belanghebbenden betrokken, waaronder de persoon met een ASS, eventueel de familie (ouders, partner) van de persoon met een ASS, de arbeidshulpverlener/trajectbegeleider/jobcoach, een eventuele ggz-behandelaar, het reïntegratiebureau, de werkgever en de financier van het traject (veelal het UWV). Wanneer de persoon met een ASS een bijstandsuitkering heeft, vormt ook de gemeente soms een partij. De diverse betrokken personen en organisaties kunnen andere opvattingen over of belangen bij (delen van) het arbeidstraject hebben. Arbeidshulpverlening aan mensen met een ASS vraagt, mede vanwege de versnipperdheid van het aanbod, om goede samenwerking en afstemming tussen en binnen de diverse sectoren, zoals arbeid, zorg en onderwijs. Ook hier is het belangrijk dat er een speciaal aanspreekpunt komt.

- De wet- en regelgeving op het terrein van arbeidsongeschiktheid kan een belemmering zijn voor het verkrijgen van werk (Trimbos-instituut, 2013).
- Vaak is een indicatie of toestemming van een instantie, zoals het UWV, nodig alvorens met een arbeids(reintegratie)traject gestart mag worden. Een belangrijke factor hierbij is in hoeverre iemand met een ASS geschikt wordt geacht voor betaalde arbeid en wie dat bepaalt.
- Langdurige, intermitterende ondersteuning gefinancierd door het UWV betekent tot nu toe in de praktijk dat elke keer dat er een nieuwe vraag om (tijdelijke) ondersteuning is, er een nieuwe aanvraag met bijbehorende administratieve procedures en wachttijden gestart moet worden. Dit is een onwenselijke situatie.
- In de praktijk is de productiviteit van een werknemer met een ASS soms lager dan die van een gewone werknemer. In Nederland bestaan diverse regelingen en subsidiemogelijkheden om de werkgever te compenseren voor productiviteitsverlies, zoals loondispensatie of loonkostensubsidie. Een randvoorwaarde is dan wel dat de betreffende werknemer openlijk moet uitkomen voor zijn gehandicaptenstatus. Dit laatste vormt een knelpunt.
- Er is discussie of mensen met een ASS in relatie tot werk er (veel) nadeel van ondervinden als ze al dan niet hun diagnose vertellen (denk hierbij aan eventuele vooroordelen en bijvoorbeeld pesten; zie voor discussie onder andere GGZ-Nederland, 2009, p. 14; Kolenberg, 2009, p. 15 en 65; Paradiz, 2009; Vernooij, 2009; www.pasnederland.nl). Heldere gegevens hierover ontbreken.

Conceptrichtlijn Werk en Ernstige Psychische Aandoeningen (EPA)

- Recentelijk (in 2011) is vanuit GGZ-Nederland gestart met de ontwikkeling van de (concept)richtlijn Werk en Ernstige Psychische Aandoeningen (EPA). Het is echter de vraag of, en in hoeverre, de genoemde (concept)richtlijn ook van toepassing kan worden verklaard op de doelgroep volwassenen met een ASS.
- Volgens de criteria voor de 'ernstige psychische aandoeningen' (zie paragraaf 12.9 voor de EPA-criteria) kan een ASS in de meeste gevallen als een ernstige psychische aandoening worden beschouwd. Er is echter nog geen wetenschappelijke consensus over de precieze afbakening van de EPA-groep (Trimbos-instituut, 2013, p. 14). Niet alle volwassenen met een ASS herkennen zich in de omschrijving *ernstige psychische aandoening*.
- Indien autismespectrumstoornissen worden beschouwd als behorend tot EPA dan is de genoemde (concept)richtlijn, inclusief aanbevelingen, van toepassing op mensen met een ASS. Het is onbekend of (en in hoeverre) de aanbevolen instrumenten (Inschatting Zelfmanagement

van Psychische Problematiek in de Arbeidsrehabilitatie; de Work Behavior Inventory) ook daadwerkelijk inzetbaar zijn bij volwassenen met een ASS.

- De werkgroep is van mening dat de aanbeveling om SE als methode voor arbeidshulpverlening aan te bieden aan mensen met een EPA, een belangrijke aanbeveling is uit de conceptrichtlijn Werk en EPA (Trimbos-instituut, 2013).

Supported Employment (SE)

- Er is wetenschappelijk onderzoek naar SE bij mensen met een ASS. In de geïncludeerde onderzoeken is sprake van een overwegend positief effect van SE op zowel de klinische als niet-klinische uitkomstmaten, maar twee (García-Villamizar e.a., 2002; García-Villamizar & Hughes, 2007) van de vier SE-onderzoeken zijn uitgevoerd bij mensen met een ASS en een verstandelijke beperking, waaronder non-verbale verstandelijk gehandicapte mensen met een ASS. Deze onderzoeken laten een positief effect zien van SE bij mensen met een ASS en een verstandelijke beperking. De verstandelijke beperking vormt dus geen belemmering om SE toe te passen. Wetenschappelijk onderzoek naar de inzet en effectiviteit van IPS bij mensen met een ASS ontbreekt.
- Wanneer ook naar onderzoeken over SE en/of IPS bij mensen met andere EPA en een normale begaafdheid wordt gekeken, neemt het bewijs voor een positief effect van SE/IPS toe. De werkgroep verwijst naar de (concept)richtlijn Werk en EPA (Trimbos-instituut, 2013) voor een overzicht van relevante literatuur.
- De uitkomstmaten in de geïncludeerde SE-onderzoeken bij mensen met een ASS zijn overwegend klinisch van aard en wanneer werkgerelateerde uitkomstmaten zijn gehanteerd, is vooral gekeken naar het aantal plaatsingen (Mahwood & Howlin, 1999). Het aantal plaatsingen geeft geen informatie over hoe passend de gevonden werkplek is voor de persoon met een ASS. Arbeidsparticipatie door volwassenen met een ASS omvat meer aspecten dan alleen het vinden van een arbeidsplaats.
- KIRA (Kennisonwikkeling en Intensivering Regionale en sectoroverschrijdende Arbeidstoeleiding) is in Nederland alleen op projectbasis uitgevoerd. Wetenschappelijk onderzoek naar de KIRA-methode ontbreekt. Praktijkervaring duidt erop dat KIRA werkzaam is voor mensen met een ASS.
- Momenteel wordt in de praktijk alleen nog het onderdeel 'ontwikkeling van een arbeidsidentiteit' van de KIRA-methode uitgevoerd vanuit ggz-instellingen. De overige fasen vinden buiten de ggz plaats, veelal door reïntegratie- en jobcoachbureaus. Goede communicatie of samenwerking tussen de ggz-instellingen en organisaties op het gebied van arbeid is wenselijk.

- De (mogelijkheid tot) langdurige ondersteuning is een belangrijk element van SE. In de praktijk is de hulpverlening vaak beperkt in tijd en budget, waardoor er vooral onvoldoende aandacht is voor loopbaanontwikkeling en arbeidsmobiliteit. Na het vinden van een baan door de persoon met een ASS wordt er in de praktijk naar gestreefd een werksituatie te bereiken waarin na verloop van tijd minder of geen ondersteuning van buitenaf meer nodig is, maar de passendheid van de arbeidsplaats kan in de loop der tijd veranderen. Het is belangrijk dat er ook aandacht wordt besteed aan loopbaan en carrière (baanverandering).
- Bij arbeidshulpverlening aan mensen met een ASS zijn een aantal zaken extra van belang (zie paragraaf 12.1 en 12.2).

8.7 Aanbevelingen

- De werkgroep beveelt op basis van wetenschappelijk bewijs Supported Employment (SE) aan voor volwassenen met een ASS (ongeacht het intelligentieniveau). Op basis van praktijkervaringen zijn de volgende toevoegingen en veranderingen aan SE nodig gebleken voor de doelgroep volwassenen met een ASS.
 - Het is belangrijk om eerst aandacht te besteden aan het ontwikkelen van een arbeidsidentiteit bij de persoon met een ASS, indien dit bij aanvang van de hulpverlening onvoldoende aanwezig blijkt te zijn.
 - Het wordt ontraden om de arbeidshulpverlening alleen te richten op het vinden en behouden van een betaalde baan. Het advies is om gericht te zijn op het maximaal haalbare en/of wenselijke voor de betreffende persoon met de ASS. Het gaat om het verbeteren van de kwaliteit van leven.
 - Voor een succesvolle uitvoering van SE bij mensen met een ASS dient in elke fase van het traject voldoende deskundigheid aanwezig te zijn, zowel wat betreft de ASS als wat betreft de diverse aspecten van professionele arbeidshulpverlening.
 - De werkgroep beveelt aan om standaard, tijdig en blijvend aandacht te schenken aan arbeid en loopbaan binnen een ggz-behandeling en zo nodig door te verwijzen naar een arbeidshulpverlener of een organisatie uit de arbeidssector (zoals het UWV of een re-integratiebureau), dan wel een arbeidshulpverlener vanuit de eigen instelling in te schakelen.¹
- De werkgroep beveelt aan om arbeid in samenhang met de andere levensdomeinen (zoals zorg, wonen en onderwijs) te beschouwen.

1 In sommige gevallen maakt de arbeidshulpverlener al onderdeel uit van een multidisciplinair team. In dat geval gaat het om goede samenwerking en communicatie tussen de arbeidshulpverlener en de ggz-behandelaar.

- Hierbij is samenwerking tussen en binnen de sectoren noodzakelijk.
- De werkgroep beveelt aan om in regionaal dan wel landelijk verband uniformiteit aan te brengen in de organisatie en de gebruikte methodieken bij arbeidshulpverlening aan mensen met een ASS.
- De werkgroep is van mening dat extra aandacht uit dient te gaan naar de overgang van onderwijs naar werk op alle niveaus (van voortgezet speciaal onderwijs tot universiteit). De werkgroep is van mening dat regionale en landelijke afstemming op dit vlak (de overgang van onderwijs naar werk) wenselijk is.
- De werkgroep beveelt aan om aandacht te besteden aan het creëren van mogelijkheden voor passende en zinvolle werkplekken (betaald en onbetaald).

8.8 Onderzoeksaanbevelingen

- De verschillen in werkzaamheid en uitvoerbaarheid van verschillende methoden voor arbeidshulpverlening, zoals de KIRA-methode (Kennisontwikkeling en Intensivering Regionale en sectoroverschrijdende Arbeidstoeleiding), IPS (Individual Placement and Support), en SE (Supported Employment), voor de doelgroep volwassenen met een ASS.
- De arbeidsparticipatie van volwassenen met een ASS in Nederland, zowel kwantitatief als kwalitatief. Onderzoek dient zich ook te richten op resultaten op lange(re) termijn. Gegevensverzameling dient zich niet te beperken tot de mensen met een ASS die cliënt van een ggz-instelling zijn, maar zich ook te richten op degenen met een ASS die dit niet zijn.
- Mogelijke belemmeringen bij het zoeken naar, vinden van en behouden van werk door volwassenen met een ASS, of belemmeringen in hun loopbaanontwikkeling, zoals onvoldoende kennis over autismespectrumstoornissen (bijvoorbeeld bij werkgevers of arbeidshulpverleners) of de invloed van pesten, discriminatie of stigmatisering.
- In hoeverre assessment-instrumenten, zoals Zelfmanagement van Psychische Problematiek in de Arbeidsrehabilitatie en de Work Behavior Inventory als situationeel assessment-instrument (na vertaling in het Nederlands) (Richtlijn Werk en EPA: Trimbos-instituut, 2013) toepasbaar zijn voor volwassenen met een ASS.

8.9 KIRA-methodiek

In Nederland zijn verschillende methodieken ontwikkeld voor arbeidshulpverlening specifiek voor mensen met een ASS. Een daarvan is de KIRA-methode: Kennisontwikkeling en Intensivering Regionale en sectoroverschrijdende Arbeidstoeleiding. De KIRA-methodiek is een praktische handelingsmethodiek voor begeleiding van mensen met een ASS naar een passende werkplek, door het ontwikkelen van een arbeidsidentiteit, waardoor zij een zinvolle bijdrage aan het arbeidsproces kunnen leveren

(Van Dijk e.a., 2004, p. 44). Binnen de KIRA-methodiek is een passende arbeidsplek als volgt omschreven.

‘Alle vormen van arbeid, waarin de cliënt zich door zijn omgeving gewaardeerd en geaccepteerd voelt, en waar een beroep gedaan wordt op zijn specifieke kwaliteiten en rekening wordt gehouden met zijn onmogelijkheden. We hebben het dan over een mogelijkheid tot zelfontplooiing, het beperken van een sociaal isolement, het bieden van maatschappelijke betrokkenheid en/of het hebben van een dagritme.’ (Van Dijk e.a., 2004, p. 39)

Van Dijk e.a. (2004) voegen daaraan toe: ‘Deze definitie impliceert dat ook vormen van niet reguliere en/of betaalde arbeid vanuit het levensloop perspectief voor de cliënt bereikbaar zouden moeten zijn.’ De KIRA-methodiek legt het accent op het ontwikkelen van een arbeidsidentiteit. De arbeidsidentiteit is nodig om verbanden te kunnen leggen tussen persoonlijke kwaliteiten en motivatie, mogelijke taken en werkrollen. Uitgangspunt is dat mensen met een ASS, meer dan anderen, moeten worden geholpen bij het ontwikkelen van deze arbeidsidentiteit (Van Dijk e.a., 2004).

Samenvattend: de KIRA-methode heeft SE als uitgangspunt genomen, maar heeft hierin diverse veranderingen aangebracht en nieuwe gedeelten toegevoegd. Terwijl SE in zuivere vorm betaalde arbeid tot doel heeft, richt KIRA zich op het maximaal haalbare, wat ook onbetaald werk of een andere vorm van daginvulling kan inhouden. Een module gericht op het ontwikkelen van een arbeidsidentiteit door de persoon met een ASS is toegevoegd. De arbeidshulpverlener heeft tevens specialistische kennis van autismespectrumstoornissen. Bij KIRA wordt meestal geprobeerd het netwerk van de persoon met een ASS te betrekken bij de hulpverlening en bij het zoeken naar een werkplek, waaronder de ouders of de partner. Dit gebeurt niet standaard bij SE.

De KIRA-methodiek kent min of meer dezelfde fasen als een SE-traject, inclusief de mogelijkheid tot langdurige ondersteuning door een jobcoach en de aandacht voor loopbaan of carrière. Zowel bij SE en IPS als bij de KIRA-methodiek wordt rekening gehouden met het blijvende karakter van de ASS en met het feit dat arbeid, zorg en privé als één geïntegreerd geheel beschouwd moeten worden (Gezondheidsraad, 2009, p. 127).

8.10 Criteria ernstige psychische aandoeningen (EPA)

In de *Richtlijn Werk en ernstige psychische aandoeningen* (Trimbos-instituut, 2013, p. 14) is de afbakening van de groep mensen met ernstige psychische aandoeningen (EPA) als volgt beschreven.

EPA-criteria zoals beschreven in conceptrichtlijn Werk en EPA

Een veelgebruikte afbakening voor de groep mensen met ernstige psychische aandoeningen is dat er sprake is van de drie D's: *diagnosis, duration* en *disability*.

D1. Diagnosis

Er moet sprake zijn van een ernstige psychische aandoening, ook wel *severe mental illness* (smi) genoemd. Deze zijn ook beschreven in de DSM-IV. Drie diagnoses zijn altijd meegenomen:

- schizofrenie of stoornissen in het psychosespectrum;
- bipolaire stoornis;
- depressie met psychotische kenmerken.

Overige diagnoses (persoonlijkheidstoornis, angststoornissen – inclusief PTSS –, ADHD, autisme, depressie, dubbele diagnose) zijn meegenomen indien zij voldoen aan de criteria voor duration en disability (zie D2 en D3). Verslaving is meegenomen als comorbide factor in de vorm van 'dubbele diagnose', evenals mogelijke andere comorbide problemen.

D2. Disability

Er moet sprake zijn van beperkingen in het functioneren in sociale rollen: zelfverzorging, het voeren van een huishouding en deelname aan het maatschappelijk leven, zoals sociale contacten en het verrichten van werk. Dit criterium is op zich onomstreden, maar de definities verschillen in de precieze beperkingen, de ernst ervan en het gebruikte meetinstrument.

D3. Duration

Er moet sprake zijn van een minimale duur van de problematiek. Het gaat hier om de duur en/of aanhoudendheid van de bij de stoornis behorende klachten. Dit is vaak verschillend geoperationaliseerd, bijvoorbeeld als de duur van de ggz (meer dan twee jaar ggz-contact). Zelden wordt gekeken naar de duur van de stoornis ongeacht ggz-hulp, omdat dit methodologisch lastig is, maar het zou zuiverder zijn als dit wel gebeurt. Hoewel wetenschappelijke consensus over de precieze afbakening ontbreekt, wordt breed erkend dat het zinvol is om deze groep te onderscheiden.

9 Training sociale vaardigheden

Kwalitatieve beperkingen op het gebied van de sociale interactie is een van de drie kernaspecten van autismespectrumstoornissen. Sociale-vaardigheidstrainingen richten zich juist op deze pijler van de triade van de ASS-symptomen, maar onder de naam sociale-vaardigheidstraining gaat een grote diversiteit aan hulpaanbod schuil, waarbij kan worden ingegaan op een even zo grote diversiteit aan individuele hulp- en begeleidingsvragen. Dit maakt het verschil met andere vormen van begeleiding aan individuen of groepen mensen met een ASS onduidelijk.

Het doel van een sociale-vaardigheidstraining is om de sociale vaardigheden van de deelnemers te verbeteren door hen technieken aan te leren voor bijvoorbeeld gespreksvoering (zoals luisteren, een gesprek aanknopen, een eigen mening durven geven). Het betreft meestal een educatieve benadering van autismespectrumstoornissen in combinatie met het aanleren van sociale vaardigheden.

Het is niet eenduidig wat de meerwaarde kan zijn van sociale-vaardigheidstrainingen voor volwassenen met een ASS, maar ook op latere leeftijd lijken mensen met een ASS nog nieuwe sociale vaardigheden te kunnen aanleren. Het blijft wel belangrijk dat de verwachtingen niet te hoog komen te liggen, want veel aspecten van de sociale interactie worden nooit vanzelfsprekend. Ook wat sociale vaardigheden betreft is de groep volwassenen met een ASS heterogeen van aard. Vaak heeft een persoon met ASS eigen manieren ontwikkeld om met sociale situaties om te gaan.

Er is een verschil in belang en perspectief tussen mensen met een ASS en hun omgeving. In de praktijk blijkt dit onder meer in partnerrelaties een rol te spelen. Problemen ontstaan vaak pas in relatie met anderen die op een andere manier in het leven staan. Contact tussen twee personen met een ASS lijkt soms beter te verlopen.

9.1 Huidige praktijk training sociale vaardigheden

In het reguliere zorgaanbod voor mensen met een ASS worden momenteel op diverse plaatsen sociale-vaardigheidstrainingen aangeboden. Het is niet altijd duidelijk op welke methode deze zijn gebaseerd. Soms wordt vermeld dat de training gebaseerd is op de Goldsteinmethode, die in 1973 is ontwikkeld door de psychiater Arnold Goldstein (1934-2002). Die training is bedoeld voor iedereen die graag wil leren om anders te reageren in sociale situaties en die graag nieuwe sociale vaardigheden wil aanleren of zijn eigen vaardigheden wil verbeteren. De methode is dus niet specifiek ontwikkeld voor mensen met een ASS. Thema's van de Goldsteintraining zijn bijvoorbeeld luisteren, reageren op kwaadheid, uiten van kwaadheid, uiten van waardering, reageren op waardering, iets bespreken, kritiek geven, opkomen voor je mening en een praatje maken.

Ook wordt gebruikgemaakt van de Libermanmodule 'Omgaan met sociale relaties en intimiteit'. Dit soort modules zijn ontwikkeld door Liberman, hoogleraar Psychiatrie en directeur van het Clinical Research Center for Schizophrenia and Psychiatric Rehabilitation te Los Angeles (Liberman, 1999). Met deze module wordt beoogd om mensen met een ernstige psychiatrische stoornis op een systematische manier vaardigheden bij te brengen op uiteenlopende levensterreinen en hen in staat te stellen hun zelfstandigheid te vergroten. Hierdoor zou het sociale functioneren kunnen verbeteren.

Soms wordt in een training gebruikgemaakt van *social scripts* of *social stories* (zie paragraaf 16.4). In de praktijk wordt sociale-vaardigheidstraining soms gecombineerd met andere interventies, zoals psycho-educatie en cognitieve gedragstherapie.

9.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er is 1 RCT gevonden die relevant klinisch bewijs leverde voor sociale-vaardigheidstrainingsinterventies bij volwassenen met een ASS (N = 41) en die aan de selectiecriteria voldeed van deze review (Golan e.a., 2006). Er zijn ook 2 observationele onderzoeken gevonden naar sociale-vaardigheidstrainingsinterventies bij volwassenen met een ASS (N = 23) (Hillier e.a., 2007; Howlin & Yates, 1999). Op basis van het expertoordeel van de werkgroep werd de beslissing genomen om onderzoeksresultaten bij adolescenten met een ASS (gemiddelde leeftijd ≥ 15 jaar) te extrapoleren naar volwassenen. Er was 1 RCT verricht bij adolescenten met een ASS (N = 33) (Laugeson e.a., 2009). Verder zijn er 3 observationele onderzoeken (N = 73) gevonden en geïncludeerd over jongeren met een ASS (Herbrecht e.a., 2009; Tse e.a., 2007; Webb e.a., 2004). Al deze onderzoeken werden gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften tussen 1999 en 2009.

De Nederlandse werkgroep is, zoals eerder vermeld, overeengekomen om niet te extrapoleren vanuit onderzoeken naar interventies die gericht zijn op gedragsmanagement bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Op basis hiervan is 1 RCT (N = 48) die de effecten van een sociale-vaardigheidstrainingsinterventie onderzocht op uitdagend gedrag bij volwassenen met een verstandelijke beperking geëxcludeerd (Lee, 1977).

Daarnaast werden 30 onderzoeken geëxcludeerd omdat deze niet voldeden aan de overige selectiecriteria. De meest voorkomende redenen voor exclusie waren: de gemiddelde leeftijd was lager dan 15 jaar, of een steekproef had minder dan 10 deelnemers per groep. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

De RCT bij volwassenen met een ASS omvatte een vergelijking van een interventie bestaande uit een computerprogramma voor emotieherkenning

vergeleken met de gebruikelijke behandeling (zie tabel 4.14). De RCT bij adolescenten met een ASS betrof een vergelijking van een sociale-vaardigheidsgroep met een wachtlijstcontrolegroep (zie tabel 4.15). Alle observationele onderzoeken rapporteerden verandering vanaf baselinescores bij deelnemers die sociale-vaardigheidsgroepsinterventies kregen (zie tabel 4.16 voor volwassenen met een ASS en tabel 4.17 voor adolescenten met een ASS).

Tabel 4.14 Samenvatting van onderzoekskenmerken van geïnccludeerde RCT's van sociale-vaardigheidstrainingsinterventies ('emotion recognition computer software programme') bij volwassenen met een ASS

Study	Golan e.a., 2006
No. trials (total participants)	1 (41)
N/% female	10/24
Mean age	31
IQ	80-140 (mean VIQ 108 & 110; mean PIQ 112 & 115)
Axis I/II disorders	100% autism (Asperger syndrome & high-functioning autism)
Comparator	Treatment-as-usual
Length of treatment	10 weeks (minimum of 10 hours)
Length of follow-up	15 weeks

PIQ: performance IQ [performaal IQ]; VIQ: verbal IQ [verbaal IQ]

Tabel 4.15 Samenvatting van onderzoekskenmerken van geïnccludeerde RCT's van sociale-vaardigheidstrainingsinterventies ('social skills group') bij adolescenten met een ASS

Study	Laugeson e.a., 2009
No. trials (total participants)	1 (33)
N/% female	5/15
Mean age	15
IQ	Range not reported (mean VIQ 88 & 96)
Axis I/II disorders	100% autism (70% high-functioning autism, 27% Asperger's disorder; 3% PDD-NOS)
Comparator	Waitlist control group
Length of treatment	12 weeks
Length of follow-up	24 weeks

PIQ: performance IQ [performaal IQ]; VIQ: verbal IQ [verbaal IQ]

Tabel 4.16 Samenvatting van onderzoekskenmerken van geïncludeerde observationele onderzoeken naar sociale-vaardigheidstrainingsinterventies ('social skills group') bij volwassenen met een ASS

Study	Hillier e.a., 2007 [*]	Howlin & Yates, 1999 [*]
No. trials (total participants)	2 (23)	
N/% female	2/15	0/0
Mean age	19	28
IQ	81-141 (mean 108,08)	Non-verbal IQ 86-138 (mean 109)
Axis I/II disorders	100% autism (8% autism, 31% PDD-NOS, 62% Asperger's Syndrome)	100% autism
Comparator	No comparator	No comparator
Length of treatment	8 weeks	One year
Length of follow-up	8 weeks	One year

^{*} Efficacy data not extractable

Tabel 4.17 Samenvatting van onderzoekskenmerken van geïncludeerde observationele onderzoeken van sociale-vaardigheidstrainingsinterventies ('social skills group') bij adolescenten met een ASS

Study	Herbrecht e.a., 2009 [*]	Tse e.a., 2007 [*]	Webb e.a., 2004 [*]
No. trials (total participants)	3 (73)		
N/% female	2/12	18/39	0/0
Mean age	15	15	15
IQ	Range not reported (mean 93,4)	Not reported	81-132 (mean: 100,5)
Axis I/II disorders	100% autism; 18% OCD, 12% impulsivity or aggression, 6% hyperactivity	100% autism	100% autism
Comparator	No comparator	No comparator	No comparator
Length of treatment	5 months	12 weeks	6,5 weeks
Length of follow-up	11 months	12 weeks	10 weeks

^{*} Efficacy data not extractable

*Wetenschappelijk bewijs***Training van emotieherkenning versus gebruikelijke behandeling**

Er was één geïncludeerde RCT die een computerprogramma voor emotieherkenning vergeleek met de gebruikelijke behandeling bij volwassenen met een ASS (zie tabel 4.18). Golan e.a. (2006) trainden emotieherkenning bij volwassenen met een ASS met behulp van Mind Reading, een interactieve handleiding op de computer voor emoties en mentale toestanden. De primaire uitkomstmaat was emotieherkenning, zoals beoordeeld door de herkenning van de complexe emoties in gezichten en stemmen gemeten met behulp van The Cambridge Mindreading (CAM) Face-Voice Battery. Dit onderzoek vond geen bewijs voor een significant effect van de behandeling op de CAM *face task* (test algehele effect: $Z = 1,06$; $p = 0,29$) bij deelnemers die training in emotieherkenning ontvingen vergeleken met deelnemers die de gebruikelijke behandeling kregen.

Tabel 4.18 Samenvatting bewijsprofiel voor sociale-vaardigheidstraining (computerprogramma voor emotieherkenning) versus de gebruikelijke behandeling bij volwassenen met een ASS

Study	Golan e.a., 2006
Outcome	Emotion recognition
Effect size	MD = 2,70 (-2,27; 7,67)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}
Number of studies/participants	K = 1; N = 40
Forest plot	Psychosocial

- 1 Downgraded for risk of bias as there was no attention-placebo control group so participants did not receive same care apart from intervention, and non-blind so risk of performance and detection bias
- 2 Downgraded for imprecision as the sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

Sociale-vaardigheidstrainingsinterventies

Er zijn geen RCT's geïncludeerd die sociale-vaardigheidstrainingsinterventies vergeleken met de gebruikelijke behandeling of wachtlijstcontrolegroep bij volwassenen met een ASS. Er waren echter wel twee observationele onderzoeken: Hillier e.a. (2007) en Howlin en Yates (1999) onderzochten de effecten van sociale-vaardigheidstrainingsinterventies bij volwassenen met een ASS. Hillier e.a. (2007) onderzochten de effecten van een sociale-vaardigheidsgroep (Aspirations) voor het bevorderen van het begrip van een reeks sociale en professionele aspecten. Het doel hiervan was om

inzicht en bewustzijn te vergroten en om sociale kansen te bieden voor de leden van de groep. Ook in Howlin en Yates (1999) nam de interventie de vorm aan van een sociale-vaardigheidsgroep, waarin technieken zoals rollenspel, teamactiviteiten, gestructureerde spelletjes en feedback op basis van gedragsobservaties werden gebruikt om te focussen op belangrijke kwesties ingebracht door leden van de groep en de belangrijkste kenmerken van het conversatievermogen.

Bij deze onderzoeken konden geen gegevens over de werkzaamheid geëxtraheerd worden. De auteurs van beide onderzoeken rapporteren echter resultaten die wijzen op positieve effecten van de behandeling. Hillier e.a. (2007) rapporteerden een statistisch significante verandering ten opzichte van baselinescore op de Empathie Quotiënt ($z = 2,520$; $p = 0,012$), wat suggereert dat een sociale-vaardigheidstraining belangrijke positieve effecten kan hebben op een meting van kernautistische symptomen wat betreft sociale interactie. Howlin en Yates (1999) rapporteerden bewijs voor een statistisch significant effect van de behandeling in de sociale-vaardigheidsgroep op het geobserveerde percentage van onderhouden en starten van een conversatie. Deze gedragingen werden waargenomen tijdens een video-opname van gesimuleerde sociale activiteiten, in dit geval, een *party*-scenario ($z = -2,43$; $p = 0,015$). Samengevat rapporteerden deze twee onderzoeken (Hillier e.a., 2007 en Howlin & Yates 1999) enig bewijs voor een positief effect van de behandeling voor de sociale-vaardigheidsgroepen op sociale interactionele vaardigheden bij volwassenen met een ASS.

Op basis van het expertoordeel van de werkgroep en de regels van extrapolatie werd de beslissing genomen om onderzoeken van adolescenten met een ASS voor sociale-vaardigheidstraining te includeren. Eén RCT (Laugeson e.a., 2009) vergeleek een sociale-vaardigheidsgroep met een wachtlijstcontrolegroep bij jongeren met een ASS (zie tabel 4.19). De sociale-vaardigheidsinterventie in Laugeson e.a. (2009) betrof ouders en tieners die aparte overeenkomstige sessies bijwoonden die hen instrueerden over belangrijke elementen over het maken en houden van vrienden. Dit onderzoek vond bewijs voor een statistisch significant effect van de behandeling (test voor het algehele effect: $Z = 6,24$; $p < 0,00001$), waarbij de deelnemers van de sociale-vaardigheidsgroep hogere scores lieten zien bij de Test of Adolescent Social Skills Knowledge vergeleken met de wachtlijstcontrolegroep.

Er waren ook drie observationele onderzoeken die het effect van sociale-vaardigheidsgroepen onderzochten op sociale interactionele vaardigheden bij jongeren met een ASS: Herbrecht e.a., 2009; Tse e.a., 2007; en Webb e.a., 2004. Bij deze onderzoeken konden geen gegevens over de werkzaamheid geëxtraheerd worden. De resultaten gerapporteerd door de auteurs geven gemengd bewijs voor positieve effecten van de behandeling van sociale-

vaardigheidsgroepen.

Herbrecht e.a. (2009) onderzochten de effecten van het Frankfurt sociale-vaardigheidstraining programma (KONTAKT), dat technieken gebruikte zoals het leren van regels, sociale-interactiespelletjes, een rollenspel en groepsdiscussie. Deze technieken waren gericht op het aanleren van sociale initiatiefname, gespreksvaardigheden, begrijpen van sociale regels en relaties, identificatie en interpretatie van verbale en non-verbale sociale signalen, oplossen van problemen, copingstrategieën en verbetering van het zelfvertrouwen. Herbrecht e.a. (2009) vonden geen bewijs voor significante effecten van de behandeling bij de enige geblindeerde meting van sociale interactie, een blinde *expert video rating* ($F = 1,5$; $p = 0,24$). Ook Webb e.a. (2004) vonden geen bewijs voor een significant effect van de behandeling van een sociale-vaardigheidsgroep ($t = 1,287$; $p = 0,230$). Hij vond geen significante verandering van de baselinescores op het Social Skills Rating System na deelname aan de sociale-vaardigheidsgroep. Tse e.a. (2007) rapporteerden daarentegen bewijs dat kan wijzen op gunstige effecten van sociale-vaardigheidsgroepen. Deze sociale-vaardigheidsgroep combineerde psycho-educatieve en ervaringsgerichte methodes om sociale vaardigheden te leren, met de nadruk op het leren door middel van rollenspel. Tse e.a. (2007) rapporteerden bewijs voor statistisch significante verandering van de scores voor sociale interactie, zoals gemeten door de *parent-completed* Social Responsiviness Scale (SRS) (effectgrootte 0,39; $p = 0,003$), en uitdagend gedrag zoals gemeten door de

Tabel 4.19 Samenvatting bewijsprofiel voor sociale-vaardigheidstraining versus wachtlijstcontrole bij adolescenten met een ASS

Study	Laugeson e.a., 2009
Outcome	Social interaction
Effect size	MD = 6,30 (4,32, 8,28)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 33)
Forest plot	Psychosocial

- 1 Downgraded for risk of bias as there was no attention-placebo control group so participants did not receive same care apart from intervention, and non-blind so risk of performance and detection bias
- 2 Downgraded for indirectness as extrapolating from adolescents with autism
- 3 Downgraded for imprecision as the sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

Aberrant Behaviour Checklist (ABC), Irritability Subscale (effectgrootte = 0,72; $p = 0,002$).

9.3 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Het bewijs voor sociale-vaardigheidstraining is inconsistent. Er is geen bewijs voor gunstige effecten van emotieherkenningstraining bij volwassenen met een ASS. Het bewijs voor sociale-vaardigheidsgroepen daarentegen is gemengd. Het bewijs van observationele onderzoeken bij volwassenen met een ASS en van de RCT bij adolescenten met een ASS is positief. Echter, het bewijs van de observationele onderzoeken bij adolescenten met een ASS is gemengd: één onderzoek dat beperkt bewijs rapporteert voor significante effecten van de behandeling van een sociale-vaardigheidsgroep op sociale interactie, en de andere twee onderzoeken die geen bewijs leveren voor gunstige effecten.

9.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur voor deze richtlijn zijn er geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van sociale-vaardigheidstrainingsinterventies. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur, worden beschreven in hoofdstuk 1.

9.5 Overige overwegingen

- Van de geïncludeerde onderzoeken gaat er één RCT over volwassenen met een ASS en één over adolescenten (gemiddeld 15 jaar). De andere geïncludeerde onderzoeken betreffen observationele onderzoeken. De werkgroep kan zich vinden in het extrapoleren van resultaten uit onderzoeken over adolescenten naar volwassenen met ASS.
- Sociale kennis is een voorwaarde voor sociale vaardigheid, maar kennis over sociaal gedrag is (zeker bij mensen met een ASS) geen garantie dat die kennis ook kan worden toegepast. Een score op een sociale-kennisschaal zoals die in sommige van de geïncludeerde onderzoeken wordt gebruikt, geeft dus niet zonder meer de sociale vaardigheden goed weer.
- De onderzoeken zijn verschillend en moeilijk te vergelijken doordat de interventies en de uitkomstmaten verschillen, maar er zijn wel positieve effecten gemeten, zoals een verbetering in het initiëren en onderhouden van gesprekken, het probleemoplossend vermogen, het vermogen tot het nemen van beslissingen, het kunnen interpreteren van emoties bij anderen, en een toename van de sociale interactie.
- Alle metingen in de onderzoeken zijn kortetermijnmetingen. Op grond hiervan lijkt verbetering van sociale vaardigheden mogelijk. Een belangrijke vraag is echter of deze effecten ook persisteren op langere termijn.

- Bij het aanleren van sociale vaardigheden aan volwassenen met een ASS en een normale begaafdheid heeft het zelden zin om te volstaan met het aanleren van ‘trucjes’. In de praktijk is gebleken dat het soms meer effect heeft om de eigen copingstrategieën te stimuleren en hen te leren deze goed in te zetten. Soms kan dit leiden tot versterking van het zelfbewustzijn en het zelfvertrouwen, wat mogelijk weer kan leiden tot een verbetering van het sociale functioneren.
- Specifieke problemen vergen een specifieke aanpak. Het gaat bij mensen met een ASS om mensen met zeer verschillende niveaus van functioneren. Daarom is er geen sociale-vaardigheidsmethode te vinden die alle mensen met een ASS voldoende te bieden heeft. Een sociale-vaardigheidstraining zal bij de één vrij basaal dienen te zijn, en bij een ander juist gaan over complexere sociale vaardigheden (zoals netwerkvaardigheden; feedback geven). Ook kan een sociale-vaardigheidstraining meer het karakter van een assertiviteitstraining krijgen, waarbij op een goede manier ‘nee’ leren zeggen, grenzen stellen en opkomen voor jezelf op een goede manier het doel kan zijn. Bij sociale-vaardigheidstrainingen bestaat de kans dat iemand met een ASS de aangeleerde sociale regels erg rigide toepast, omdat het moeilijk is deze zo uit te leggen dat alle mogelijke situaties worden gedekt. Het is ook belangrijk dat het duidelijk is wat de sociale-vaardigheidstraining precies inhoudt zodat de persoon met een ASS weet wat hij kan verwachten van de training.
- In de onderzoeken is te weinig aandacht voor het effect van de trainingen op het dagelijkse functioneren. Generalisatie van vaardigheden naar de verschillende situaties is van groot belang. In de praktijk blijkt dat een behandeling in het leven van alledag de meeste vooruitgang bewerkstelligt.
- Een sociale-vaardigheidstraining is niet de enige manier om de sociale vaardigheden van iemand met een ASS te verbeteren. Andere vormen van therapie, zoals (schemagerichte of dialectische) cognitieve gedragstherapie of het aanleren van *social stories* (Sociale Verhalen, zie paragraaf 16.4) lijken hetzelfde effect te kunnen hebben. In de praktijk lijkt deelname aan een lotgenotengroep of zogeheten herstelwerkgroep ook tot betere sociale vaardigheden te kunnen leiden. Hierbij leren groepsleden van elkaar.
- Bij sociale vaardigheden spelen cultureel bepaalde opvattingen en verwachtingen over wat normaal sociaal gedrag is, een sterke rol. In de praktijk blijkt dat van vrouwen nog vaak ander gedrag wordt verwacht dan van mannen. Uit ervaringsverhalen van vrouwen met een ASS komt naar voren dat aan hen soms andere (veelal hogere) eisen worden gesteld als het gaat om zich ‘sociaal’ (moeten) gedragen.
- Onderzoek naar het resultaat van de diverse sociale-vaardigheidstrainingen, evenals de informatievoorziening richting cliënten en verwij-

zers, wordt bemoeilijkt door de diversiteit van het aanbod en de variatie in uitvoering: de meeste interventies laten ruimte voor invulling, wat het resultaat mogelijk ten goede komt, maar de vergelijkbaarheid niet.

- Om een goede behandelindicatie te kunnen stellen, dienen individuele verschillen in sociale vaardigheden in kaart te worden gebracht.

9.6 Aanbevelingen

- Vanwege de geringe mate van beschikbaar bewijs kan de werkgroep het inzetten van sociale-vaardigheidstraining op dit moment niet aan- of afraden. Wel kunnen elementen uit sociale-vaardigheidstraining (zoals kennismaken, praatje maken) worden gebruikt om structuur en houvast te geven bij het opbouwen van groepscohesie.
- De werkgroep raadt aan alleen sociale-vaardigheidstraining te geven als dat geïndiceerd is. Dus niet als eigenlijk psycho-educatie of lotgenoten-contact beoogd wordt.

9.7 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar het volgende.

- De inzet en effectiviteit van een sociale-vaardigheidstraining bij volwassenen met een ASS. Hierbij dient te worden onderzocht bij wie (welke subgroep van mensen met een ASS) een sociale-vaardigheidstraining kan worden ingezet en welke subgroepen meer baat hebben bij andere interventies, zoals (schemagerichte of dialectische) cognitieve gedragstherapie, of het aanleren van Sociale Verhalen ter verbetering van de sociale vaardigheden, of het inzetten van een buddy.

10 Cognitieve gedragstherapie (CGT)

Uitgangsvraag CQ-C1 luidde: ‘Wat zijn de voordelen en/of mogelijke nadelen van cognitieve gedragstherapie voor volwassenen met een ASS?’ Mensen met een ASS ontwikkelen vaker psychiatrische stoornissen, zoals stemmings- en angststoornissen (Stewart e.a., 2006; Attwood, 2004b; Ketelaars, 2004; Tantam, 2000a; Hofvander e.a., 2009). Cognitieve gedragstherapie (CGT) is een effectieve psychotherapeutische behandeling bij deze stoornissen (zie de *Multidisciplinaire richtlijn Depressie*: Spijker e.a., 2011, en de *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen*: Van Balkom e.a., 2012). In de klinische praktijk zijn er aanwijzingen dat dit ook geldt voor psychische problemen bij mensen met een ASS (Anderson & Morris, 2006; Attwood, 2001; 2004a; 2004b, 2007; Cardaciotto & Herbert, 2004; Dubin, 2009; Gaus, 2007; Hare, 1997; Paxton & Estay, 2007; Schuurman, 2010). Tot voor kort werden vooral gedragstherapeutische interventies toegepast om gedragsproblemen bij mensen met een ASS te verminderen. De behan-

deling vond daarbij vaak plaats door coaching van derden (begeleiders en/of ouders). Het ging vooral om mensen met een ASS en een verstandelijke handicap. Tegenwoordig worden veel meer mensen met een normale of hoge begaafdheid gediagnosticeerd met een ASS. Bij deze groep wordt steeds vaker CGT, maar ook meer schemagerichte of dialectische cognitieve gedragstherapie toegepast, die is aangepast aan de informatieverwerkingsproblemen van deze doelgroep.

Verschillende auteurs (Anderson & Morris, 2006; Attwood 2004a; 2004b; Dubin, 2009; Gaus 2007; Hare, 1997; Paxton & Estay, 2007; Schuurman, 2010; Schuurman & Shibolet, 2011) doen suggesties voor wat ASS-specifieke aanpassingen zouden moeten zijn, zoals meer gebruikmaken van schriftelijk materiaal, concrete voorbeelden gebruiken in plaats van abstracte concepten, en het inschakelen van een familielid, persoonlijk begeleider of trainer om de generalisatie te bevorderen. De suggesties voor aanpassingen komen in grote lijnen overeen, maar er zijn ook wat verschillen, zoals al dan niet metaforen gebruiken. De ervaring van de werkgroep is dat bij een deel van de mensen met een ASS het gebruik van concrete metaforen helpend kan zijn.

Wanneer cognitieve gedragstherapie wordt toegepast bij mensen met een ASS, ligt het tempo meestal lager en wordt de communicatie aangepast aan de informatieverwerkingsproblemen. Daarbij wordt rekening gehouden met de eventueel aanwezige problemen met zelfreflectie en probleemoplossend vermogen. Tevens zijn therapeuten voorzichtig met duidingen van 'gedrag' van de persoon met ASS binnen de hun bekende theoretische kaders en gaan ze na of een specifieke duiding wel op deze persoon van toepassing is. En zij waken ervoor dat een persoon met ASS niet doorschiet in het redeneren en interpreteren volgens de CGT-methodiek.

10.1 Huidige praktijk CGT

Op dit moment zijn er weinig gespecialiseerde behandelmogelijkheden met CGT voor mensen met een ASS. Op enkele plaatsen wordt CGT aangeboden door in autisme gespecialiseerde hulpverleners. Het gaat daarbij meestal om geïntegreerde cognitieve gedragstherapie, waarbij de focus kan verschillen. De focus van de behandeling kan meer op het gedrag gericht zijn, of meer gericht zijn op de cognities, of men kan juist de emotionele beleving als uitgangspunt nemen. In de praktijk zien we dat CGT wordt toegepast bij het beter leren omgaan met de ASS, het bevorderen van een positief zelfbeeld, bij stressmanagement en bij de behandeling van comorbiditeit. Maar ook sociale-vaardigheidstrainingen kunnen gebaseerd zijn op CGT, of elementen daarvan bevatten. CGT wordt bij mensen met een ASS zowel individueel als in een groep toegepast (Schuurman, 2008; 2010; Weiss & Lunsky, 2010).

Bij mensen met een ASS en persoonlijkheidsproblemen wordt schemathe-

rapie (Young e.a., 2005) aangepast aan mensen met een ASS (Schuurman & Walder, 2008), en in de forensische psychiatrie past men dialectische gedragstherapie toe (Linehan, 2003), eveneens aangepast aan mensen met een ASS (Timmer & Bakker, 2007). Een andere recent ontwikkelde cognitieve therapie die is toegespitst op mensen met een ASS (Spek, 2010), is *mindfulness based cognitive therapy* (Segal e.a., 2004).

10.2 Definitie en doel van CGT

Korrelboom en Ten Broeke (2004, p. 30) definiëren (geïntegreerde) CGT als:

‘een proces waarbij een therapeut op transparante en met de cliënt vooraf overeengekomen wijze zo veel mogelijk in de wetenschappelijke psychologie verankerde methodes toepast om de emotionele en/of gedragsproblemen van de cliënt zo goed mogelijk, duurzaam en relevant te reduceren.’

CGT voor mensen met een ASS is bedoeld om te helpen relativeren, afstand te nemen en meer zicht te laten krijgen op de samenhang tussen gebeurtenissen, gedachten, gevoelens, gedragingen en gevolgen daarvan, waardoor ook gedragsveranderingen tot stand kunnen worden gebracht. De wijze van analyseren lijkt te passen bij de wijze van informatieverwerking van mensen met een ASS.

CGT bij autismespectrumstoornissen kan tot doel hebben:

- klachten en comorbide stoornissen verminderen;
- copingvaardigheden en zelfregulatie vergroten;
- constructief gedrag en zelfacceptatie bevorderen.

Daarnaast zijn psycho-educatie, aandacht voor emoties en hoe daarmee om te gaan, en het leren van strategieën om tekorten te compenseren die niet kunnen worden veranderd, bijna altijd een onderdeel van een behandeling met CGT.

CGT is een noemer waaronder diverse therapieën vallen, zoals cognitieve therapie, gedragstherapie, schematherapie, dialectische gedragstherapie en mindfulness.

- *Schematherapie* is een vorm van CGT die mensen helpt om langdurig bestaande levenspatronen te begrijpen en te veranderen (Young e.a., 2005).
- *Dialectische gedragstherapie* (DGT, ontwikkeld door Linehan, 2003) combineert cognitieve en gedragsgerichte technieken waarbij de focus van de behandeling ligt op de emotieregulatie (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ, 2008).
- *Mindfulness*, aandachtsgerichte cognitieve therapie, is bedoeld om mensen te helpen om piekeren te verminderen en om beter lichamelijke en psychische grenzen aan te voelen (Segal e.a., 2004).

10.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er zijn geen RCT's gevonden die voorzagen in relevant klinisch bewijs voor CGT bij volwassenen met een ASS en die voldeden aan de selectiecriteria van deze review. Er werd wel een semi-experimentele gecontroleerde trial met parallelle groepen gevonden bij volwassenen met een ASS (N = 24), die werd geïncludeerd (Russell e.a., 2009).

Op basis van het expertoordeel van de werkgroep en de Nederlandse regels voor extrapolatie werd besloten om niet te extrapoleren vanuit volwassenen met een verstandelijke beperking voor cognitieve gedragstherapieën gericht op gedragsmanagement. Om deze reden werden 2 RCT's geëxcludeerd (N = 81) (Khemka, 2000; Khemka e.a., 2005) en 5 semi-experimentele controlled trials met parallelle groepen (N = 249) (Lindsay e.a., 2004; Mazzucchelli, 2001; McGrath e.a., 2010; Rose e.a., 2005; Taylor e.a., 2005). Tot slot werden 2 observationele onderzoeken (N = 65) bij volwassenen met een verstandelijke beperking gevonden en geëxcludeerd (Benson e.a., 1986; King e.a., 1999). Daarnaast werden 11 onderzoeken geëxcludeerd die niet voldeden aan de overige selectiecriteria. Deze overige redenen voor exclusie omvatten: dat de gemiddelde leeftijd onder de 15 jaar oud was, dat de steekproefomvang kleiner was dan 10 deelnemers per groep, dat het beschrijvend onderzoek betrof, of dat geen gegevens konden worden geëxtraheerd die in een meta-analyse of narratieve review opgenomen konden worden. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

Het semi-experimentele onderzoek bij volwassenen met een ASS dat we geïncludeerd is, omvatte een vergelijking van CGT met de gebruikelijke behandeling voor de comorbide obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) (zie tabel 4.20).

CGT versus gebruikelijke behandeling voor comorbide aandoeningen

Er werd één semi-experimenteel onderzoek geïncludeerd voor CGT bij volwassenen met een ASS (zie tabel 4.21). Russell e.a. (2009) vergeleken CGT met de gebruikelijke behandeling bij volwassenen met een ASS en comorbide OCS. De interventie omvatte exposure met respons preventie (ERP) en cognitieve beoordeling van OCS-gerelateerde overtuigingen. De primaire uitkomstmaat was de effectiviteit van de behandeling op de comorbide OCS-symptomen, zoals gemeten door de *severity*-schaal van de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).

De auteurs rapporteren dat OCS-symptomen zorgvuldig werden onderscheiden van de repetitieve verschijnselen zoals kenmerkend bij autismespectrumstoornissen, maar ze zijn niet ingegaan op de wijze waarop dit

Tabel 4.20 Samenvatting van onderzoekskenmerken van geïnccludeerde RCT's van cognitieve gedragstherapieën ('cognitive behavioural therapy (CBT) for obsessive compulsive disorder') bij volwassenen met een ASS

Study	Russell e.a., 2009
No. trials (total participants)	1 (24)
N/% female	3/13
Mean age	24 & 32
IQ	Range not reported (means: mean VIQ 100,3; mean PIQ 95,5)
Axis I/II disorders	100% autism; 100% OCD
Comparator	Treatment as usual control group
Length of treatment	10-50 (mean = 27,5) treatment sessions
Length of follow-up	Mean of 15,9 months

OCD: obsessive compulsive disorder; PIQ: performance IQ [perfoormaal IQ]; RCT: randomized controlled trial; VIQ: verbal IQ [verbaal IQ]

onderscheid werd gemaakt. Dit onderzoek vond geen bewijs voor significante effecten van de behandeling (test voor algehele effect: $Z = 0,79$; $p = 0,43$). Deelnemers die CGT ontvingen, toonden geen significant verschil in de ernst van OCS-symptomen in vergelijking met deelnemers die een gebruikelijke behandeling ontvingen.

Tabel 4.21 Samenvatting van het bewijsprofiel voor cognitieve gedragstherapie versus gebruikelijke behandeling voor comorbide aandoeningen bij volwassenen met een ASS

Study	Russell e.a., 2009
Outcome	Severity of OCD symptoms
Effect size	MD = 2,42 (-3,60; 8,44)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 24)
Forest plot	Psychosocial

1 Downgraded due to risk of bias as there was no attention-placebo control group so participants did not receive same care apart from intervention, and non-randomised and non-blind so risk of selection, performance and detection bias

2 Downgraded for imprecision as the sample size is small

MD: mean difference

10.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Het enige geïncludeerde onderzoek over volwassenen met een ASS vergeleek CGT met de gebruikelijke behandeling voor de ernst van comorbide OCS-symptomen. Dit onderzoek rapporteerde echter geen bewijs voor significante effecten van de behandeling van CGT op de comorbide OCS. Het onderzoek gaf ook geen bijzonderheden over enige ASS-specifieke modificaties die zijn aangebracht in de standaard-CGT-behandeling. Dit zou erop kunnen wijzen dat een dergelijke aanpassing niet heeft plaatsgevonden en zou, ten dele, de reden kunnen zijn voor het gebrek aan doeltreffendheid.

10.5 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur voor deze richtlijn zijn er geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van cognitieve gedragstherapieën. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur, worden beschreven in hoofdstuk 1.

10.6 Overige overwegingen

De volgende overwegingen zijn gebaseerd op zowel de genoemde literatuur als op de ervaringen en kennis van de werkgroep op dit gebied. Daarbij willen we aantekenen dat CGT op dit moment slechts op beperkte schaal wordt aangeboden aan mensen met een ASS.

- De werkgroep is van mening dat mensen met een ASS en een normale begaafdheid baat kunnen hebben bij CGT.
- CGT zou juist bij mensen met een ASS een zinvolle behandeling kunnen zijn, omdat de cognitieve processen bij mensen met een ASS afwijkend verlopen. Het lijkt aan te sluiten bij de wijze van informatieverwerking van mensen met een ASS, omdat het opgebouwd is uit elementen, een logisch karakter heeft, en de samenhang tussen gebeurtenissen, gedachten, emoties, gedrag en de gevolgen van dat gedrag verheldert. (Anderson & Morris, 2006; Attwood, 2004a; 2004b, 2007; Dubin, 2009; Gaus, 2007; Paxton & Estay, 2007; Schuurman, 2010)
- Er is nauwelijks tot geen onderzoek over CGT bij mensen met een ASS.
- Voor de algemene conclusies dienen geen onderzoeken te worden meegewogen waarbij de deelnemers alleen een verstandelijke beperking hebben en geen ASS. Bij mensen met een verstandelijke beperking is immers geen sprake van de kenmerkende andere informatieverwerking van mensen met een ASS. Dit is dus niet te vergelijken met een algemene verstandelijke beperking. De uitkomsten van dit type onderzoeken kunnen wel worden gebruikt om iets te zeggen over volwassenen met zowel een ASS als een comorbide verstandelijke beperking.

- Voorwaarde voor toepassing van CGT bij een ASS is een goede analyse van het gedrag om na te gaan wat de functie van het gedrag is. Afwijkend of ongewenst gedrag van mensen met een ASS kan een vorm van coping zijn. Zo moet men bijvoorbeeld niet zomaar oogcontact gaan aanleren, maar moet eerst uitgezocht worden waarom iemand geen oogcontact maakt.
- Uit de praktijk blijkt dat vooral positieve bekrachtiging, waarbij benoemd wordt wat het gewenste gedrag is, goed werkt bij mensen met een ASS. Juist wanneer er sprake is van tekorten in de verbeelding, helpt uitleg geven over gewenst gedrag en stapsgewijs toewerken naar het doelgedrag meer dan aangeven wat ongewenst is.
- Juist bij volwassen mensen past het om niet alleen gedragstherapeutisch te behandelen, maar ook het cognitieve gedeelte mee te nemen, waarbij aandacht voor de emotionele beleving essentieel is.
- Uit de praktijk blijkt dat er ook normaal begaafde volwassenen zijn met een ASS die in hoge mate concreet denken en bij wie het zelfinzicht en inzicht in sociale situaties erg gering is. Mensen die niet komen tot inzicht, zouden vooral baat kunnen hebben bij gedragstherapeutische behandeling.
- De praktijk leert dat interventies gebaseerd op gedragstherapeutische technieken, zoals agressieregulatie- en impulscontroletraining, effect hebben.
- Mensen met een ASS hebben vaak emotieregulatieproblemen. Hoewel ze vaak overspoeld kunnen worden door emoties, kunnen ze hun emoties doorgaans moeilijk onder woorden brengen. Stress wordt door hen vaak niet of slecht onderkend en dus moeilijk gehanteerd. Uit de praktijk blijkt dat CGT kan helpen deze problemen te verminderen.
- De ervaring is dat wanneer CGT in een groep wordt toegepast, dit het beste kan plaatsvinden in een groep waarin alle deelnemers een diagnose in het autismespectrum hebben (Schuurman, 2008; Weiss & Lunskey, 2010).
- Cognitieve herstructurering kan niet bij iedereen worden toegepast. Sommige mensen met een ASS kunnen verward raken in hun eigen redeneringen. In dat geval kan gekozen worden voor het formuleren van helpende gedachten of slogans. Bij een deel van de mensen met een ASS kan het gebruik van concrete metaforen helpen. Bijvoorbeeld het vinden van een eigen metafoor waardoor je begrijpt wat er aan de hand is of hoe je het beste met je probleem kan omgaan (Grandin, 2005; Paxton & Estay, 2007).
- Als er naast de ASS persoonlijkheidsproblemen een rol spelen en kortdurende CGT niet heeft geholpen deze te verminderen, kan voor personen met een ASS die over voldoende zelfinzicht beschikken, aangepaste schematherapie of dialectische gedragstherapie overwogen worden.

10.7 Aanbevelingen

- Op basis van de geringe hoeveelheid bewijs kan de werkgroep de toepassing van CGT bij volwassenen met een ASS niet aanbevelen of afraden. Vanuit de praktijk bestaat de indruk dat (geïntegreerde) CGT, aangepast aan de informatieverwerkingsproblemen, voor een deel van de mensen met ASS meerwaarde heeft.
- De werkgroep vermeldt dat wanneer er een indicatie bestaat voor behandeling van een comorbide stoornis met CGT, de ASS geen contra-indicatie hoeft te zijn.

10.8 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar de volgende vragen.

- Bij welke klachten, en voor welk deel van de volwassenen met een ASS, CGT en andere psychologische interventies effectief kunnen zijn, en wat de werkzame elementen zijn (bijvoorbeeld een meer ervaringsgerichte, cognitieve of gedragsmatige benadering), zowel voor het omgaan met de ASS als voor de behandeling van comorbiditeit. Om dit afdoende te onderzoeken, zijn er RCT's van goede kwaliteit nodig.
- Welke aanpassingen er, door de wijze van informatieverwerking en de autismespecifieke problemen, in de CGT nodig zijn indien CGT wordt toegepast bij mensen met een ASS.

11 Familieondersteuning

Zie voor dit onderwerp ook bijlage 4, de reviewprotocollen D1 en D2 in paragraaf 3 en de vertaalde uitgangsvragen D1 en D2 in hoofdstuk 1, paragraaf 3.3. De familie of partner van mensen met een ASS zijn meestal erg betrokken bij de persoon met een ASS. Wanneer iemand een diagnose ASS krijgt of heeft, kan dat ook voor de familie of partner zeer ingrijpend zijn. Het is dan ook van belang om, indien de persoon met een ASS dit zelf wil, de partner en/of familieleden zo goed mogelijk te informeren en te betrekken bij de behandeling. De behandeling van de cliënt kan worden verbeterd door de familie en de (eventuele) partner van de persoon met een ASS bij de behandeling te betrekken. Ook (volwassen) kinderen van mensen met een ASS behoren tot de familie en kunnen bij de behandeling worden betrokken. Het komt regelmatig voor dat de familie, partners en naastbetrokkenen tegen de gevolgen van het anders zijn van de persoon met een ASS aanlopen terwijl de persoon met een ASS zelf geen last ervaart. Dit kan problemen geven bij de aanmelding en/of behandeling. Soms kan bemoeizorg nodig zijn. Een centraal aanspreekpunt in de behandelsetting voor de cliënt en naasten is belangrijk: daardoor kan soms een

crisis worden voorkomen. Ook hier moet echter rekening gehouden met de toestemming van de persoon met ASS.

Ook moet gekeken worden naar behandeling of het in balans houden van de gezinsleden. Dit is ook een belangrijk onderdeel van de behandeling van een persoon met ASS. Ondersteuning van familieleden, partner, ouders van jongvolwassenen (niet alleen gericht op de opvoeding van het kind of volwassen kind met ASS, maar ook op de eigen psychische gezondheid, voor eigen veerkracht en psychohygiëne. Zorg ook voor kinderen (en volwassen kinderen) zonder ASS.

11.1 Ouders, partners en kinderen

Ouders

Mensen met een ASS doen, ook als ze volwassen zijn, nog vaak een groot beroep op hun ouders. Hulpverleners dienen hiermee rekening te houden en, indien gewenst, ouders bij de behandeling te betrekken. Ouders blijven vaak lang zorgen en hebben soms hulp nodig bij het proces van loslaten. Een behandelaar zou ouders hierin kunnen ondersteunen, zodat ouders meer ouders kunnen zijn in plaats van hulpverleners. Soms is dit ingewikkeld en kunnen ouders door eigen problemen of eigen ASS een (tijdelijk) verstoorde ouder-kindrelatie hebben en kunnen of willen ze niet bij de behandeling worden betrokken. Een gezinsonderzoek kan soms nodig zijn om te kijken wat de beste behandeling en/of begeleiding zou kunnen zijn.

Partners

Partners zijn vaak vanaf de aanmelding al betrokken bij de zorg. De hulpvraag komt soms niet van de persoon met een ASS, maar van de partner. Een partnerrelatie, zeker met kinderen (al dan niet met ASS), kenmerkt zich door een veelheid aan sociale prikkels en onvoorspelbaarheid. Struikelblokken in de partnerrelatie zoals problemen in de communicatie, elkaars gedrag niet begrijpen en seksuele problemen, kunnen een relatie hebben met de aanwezigheid van een ASS, maar worden daar niet altijd mee in verband gebracht. Dit komt vooral voor als de persoon met een ASS pas op late leeftijd de diagnose krijgt.

Behandeling kan helpen om de communicatie tussen partners te verbeteren. Soms is het voldoende om begrip voor de ASS-kenmerken te krijgen. Soms hebben beiden partners hun eigen problemen en dan is relatie-therapie de aangewezen behandeling. Uit ervaringsverhalen van zowel volwassenen met een ASS als van hun niet-autistische omgeving (veelal de partners) komt naar voren dat contact tussen twee mensen met een ASS onderling soms soepeler (minder problematisch) verloopt dan het contact tussen iemand met en iemand zonder een ASS.

Van belang is dat beide partners de ASS erkennen en accepteren, dat ze de ASS leren kennen door erover te lezen, het uit te laten leggen door (ervarings-) deskundigen, te praten met lotgenoten, en desgewenst door een cursus te volgen. Op die manier kunnen beide accepteren dat de ASS blijvend is en dat zij hun verwachtingen moeten aanpassen. Voor de partner zonder een ASS kan het veel inzet en creativiteit vergen om te kunnen denken vanuit de autistische beleving en behoeften. Een aantal MEE- en ggz-instellingen geeft cursussen voor partners van volwassenen met een ASS (of bij wie een sterk vermoeden is van ASS). Preventieafdelingen van de ggz kunnen hierin veel betekenen. In sommige regio's biedt het autismeteam van de ggz specifieke behandeling aan de partners van personen met ASS, apart of samen met de persoon die een ASS heeft. Een belangrijk uitgangspunt is dat beide partners gelijkwaardig zijn, met elk hun eigen kwaliteiten en beperkingen.

Kinderen van mensen met een ASS

Ook kinderen van mensen met een ASS hebben doorgaans behoefte aan zorg. Uitleg over ASS kan nodig zijn. Het praten met lotgenoten kan zinvol zijn. Dat kan in de zogeheten KOPP-groepen (Kinderen van Ouders met Psychische Problemen). Soms zijn er aparte ASS-KOPP-groepen.

11.2 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er zijn geen RCT's gevonden die voorzagen in relevant klinisch bewijs voor steun voor families en zorgverleners van volwassenen met een ASS en die aan de selectiecriteria van deze review voldeden (zie paragraaf 3, Review-protocol steun aan familie en naasten).

Er werd echter 1 semi-experimenteel onderzoek met parallele controlegroep (N = 20) gevonden waarin ouders van adolescenten met een ASS met een gemiddelde leeftijd van 14 en 15 jaar zijn opgenomen (respectievelijk voor de controlegroep en de experimentele groep) en gebaseerd op het expertoordeel van de werkgroep en de extrapolatiebepalingen is dit onderzoek geïnccludeerd (Ergüner-Tekinalp & Akkök, 2004). Dit onderzoek is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift in 2004. Daarnaast werden 8 onderzoeken geëxcludeerd, hoofdzakelijk omdat de gemiddelde leeftijd van de kinderen met een ASS jonger dan 15 jaar was.

Op basis van het oordeel van de werkgroep en de extrapolatiebepalingen werd een extra search uitgevoerd voor steun voor gezinnen en zorgverleners van volwassenen met een verstandelijke beperking. Omdat het hier een interventie betreft voor het systeem van de cliënt en niet voor de cliënt zelf, waardoor het effect van de interventie minder afhankelijk is van de aard van de stoornis (de invloed van de autistische informatieverwerking),

had de Engelse werkgroep in dat geval geen bezwaar tegen extrapolatie. Er werd één RCT gevonden die relevant klinisch bewijs leverde voor steun voor gezinnen en zorgverleners van volwassenen met een verstandelijke beperking, en deze werd geïncludeerd (Botsford & Rule, 2004). Dit onderzoek is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift in 2004. Daarnaast werden 8 onderzoeken geëxcludeerd, hoofdzakelijk omdat de gemiddelde leeftijd van de kinderen met een verstandelijke beperking jonger dan 15 jaar was. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

Over steun voor families en zorgverleners van volwassenen met een ASS kwam er slechts één geïncludeerd semi-experimenteel onderzoek uit de search naar voren. Dit onderzoek vergeleek een programma 'training van copingvaardigheden' met een groep die de gebruikelijke behandeling ontving (Ergüner-Tekinalp & Akkök, 2004, zie tabel 4.22).

Over steun voor families en zorgverleners van volwassenen met een verstandelijke beperking was er eveneens slechts één geïncludeerde RCT. Dat onderzoek vergeleek een psycho-educatiegroep met een groep die de gebruikelijke behandeling ontving (Botsford & Rule, 2004; zie tabel 4.23).

Tabel 4.22 Samenvatting onderzoekskenmerken voor geïncludeerde semi-experimentele onderzoeken naar interventie (Coping Skills Training Programme for Mothers of Adolescents with Autism) voor moeders van adolescenten met een ASS

Study	Ergüner-Tekinalp & Akkök, 2004*
No. trials (total participants)	1 (20)
N/% female	20/100
Mean age	Mother: 39 & 42 years; offspring: 14 & 15 years
IQ	Not reported
Axis I/II disorders	Mothers of offspring with autism
Comparator	Treatment as usual
Length of treatment	4 weeks
Length of follow-up	4 weeks

* Efficacy data not extractable

Tabel 4.23 Samenvatting onderzoekskenmerken voor geïncludeerde RCT's naar interventie (Psychoeducational Permanency Planning) voor moeders van adolescenten met een verstandelijke beperking

Study	Botsford & Rule, 2004
No. trials (total participants)	1 (27)
N/% female	27/100
Mean age	Mother: 64 years; offspring: 34 years
IQ	Not reported
Axis I/II disorders	Mothers of offspring with intellectual disability
Comparator	Treatment as usual
Length of treatment	6 weeks
Length of follow-up	6 weeks

Wetenschappelijk bewijs

Programma 'training van copingvaardigheden' versus gebruikelijke behandeling

Er waren geen RCT's voor interventies om families en verzorgers van volwassenen met een ASS te ondersteunen. Het enige geïncludeerde semi-experimentele onderzoek bij moeders van adolescenten met een ASS vergeleek een programma 'training van copingvaardigheden' met de gebruikelijke behandeling. Het programma 'training van copingvaardigheden' (Ergüner-Tekinalp & Akkök, 2004) bestond uit acht groepsbijeenkomsten, waarin technieken werden toegepast zoals instructie, discussie, het delen en toepassen van technieken om ondersteuning te bieden voor het begrijpen van stress en coping, het leren van algemene copingstrategieën, probleemoplossing, ontspanningstraining, positief denken, en sociale steun.

Gegevens over de doeltreffendheid konden niet worden afgeleid uit dit onderzoek, omdat gemiddelde en standaarddeviatiewaarden niet vermeld werden. De auteurs rapporteren echter statistisch significante eindpuntverschillen tussen experimentele en controlegroepen in sociale ondersteuning zoals gemeten door de Coping Strategy Indicator (Mann Whitney $U = 16,00$; $p = 0,01$) en hopeloosheid, zoals gemeten door de Beck Hopelessness Scale (Mann Whitney $U = 7,50$; $p = 0,001$). De auteurs concluderen dat deelname aan deze groepsinterventie moeders van adolescenten met een ASS helpt om zich sociaal ondersteund te voelen en zich positiever over zichzelf en hun leven te voelen. Dit onderzoek is echter van een zeer lage kwaliteit (volgens GRADE) als gevolg van de niet-gerandomiseerde

groepstoewijzing, het feit dat de gegevens over de doeltreffendheid niet geëxtraheerd konden worden, de korte duur van de follow-up en de kleine steekproef.

Programma 'Psycho-educatieve duurzaamheidsplanning' versus gebruikelijke behandeling

Op basis van de extrapolatiebepalingen is er een extra search uitgevoerd naar interventies om families en zorgverleners van volwassenen met een verstandelijke beperking te ondersteunen. De search resulteerde in één geïncludeerd onderzoek. Botsford en Rule (2004) vergeleken een groepsinterventie, het programma 'psycho-educatieve duurzaamheidsplanning', met de gebruikelijke behandeling (zie tabel 4.23). Deze groepsinterventie bood kansen voor de ouders om de bezorgdheid over de toekomst van hun nakomelingen te uiten, erop gericht om het bewustzijn en de kennis van de deelnemers te verhogen over de mogelijkheden en de middelen, om belemmeringen voor de planning te achterhalen, om relaties met professionals te versterken en om problemen te leren oplossen op het gebied van specifieke planningskwesaties en -zorgen. Groepssessies omvatten ouderdiscussie en -interactie, en lezingen over woon-, financiële en juridische middelen, gevolgd door groepsdiscussie. De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek was het bewustzijn en de kennis die de moeder opdeed van planning, zoals gemeten door geclusterde variabelen die zijn voortgekomen uit gecoodeerde interviews met moeders met behulp van gestandaardiseerde (met inbegrip van de Community Resources Scale van Heller & Factor, 1991) en originele schalen.

Botsford en Rule (2004) vonden bewijs voor statistisch significante effecten van de behandeling vanuit hun multivariate analyse van covariantie op de uitkomstclusters van: kennis en bewustzijn over plannen (test voor algehele effect: $Z = 2,43$; $p = 0,02$); competentie en vertrouwen om te plannen (test voor algehele effect: $Z = 3,19$; $p = 0,001$); en de woon- en juridische planning (test voor algehele effect: $Z = 2,48$; $p = 0,01$), terwijl er geen significante effecten van de behandeling werden waargenomen voor de uitkomst variabelen van: evaluaties van het planningsproces; en intermediair planningsgedrag (tests voor totale effect: respectievelijk $Z = 1,55$; $p = 0,12$ en $Z = 1,25$; $p = 0,21$). Dit onderzoek was echter ook van zeer lage kwaliteit gezien de downgrading wegens het risico van bias (wegens niet-blinde toewijzing; administratie en beoordeling; onduidelijke randomisatiemethoden; relatief korte duur van de follow-up; en bezorgdheid over de betrouwbaarheid en de validiteit van uitkomstmaten), indirectheid (extrapolatie vanuit volwassenen met een verstandelijke beperking), en onnauwkeurigheid (door de kleine steekproefgrootte en het feit dat groep N niet duidelijk was).

11.3 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Er is beperkt bewijs dat voor moeders van adolescenten met een ASS en voor moeders van volwassenen met een verstandelijke beperking, groepsinterventies die discussie, onderwijs, en sociale steun integreren, gunstig kunnen zijn in termen van toenemende positieve gevoelens van de moeders over zichzelf en hun leven en in termen van het vergroten van het bewustzijn en kennis over duurzaamheidsplanning. Er is echter slechts één onderzoek voor elke populatie en het bewijs is van een zeer lage kwaliteit (GRADE).

11.4 Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur voor deze richtlijn zijn er geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van steun voor families en zorgverleners. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur, worden beschreven in hoofdstuk 1.

11.5 Overige overwegingen

De volgende overwegingen zijn vertaald vanuit het Engels en komen voort uit de discussies binnen de NICE-werkgroep. De Nederlandse werkgroep heeft deze overwegingen overgenomen, maar de aanbevelingen wel aangepast aan de Nederlandse situatie.

- Er was beperkt bewijs voor de doeltreffendheid van de groepsinterventies in de ondersteuning van families en zorgverleners van adolescenten of volwassenen met een ASS of een verstandelijke beperking. Op basis hiervan besloot de NICE-werkgroep dat professionals in de ggz en in *social care* moeten overwegen om familie en mantelzorgers van volwassenen met een ASS informatie te geven over *support groups* en ondersteuning te bieden bij het aanmelden voor support groups. Ook moet hen een *assessment* aangeboden worden om hun eigen behoeften in kaart te brengen, inclusief hun behoefte aan support, advies over aanmelding voor deze support en hulp bij het plannen van toekomstige zorg.
- De NICE-werkgroep is van mening dat het belangrijk is dat men bij alle interventies de psycho-educatieve onderdelen en alle bijbehorende informatie in een toegankelijke vorm levert, bijvoorbeeld zowel schriftelijk als mondeling.
- Tot slot erkent de NICE-werkgroep, op basis van hun expertise en ervaring, de extra ondersteuningsbehoeften van volwassenen met een ASS die ouders worden, en van ouders van volwassenen met een ASS die zelf geen ASS hebben maar die interventies zouden kunnen leveren aan hun kinderen met een ASS en die ondersteuning, advies en training nodig hebben om dit te kunnen doen.

11.6 Aanbevelingen

- De werkgroep adviseert om met de persoon met een ASS te bespreken of, en zo ja hoe die persoon wil dat familie of andere naastbetrokkenen worden betrokken bij de zorg. Dit gesprek kan geregeld plaatsvinden gedurende de levensloop, om veranderingen in de omstandigheden te melden, en dient niet te worden gezien als eenmalig. Het is goed om aan de persoon met een ASS duidelijk te maken dat het belangrijk kan zijn als naastbetrokkenen op de hoogte zijn. Dit hoeft niet te betekenen dat zij altijd actief bij de behandeling van de persoon met een ASS betrokken zijn, maar kan ook belangrijk zijn voor de ondersteuning van de naastbetrokkenen.
- Als de verhoudingen ingewikkeld zijn, overweeg dan een gezinsonderzoek om de situatie in kaart te brengen en tot een inschatting te komen welke interventies nuttig kunnen zijn.
- Ouders, (volwassen) kinderen, partners, gezinsleden en naastbetrokkenen zouden de gelegenheid moeten krijgen om vragen te stellen, informatie te krijgen en (wanneer ze die hebben) hun zorgen te uiten. De werkgroep adviseert dat zij het aanbod krijgen om hun eigen behoeften wat betreft de persoon met een ASS in kaart te brengen op het gebied van:
 - persoonlijke, sociale en emotionele ondersteuning;
 - ondersteuning bij hun zorgrol, inclusief omgang met crisissituaties;
 - advies over en ondersteuning bij het verkrijgen van praktische ondersteuning;
 - plannen van toekomstige zorg voor hun familielid;
 - praktische tips over hoe het beste om te gaan met mensen met een ASS.
- De werkgroep acht het van belang dat familie, partners en naastbetrokkenen informatie krijgen over, en indien gewenst verwezen worden naar voorzieningen voor lotgenotencontact en partnercontact, en groepen die specifiek bedoeld zijn voor familieleden of partners van mensen met ASS, zoals de NVA (Nederlandse Vereniging Autisme), MEE en preventieafdelingen van de ggz.
- De werkgroep beveelt aan dat partners van mensen met een ASS, indien gewenst door de persoon met een ASS, bij de behandeling worden betrokken, waarbij de mate waarin afhankelijk is van de hulpvraag van de cliënt.
- Als iemand met een ASS niet wil dat zijn familie en naastbetrokkenen worden betrokken bij de zorg dan moet dat gerespecteerd worden. Wel is het soms wenselijk om actief te zoeken of er mogelijkheden zijn de familie bij de behandeling te betrekken gedurende de loop van de behandeling. Verwijs de familie en naastbetrokkenen wel naar instanties en vrijwilligersorganisaties waar ze algemene informatie kunnen krijgen over mogelijkheden en diensten gericht op familie en naasten.

- Partners van volwassenen met een ASS noemen naast problemen ook positieve en leuke kanten: het is belangrijk hier ook aandacht aan te schenken.
- Als iemand met een ASS geen hulp wil, maar de problemen zo ernstig zijn dat er wel hulp nodig is: schakel bemoeizorg in of het Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE).
- De werkgroep raadt aan om speciale aandacht te hebben voor mensen met een ASS die zelf kinderen hebben. Zij moeten indien nodig specifiek advies en ondersteuning kunnen krijgen bij het vervullen van hun ouderrol (zie ook suggesties voor onderwerpen bij herziening: hoofdstuk 2, paragraaf 7, De richtlijn: afbakening en inperking.)

12 Overige psychosociale interventies

Zoals in de verantwoording van deze richtlijn (zie hoofdstuk 1) is beschreven, is er bij de totstandkoming van deze richtlijn samengewerkt met NICE zodat er een eerste Nederlandse richtlijn voor volwassenen met een ASS mogelijk zou zijn. Dit betekent onder andere dat de werkgroep behandeling heeft onderzocht, niet begeleiding. Aanbod dat in Nederland niet als behandelaanbod binnen de ggz aanwezig is of kan zijn, wordt in deze versie van de richtlijn dan ook niet besproken.

Daarnaast is de literatuur voor de psychosociale interventies die in deze paragraaf worden besproken door de NICE-werkgroep, uitgebreid bediscussieerd, maar niet door de Nederlandse werkgroep. De interventie en/of de onderzochte literatuur behorende bij een interventie is daardoor soms niet of minder goed van toepassing op de Nederlandse situatie. Hierdoor is er soms geen directe aansluiting tussen het wetenschappelijke gedeelte (Engelse situatie) en de overige overwegingen en aanbevelingen (Nederlandse situatie; zie vooral paragraaf 16.1, Behandelprogramma's voor vrije tijd, en paragraaf 16.2, Vaktherapieën).

12.1 Behandelprogramma's vrije tijd

Voor mensen met een ASS kan een passende en zinvolle vrijetijdsbesteding bijdragen aan de kwaliteit van leven. Voor veel volwassenen met een ASS is de invulling van hun vrije tijd echter niet vanzelfsprekend. Sommigen hebben geen goed beeld van wat ze zouden willen of kunnen doen, waarbij verbeeldingsproblemen een rol kunnen spelen. Anderen weten wel wat ze zouden willen, maar vinden het moeilijk dit zelf te plannen of organiseren. Ook sociale problemen kunnen invloed hebben op de vrijetijdsbesteding, bijvoorbeeld niemand hebben om iets samen mee te kunnen ondernemen. Mensen met een ASS voelen zich vaker eenzaam en zijn vaker ontevreden over hun sociale contacten dan leeftijdsgenoten zonder ASS (Huang &

Wheeler, 2006; Van Kesteren, 2005).

Sommige volwassenen met een ASS vullen hun vrije tijd relatief eenzijdig in, waarbij ze relatief vaak en/of lang achter elkaar met hetzelfde bezig kunnen zijn, bijvoorbeeld met alleen tv-kijken, computeren of gamen (Jennes-Coussens e.a., 2006; Wagner e.a., 2005). Dit hoeft niet problematisch te zijn, maar kan dit wel worden. Bijvoorbeeld wanneer andere taken in het gedrang komen (zoals huishoudelijke taken of huiswerk maken) wanneer degene met een ASS ongewenst in een sociaal isolement raakt, of wanneer het voor de omgeving problematisch wordt. Er is sprake van comorbiditeit indien de grens tussen hobby en obsessie of verslaving wordt overschreden. Het ontbreken van een passende en zinvolle (vrije-) tijdsbesteding kan de oorzaak vormen van een depressie.

In Nederland bestaat er geen specifiek behandelprogramma voor vrijetijdsbesteding bij volwassenen met een ASS. Wel is vrije tijd een levensgebied dat altijd in kaart wordt gebracht tijdens diagnostiek of behandeling. Indien nodig vormt het vervolgens een (belangrijk) aandachtsgebied binnen de behandeling of begeleiding, bijvoorbeeld binnen cognitieve gedragstherapie. In sommige instellingen wordt gebruikgemaakt van de Libermannmodule 'Omgaan met vrije tijd'. Hoewel dagbesteding zelf geen behandeling is, is het motiveren en het actief daarnaartoe leiden van de persoon met een ASS dat wel. Dit gebeurt vaak door een individueel trajectbegeleider of sociaal-psychiatrisch verpleegkundige. Ook kan het onderdeel van de behandeling vormen om iemand met een ASS te leren om zelf zijn of haar vrije tijd in te vullen op een manier die voor die persoon goed werkt.

Zowel binnen als buiten de ggz bestaat een divers aanbod aan vrijetijdsbesteding waarvan volwassenen met een ASS al dan niet gebruik kunnen maken. Voorbeelden zijn lotgenotencontact en andere activiteiten die specifiek gericht zijn op mensen met een ASS; het dagbestedingsaanbod van een ggz-instelling of Regionale Instelling voor Beschermende Woonvormen, RIBW (niet specifiek voor een ASS, wel gericht op mensen met een psychiatrische achtergrond); en de mogelijkheid tot deelname aan reguliere verenigingen, (sport-) clubs en andere maatschappelijke activiteiten. Hierbij is echter geen sprake van behandeling.

Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er werden twee RCT's gevonden die relevant klinisch bewijs bij volwassenen met een ASS leverden (N = 111) en voldeden aan de selectiecriteria van deze reviewgroep: García-Villamizar en Dattilo, 2010 en 2011. Beide onderzoeken zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften tussen 2010 en 2011. Verdere informatie over geïncludeerde onderzoeken vindt u in

tabel 4.24. De twee RCT's bij volwassenen met een ASS (zie tabel 4.24) betroffen beiden een vergelijking van een programma gericht op vrije tijd met een wachtlijstcontrole.

Tabel 4.24 Samenvatting onderzoekskenmerken geïnccludeerde RCT's van programma's ('leisure programme') voor vrije tijd bij volwassenen met een ASS

Study	García-Villamisar & Dattilo, 2010	García-Villamisar & Dattilo, 2011
No. trials (total participants)	2 (111)	
N/% female	30/42	16/40
Mean age	31 & 30	32
IQ	Not reported	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism (3% Asperger syndrome)	100% autism
Comparator	Waitlist	Waitlist
Length of treatment	One year	One year
Length of follow-up	One year	One year

Vrijetijdsprogramma's versus wachtlijstcontrole

García-Villamisar en Dattilo (2010) vergeleken een programma voor vrije tijd (*leisure*-programma) met een wachtlijstcontrolegroep (zie tabel 4.25). De interventie met een programma voor vrije tijd bestond uit een context met een recreatiegroep van 17.00 tot 19.00 uur (2 uur) per dag (5 dagen per week), waarin deelnemers media gebruiken (cd-speler, radio, tijdschriften), deelnemen aan sportiviteiten (zwemmen, overgooien, spelen met een frisbee, wandelen, jeu de boules), spelletjes spelen en knutselen (computerspelletjes, puzzels, verzamelen, handdrukwerk, darts) evenementen bijwonen (feesten, beurzen, bioscoop, concerten, musea) en deelnemen aan andere recreatieve activiteiten (socialiseren, jeugdgroepen). De criteria voor selectie van activiteiten omvatte activiteiten die: begrijpelijk waren (flexibel; gestructureerd; met een duidelijk omschreven begin en einde; duidelijke visuele presentatie van instructies; minimale verbale uitleg), reactief (prikkels bieden door middel van sensorische feedback), comfortabel (passend bij vaardigheden van de deelnemer en uitdagend) en actief (frequente veranderingen tussen de activiteiten).

García-Villamisar en Dattilo (2010) hebben bewijs gevonden voor een significant gunstig effect van het vrijetijdsprogramma op de kwaliteit van leven (test voor totale effect: $Z = 5,23$; $p < 0,00001$), waarbij de deelnemers die de vrijetijdsinterventie kregen, hoger scoorden op levensgebieden vergeleken met de deelnemers in de wachtlijstcontrolegroep.

García-Villamizar en Dattilo (2011) onderzocht de effecten van vergelijkbare vrijetijdsprogramma's op herkenning van emotie zoals beoordeeld gemeten door de Facial Discrimination Battery. Nogmaals werd er een significant effect van de behandeling waargenomen (test voor het algehele effect: $Z = 2,35$; $p = 0,02$), waarbij deelnemers aan het programma gericht op vrije tijd significant hogere scores lieten zien bij een test van emotieherkenning dan de wachtlijstcontrolegroep.

Samenvattend leveren deze twee RCT's (García-Villamizar & Dattilo 2010 en 2011) bewijs van significante effecten van de behandeling van een programma voor vrije tijd op de kwaliteit van leven en emotieherkenning in een groep van volwassenen met een ASS. Er dient echter te worden opgemerkt dat het ontbreken van een aandacht-placebocontrolegroep het risico van bias op prestaties doet toenemen.

Tabel 4.25 Samenvatting bewijsprofiel voor programma's voor vrije tijd versus wachtlijstcontrole bij volwassenen met een ASS

Study	García-Villamizar & Dattilo, 2010	García-Villamizar & Dattilo, 2011
Outcome	Quality of life	Emotion recognition
Effect size	MD = 8,33 (5,21; 11,45)	MD = 12,77 (2,12; 23,42)
Quality of evidence (GRADE)	Moderate ¹	Low ^{1,2}
Number of studies/participants	N = 71	N = 40
Forest plot	Psychosocial	Psychosocial

¹ Downgraded for risk of performance bias due to the lack of an attention-placebo control group

² Downgraded for imprecision as the sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

Conclusie wetenschappelijk bewijs

De resultaten van deze twee onderzoeken suggereren dat programma's voor vrije tijd de kwaliteit van leven en emotieherkenning kunnen verbeteren. De auteurs concludeerden dat deelname aan recreatieve activiteiten de stress en de kwaliteit van leven van volwassenen met een ASS positief beïnvloedden en dat het positieve effecten had op de sociaal-emotionele cognities. Gezien de bevinding dat mensen met een ASS een hogere mate van eenzaamheid en sociale onvrede hebben in vergelijking met hun normaal ontwikkelende leeftijdsgenoten (Huang & Wheeler, 2006), suggereren deze resultaten dat een vrijetijdsprogramma dat is ontworpen om deelname van volwassenen met een ASS in groepsrecreatie aan te moedigen en te ondersteunen, tastbare voordelen kan hebben.

Kosteneffectiviteit

Bij de systematische search naar economische literatuur voor deze richtlijn zijn er geen onderzoeken gevonden die de kosteneffectiviteit beoordelen van vrijetijdsprogramma-interventies. Details over de methoden die worden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

Overige overwegingen

- Het wetenschappelijke gedeelte (paragraaf 16.1) in deze paragraaf is overgenomen van de Engelse richtlijn groep en is uitsluitend vertaald. Dit gedeelte sluit niet volledig aan bij de Nederlandse situatie.
- De Engelse richtlijnwerkgroep legt in haar tekst over vrijetijdsactiviteiten door volwassenen met een ASS het accent op de toegang tot die activiteiten. Zij signaleren vooral een probleem met de participatie aan (regelmatige) vormen van vrijetijdsbesteding. Er is vooral sprake van gebrekkige sociale inclusie: mensen met een ASS wordt bijvoorbeeld deelname geweigerd. Het aanbieden van vrijetijdsprogramma's die specifiek bestemd zijn voor mensen met een ASS kan dan een goede oplossing voor dat probleem zijn. In de Nederlandse situatie herkennen we dit niet of nauwelijks. Hoewel ook hier problemen zijn met de sociale inclusie van volwassenen met een ASS, vormt in Nederland de toegang tot (of weigering van toegang tot) vrijetijdsaanbod niet het knelpunt.
- De ggz in Nederland kent geen aanbod voor vrije tijd exclusief voor mensen met een ASS. Het huidige aanbod aan dagbesteding is gericht op een bredere doelgroep en is bovendien geen behandeling. Er bestaat in Nederland echter wel een apart aanbod aan vrijetijdsactiviteiten die specifiek bestemd zijn voor volwassenen met een ASS, soms georganiseerd door volwassenen die zelf een ASS hebben. Voorbeelden hiervan zijn een wandelgroep (zie www.pasnederland.nl, Activiteiten), een activiteitengroepen (bijvoorbeeld samen uitgaan), autismoevenementen en autismedeuren. Soms betreft het aanbod waar alleen mensen met een ASS aan mogen deelnemen, soms is de activiteit toegankelijk voor zowel mensen met een ASS als hun sociale omgeving (ouders, partners, begeleiders). Ook dit is geen behandeling.
- Wanneer er sprake is van passende en zinvolle vrijetijdsbesteding, kan dit de kwaliteit van leven vergroten. Ook kan dit structuur en invulling bieden aan anderszins lege tijd.
- Mensen met een ASS vormen een heterogene groep, ook wat betreft behoeften en voorkeuren op het gebied van vrijetijdsbesteding. Niet iedereen met een ASS heeft behoefte aan een (sterk) gestructureerde activiteit. Het is belangrijk om alert te zijn op (onbewuste) vooroordelen.

- Het is belangrijk dat de invulling van de vrije tijd aansluit bij het intelligentie- en vaardighedeniveau van de persoon met een ASS. Alleen dan kunnen positieve effecten ontstaan, zoals het beleven van plezier, vergroten van zelfvertrouwen of verder ontwikkelen van kennis of vaardigheden.
- Deelname aan vrijetijdsprogramma's leidt voor volwassenen met een ASS niet altijd tot stressreductie, maar kan ook juist stress veroorzaken of vergroten. Voor sommige volwassenen met een ASS levert deelname aan groepsactiviteiten (extra) spanning op, ongeacht of de groepsleden wel of geen ASS hebben.
- Sommige personen met een ASS hebben een extra stimulans nodig alvorens iets nieuws te proberen. Motiveren en stimuleren kunnen dan belangrijk zijn. Andere volwassenen met een ASS zouden juist afgeremd moeten worden in bepaalde (vrijetijds)bezigheden, bijvoorbeeld om ruimte te maken voor andere taken en verplichtingen, zoals werk of huishouden.
- Sommige mensen met een ASS voelen zich niet thuis bij reguliere (sport) clubs of verenigingen. Ze worden niet goed begrepen, passen niet in de groep of voelen zelf geen aansluiting. Dit kan ook voorkomen bij de dagbestedingcentra van ggz-instellingen. Dan zijn voorzieningen speciaal voor mensen met een ASS een goed alternatief. Sommige mensen met een ASS beschrijven dat ze daar eindelijk zichzelf kunnen zijn en zich begrepen voelen. In de praktijk komen uit dergelijke (voor-en-door-) activiteiten soms vriendschappen voort en zelfs relaties. Voor andere mensen met een ASS wegen het stigmatiserende effect dat kan uitgaan van activiteiten alleen voor mensen met een ASS, of alleen voor mensen met een psychiatrische diagnose, zwaarder dan eventuele positieve effecten.
- Er is vaak sprake van overlap tussen invulling van vrije tijd en lotgenotencontact. Lotgenotencontact wordt soms aangeboden in de vorm van samen iets gaan doen, zoals samen wandelen of samen een spel spelen. Omgekeerd is een neveneffect van het deelnemen aan een activiteit waar ook andere mensen met een ASS bij aanwezig zijn, dat dit kan leiden tot het uitwisselen van ervaringen en tot wederzijdse erkenning en herkenning.

Aanbevelingen

- Vrijtijdsprogramma's kunnen als behandeling gegeven worden. Het gaat dan om het aanleren van vaardigheden.
- Aandacht voor de besteding van de vrije tijd zou een vast onderdeel van diagnostiek en behandeling bij volwassenen met een ASS moeten zijn. De werkgroep adviseert om zich ervan bewust te zijn dat hierbij verschillen kunnen optreden in belangen en perspectief tussen de persoon met een ASS en anderen (naasten, hulpverleners).
- Vrijtijdsinvulling dient te passen bij de interesses, vaardigheden en het intelligentieniveau van de persoon met de ASS. Een uitdaging mag aanwezig zijn, maar dit moet geen overvraging worden. De werkgroep beveelt aan om een gezonde ontwikkeling van vrijetijdsbesteding te stimuleren.

Onderzoeksaanbevelingen

- De werkgroep beveelt aan in kaart te brengen welke (behandel-) programma's voor vrijetijdsbesteding er zijn voor volwassenen met een ASS.

12.2 Vaktherapieën

Tot de vaktherapieën behoren:

- beeldende therapie;
- danstherapie;
- dramatherapie;
- muziektherapie;
- psychomotorische therapie.

Vaktherapieën kunnen zowel individueel als in groepen worden ingezet. Alle vaktherapieën zijn ervaringsgericht en maken gebruik van verschillende werkvormen en technieken. Integratie van voelen, denken en handelen wordt bevorderd. In Nederland worden in de praktijk vaktherapieën toegepast bij kinderen en volwassenen met een ASS (www.stichting-papageno.nl; www.leokannerhuis.nl).

Aandacht voor het lichaam en de relatie tussen emoties en lichaam is ook bij mensen met een ASS belangrijk. Het kan per persoon verschillen of het meer wenselijk is te kiezen voor een insteek via 'het hoofd' (het denken en/of het praten) of een meer ervarings- of lichaamsgerichte benadering. Soms kan een behandelaar met een lichaamsgerichte insteek een proces op gang brengen dat via een cognitieve of verbale benadering niet op gang zou zijn gebracht.

Wetenschappelijke onderbouwing

De Engelse richtlijnwerkgroep heeft alleen gezocht naar wetenschappelijke publicaties over de inzet van beeldende therapie bij volwassenen met een ASS. Er zijn geen artikelen over dit onderwerp gevonden die voldoen aan de inclusiecriteria. De overige vaktherapieën zijn geen onderwerp van onderzoek geweest in het kader van deze richtlijn.

Conclusie wetenschappelijk bewijs

Door het ontbreken van bewijs kunnen er geen conclusies worden getrokken.

Overige overwegingen

Hoewel de Engelse richtlijnwerkgroep alleen aandacht heeft besteed aan beeldende therapie, acht de Nederlandse richtlijnwerkgroep het relevant om aan alle vaktherapeutische disciplines aandacht te besteden bij herziening van deze richtlijn.

Onderzoeksaanbeveling

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- de inzet en effectiviteit van de diverse vaktherapieën bij volwassenen met een ASS.

12.3 Inzetten van informatie- en communicatietechnologie

Technologie, waaronder informatie- en communicatietechnologie (ICT), kan worden ingezet bij de hulpverlening aan mensen met een ASS, in alle levensgebieden, in diverse technische varianten, bijvoorbeeld in de vorm van *e-health* of met behulp van een applicatie voor de mobiele telefoon of *personal digital assistant* (PDA) (De Bruin & Ventevogel, 2007; Gentry e.a., 2010; Van den Bosch, 2010; zie ook www.autismeplein.nl en www.autismetentop.nl). E-health is het toepassen van informatie- en communicatietechnologie ten behoeve van de gezondheidszorg. De integratie en samensmelting van e-health-hulpverlening met de reguliere autismezorg noemt men Autismezorg 2.0 (zie www.autismeplein.nl).

ICT kan een bestaande behandeling ondersteunen, inhoudelijk en/of organisatorisch, bijvoorbeeld door het maken van afspraken via e-mail mogelijk te maken. De volledige behandeling kan via internet gebeuren (zorg op afstand: telezorg), bijvoorbeeld doordat het gesprek tussen hulpverlener en cliënt via de webcam plaatsvindt. De behandeling kan bestaan uit het inzetten van technologie, bijvoorbeeld doordat iemand met een ASS voortaan zijn taken plant en organiseert met behulp van een app (applicatie) op de personal digital assistant. De behandeling kan bestaan uit

instructie over diverse technologische mogelijkheden, bijvoorbeeld leren de computer verantwoord te gebruiken, of leren hoe een bepaalde toepassing (applicatie) werkt.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is één quasi-experimenteel voor-naonderzoek gevonden naar de inzet van digitale hulpmiddelen. Dit onderzoek (Gentry e.a., 2010) betrof het gebruik van een bepaalde applicatie op een PDA (personal digital assistant). Deze applicatie werd gebruikt als hulpmiddel bij het plannen en organiseren (*task management tool*).

Tabel 4.26 Voor-naonderzoek naar de inzet van digitale hulpmiddelen

Ref ID	Gentry e.a., 2010
Study type	Quasi-experimental (before-and-after study)
N	22
Population & age	ASC 14-18 years (mean = 16,5). Men = 18; women = 4
Intervention	Training and use of a personal digital assistant (PDA) to plan everyday activities
Outcome	Outcome measures were the Occupational Performance Measure (COPM) and The Functional Assessment Tool for Cognitive Assistive Technology (FATCAT)
Findings	[Het apparaat werd dagelijks door iedereen gebruikt. Er traden verbetering op in plannen en organiseren. Bovendien werden er statistisch significante verbeteringen gevonden in de uitvoer van dagelijkse taken.]

Quasi-experimenteel voor-naonderzoek naar de inzet van digitale hulpmiddelen (personal digital assistant, PDA)

ASC: autism spectrum condition

Conclusie wetenschappelijk bewijs

Voor het inzetten van informatie- en communicatietechnologie is zeer beperkt bewijs. Er is één onderzoek waarin effect is gevonden van personal digital assistants (PDA's) op de uitvoer van dagelijkse taken door 14- tot 18-jarigen met autisme. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit aangezien het om een zeer kleine populatie gaat en de opzet van de studie quasi-experimenteel is.

Overige overwegingen

- Het gebruikmaken van een task management tool op de PDA is op zichzelf geen behandeling. Gerichte training om deze applicatie te leren gebruiken kan wel een vorm van behandeling zijn.

- De mogelijkheden op het gebied van ICT en overige technologie omvatten meer dan alleen het inzetten van applicaties op de PDA. Naast de app voor task management zijn er meerdere applicaties die al dan niet ingezet kunnen worden voor mensen met een ASS.
- Het is een beperking dat er in dit geval maar één wetenschappelijk onderzoek is geïncludeerd over dit veelomvattende gebied.
- (Informatie- en communicatie-) technologie kan worden ingezet bij behandeling, bij begeleiding, en als gereedschap (*tool*) voor zelfhulpmiddel. Maar ook bij wetenschappelijk onderzoek, (online) lotgenotencontact, het opbouwen en onderhouden van (digitale) sociale netwerken en cliëntengemeenschappen op internet speelt ICT een steeds belangrijkere rol (De Bruin & Ventevogel, 2007; Van den Bosch, 2010; zie ook www.autismeplein.nl). Het aanmaken van een digitaal portfolio of curriculum vitae kan de profilering van een volwassene met een ASS versterken en zou kunnen bijdragen aan het vergroten van de kansen op het vinden van een passende arbeidsplaats (zie ook www.leokannerhuis.nl en www.autismeplein.nl).
- Ook kan de regie over het eigen leven en/of de eigen behandeling worden vergroot door de inzet van technologie. Technologie kan bijdragen aan verbetering van de zelfredzaamheid van volwassenen met een ASS, aan stressvermindering en aan het vergroten van de maatschappelijke participatie (zie www.autismeplein.nl).
- Met behulp van (digitale) technologie kunnen communicatiemogelijkheden verbeteren, bijvoorbeeld tussen hulpverlener en cliënt, wat de behandeling soms ten goede kan komen. Veel volwassenen met een ASS vermelden dat ze beter kunnen communiceren via digitale communicatie dan via *face-to-face*-communicatie. Dit zijn de redenen waarom digitale communicatie aantrekkelijk kan zijn voor mensen met een ASS: onder andere dat het primair tekst gebaseerd is, er geen non-verbale communicatie nodig is, en er geen onmiddellijke reactie vereist is (persoonlijke communicatie K. van den Bosch: Van der Aa, 2010, samenvatting van masterthesis: 'Een onderzoek naar het belang van online communicatie voor mensen met autisme' in het kader van haar studie Human Aspects of Information Technology). Op basis van praktijkervaring is wel enige voorzichtigheid gewenst bij de inzet van e-mail en overige digitale technologie binnen de behandeling. Veiligheid en privacybescherming, maar ook begrenzing van de persoon met de ASS, kunnen een rol spelen.

Onderzoeksaanbeveling

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- nut, toepassingsmogelijkheden en effectiviteit van het inzetten informatie- en communicatietechnologie bij de behandeling en begeleiding van volwassenen met een ASS, en als zelfhulpmiddel.

12.4 Sociale Verhalen

Sociale Verhalen (*social stories*) zijn een hulpmiddel voor het inzichtelijk maken van sociale situaties. Sociale Verhalen zijn in 1991 ontwikkeld door Carol Gray om kinderen en jongeren met een ASS sociale situaties beter te laten begrijpen. In een sociaal verhaal worden gebeurtenissen en de mogelijke reacties op die gebeurtenissen op een duidelijke manier uitgelegd. Sociale Verhalen zijn in de loop der tijd aangepast aan volwassenen met ASS.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen wetenschappelijke artikelen gevonden over de inzet van Sociale Verhalen bij volwassenen met een ASS die voldoen aan de inclusiecriteria.

Conclusie wetenschappelijk bewijs

Door het ontbreken van bewijs kunnen er geen conclusies worden getrokken.

Overige overwegingen

- In de praktijk wordt bij kinderen en jongeren met een ASS gebruikgemaakt van Sociale Verhalen (www.landelijknetwerkautisme.nl). Incidenteel passen hulpverleners Sociale Verhalen ook bij volwassenen toe wanneer zij inschatten dat dit voor die volwassene werkt.
- Wanneer gebruik wordt gemaakt van een Sociaal Verhaal, is het belangrijk dat dit verhaal past bij de specifieke situatie die je wilt verduidelijken en bij de betreffende persoon met een ASS. Andere werkvormen zijn een zogeheten ‘sociaal script’ of een ‘sociaal artikel’. Een sociaal script is een verkorte versie van een Sociaal Verhaal, waaruit gevoelens, gedachten en gedrag van anderen zijn weggelaten. Een sociaal script heeft een meer directief karakter dan een Sociaal Verhaal en kan stap-voor-stap-instructies bevatten over hoe te handelen of reageren in een sociale situatie. Een sociaal artikel is meer verhalend dan een sociaal verhaal en lijkt meer op een kranten- of tijdschriftartikel. Dit wordt in de praktijk gebruikt voor diegenen met een ASS die een sociaal verhaal te kinderachtig vinden (www.landelijknetwerkautisme.nl).
- Het is onbekend in hoeverre Sociale Verhalen, scripts en/of artikelen worden ingezet binnen sociale-vaardigheidstrainingen voor volwassenen met een ASS.

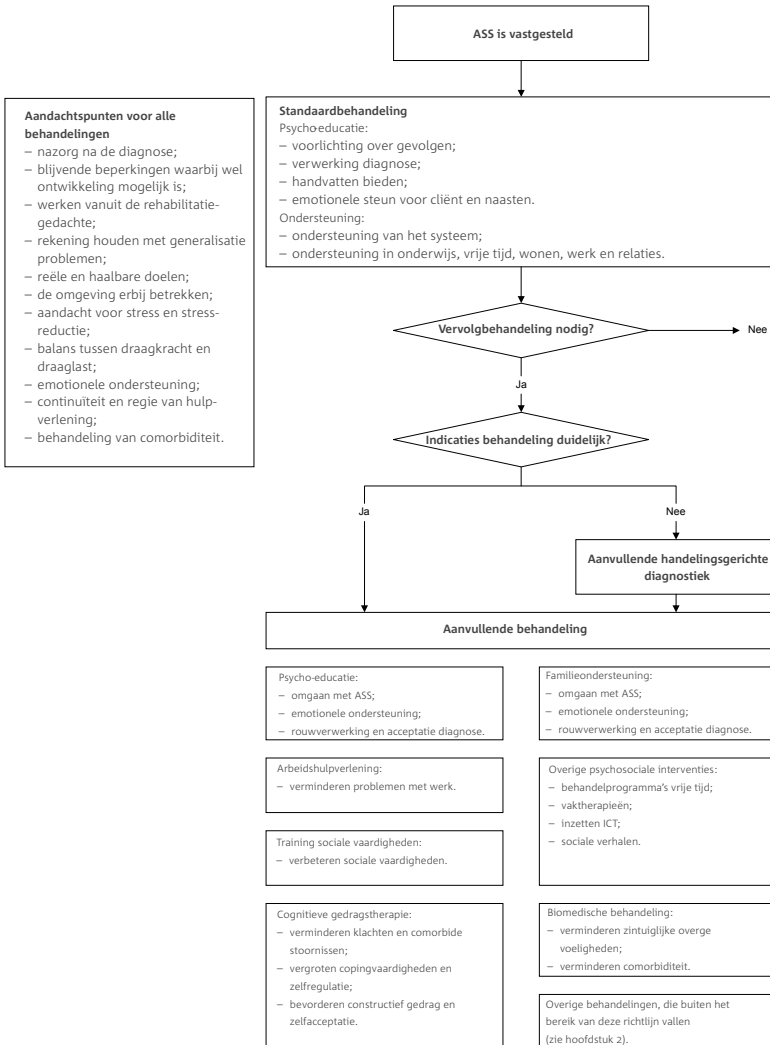
Onderzoeksaanbeveling

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- de inzet en effectiviteit van Sociale Verhalen, sociale scripts en/of sociale artikelen bij volwassenen met een ASS.

13 Stroomdiagram psychosociale behandeling

Figuur 4.3 Stroomschema psychosociale behandeling



Noten

- 1 Op de website van EUSE (www.euse.org) is een uitgebreidere beschrijving van Supported Employment (SE) te vinden in de toolkit (EUSE, 2011) en position papers.
- 2 De KIRA-methodiek is ontwikkeld vanuit een samenwerkingsverband tussen: het Dr. Leo Kannerhuis; Rijngest Groep/Centrum voor Autisme, Leiden; RMPI (psychiatrisch psychotherapeutisch centrum voor kind, jeugd en gezin), Rotterdam; De Grote Rivieren, afdeling De Steiger, Dordrecht; en de Centrale RINO-Groep, Utrecht, in de periode 2001-2004 (zie www.leokannerhuis.nl/KIRA/index.html).

Literatuur

- Alves Bosa, C. (2006). Autism: Psycho educational intervention. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28, 47-53.
- Amirkhan, J.H. (1990). A factor analytically derived measure of coping: The coping strategy indicator. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59, 1066-1074.
- Anderson, S.C., & Allen, L.R. (1985). Effects of a recreation therapy program on activity involvement and social interaction of mentally-retarded persons. *Behavior Research Therapy*, 23, 473-477.
- Anderson, S., & Morris, J. (2006). Cognitive behaviour therapy for people with Asperger syndrome. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 34, 293-303.
- APA. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Aston, M. (2004). *Aspergers in love: Couple relationships and family affairs*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Attwood, T. (1998). *Asperger's syndrome: A guide for parents and professionals*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Attwood, T. (2001). Veelgestelde vragen. In T. Attwood, *Het syndroom van Asperger: Een gids voor ouders en hulpverleners* (pp. 127-167). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Attwood, T. (2004). Cognitive behaviour therapy for children and adults with Asperger's syndrome. *Behaviour Change*, 21, 147-162.
- Attwood, T. (2004a). Affectieve educatie en cognitieve herstructurering. *Wetenschappelijk Tijdschrift Autisme*, 1, 26-34.
- Attwood, T. (2004b). Cognitive behaviour therapy (CBT). In L. Holliday Willey (Ed.), *Asperger syndrome in adolescence* (pp. 38-68). London: Jessica Kingsley Publishers.
- Attwood, T., (2007). *The complete guide to Aspergers's syndrome*. London: Jessica Kingsley Publishers.

- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., e.a. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: The Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*, 368, 210-215.
- Baker, D.A., & Palmer, R.J. (2006). Examining the effects of perceptions of community and recreation participation on quality of life. *Social Indicators Research*, 75, 395-418.
- Balkom, A.L.J.M van, Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Bockting, C.L.H., Spijker, J., Hermens, M.L.M., & Meeuwissen, J.A.C.; namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. (2012). *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Tweede revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Barnard, J., Prior, A., & Potter, D. (2000). *Inclusion and autism: is it working? 1,000 examples of inclusion in education and adult life from the National Autistic Society's members*. London: National Autistic Society.
- Barnard, J., Harvey, V., Potter, D., & Prior, A. (2001). Ignored or ineligible? *The reality for adults with autism spectrum disorders* [Rapport]. London: National Autistic Society.
- Barnhill, G.P. (2007). Outcomes in adults with Asperger syndrome. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 22, 116-126.
- Barry, T.D., Klinger, L.G., Lee, J.M., Palardy, N., Gilmore, T., & Bodin, S.D. (2003). Examining the effectiveness of an outpatient clinic-based social skills group for high-functioning children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 685-701.
- Bates, E., Bretherton, I., & Snyder, L. (1988). *From first words to grammar: Individual differences and dissociable mechanisms*. New York: Cambridge University Press.
- Bat-Haee, M.A. (2001). A longitudinal study of active treatment of adaptive skills of individuals with profound mental retardation. *Psychological Reports*, 89, 345-354.
- Bauminger, N., & Kasari, C. (2000). Loneliness and friendship in high-functioning children with autism. *Child Development*, 71, 447-456.
- Bauminger, N., Shulman, C., & Agam, G. (2003). Peer interaction and loneliness in high-functioning children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 489-507.
- Bebko, J.M., Perry, A., & Bryson, S.E. (1996). Multiple method validation study of facilitated communication: individual differences and subgroup results. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 19-42.
- Beck, A.R., & Pirovano, C.M. (1996). Facilitated communicator's performance on a task of receptive language. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 497-512.

- Beck, A.T., Lester, L., & Trexler, L. (1974). The Hopelessness Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 42*, 861-874.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.
- Bejerot, S. (2007). An autistic dimension: A proposed subtype of obsessive-compulsive disorder. *Autism, 11*, 101-110.
- Bellini, S. (2004). Social skill deficits and anxiety in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 19*, 78-86.
- Benson, B.A., Rice, C.J., & Miranti, S.V. (1986). Effects of anger management training with mentally retarded adults in group treatment. *Journal of Consulting & Clinical Psychology, 54*, 728-729.
- Berendsen, E. (2007). *Kenniscahier 08-01: De participatiemogelijkheden van de Wajonginstroom, een onderzoeksrapport in het kader van het dossieronderzoek Wajong 2007*. Amsterdam: UWV Kenniscentrum.
- Berney, T. (2004). Asperger syndrome from childhood into adulthood. *Advances in Psychiatric Treatment, 10*, 341-351.
- Beyer, S., & Kilsby, M. (1996). The future of employment for people with learning disabilities: A keynote review. *British Journal of Learning Disabilities, 24*, 134-137.
- Biklen, D. (1990). Communication unbound: Autism and praxis. *Harvard Educational Review, 60*, 291-314.
- Biklen, D., & Schubert, A. (1991). New words: the communication of students with autism. *Remedial and Special Education, 12*, 46-57.
- Biklen, D., Morton, M.W., Saha, S.N., Duncan, J., Gold, D., Hardardottir, M., e.a. (1991). 'I Amn Not a Utistivc on Thje Typ' ('I'm not autistic on the type-writer'). *Disability, Handicap and Society, 6*, 161-180.
- Biklen, D., Morton, M.W., Gold, D., Berrigan, C., & Swaminathan, S. (1992). Facilitated communication: Implications for individuals with autism. *Topics in Language Disorders, 12*, 1-28.
- Biklen, D., Saha, N., & Kliever, C. (1995). How teachers confirm the authorship of facilitated communication: a portfolio approach. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps, 20*, 45-56.
- Bildt, A.A. de, Blijd-Hoogewys, E.M.A., Dijkstra, S.P. Huizinga, P., Ketelaars, C.E.J., Kraijer, D.W., e.a. (2007). Pervasieve ontwikkelingsstoornissen. In F. Verheij, F.C. Verhulst, & R.F. Ferdinand, *Kinder- en jeugdpsychiatrie: Behandeling en begeleiding* (pp. 31-81). Assen: Koninklijke Van Gorcum.
- Billstedt, E., Gillberg, C., & Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 35*, 351-360.

- Bolman, W., (2006). *The autistic family life cycle: Family stress and divorce*. Presentation at ASA's 37th National Conference on Autism Spectrum Disorders (July 13-15, 2006), Autism Society of America, Providence, RI. Raadpleegbaar via: <https://asa.confex.com/asa/2006/techprogram/S1940.HTM>.
- Bomba, C., O'Donnell, L., Markowitz, C., & Holmes, D.L. (1996). Evaluating the impact of facilitated communication on the communicative competence of fourteen students with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 43-58.
- Bond, G.R., Drake, R.E., & Becker, D.R. (2008). An update on randomized controlled trials of evidence-based supported employment. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 31, 280-290.
- Bosch, K.E. van den. (2010). Netwerken op internet. Iets voor mensen met autisme en hun omgeving? *Engagement met Autisme*, 4, 14-15.
- Botsford, A.L., & Rule, D. (2004). Evaluation of a group intervention to assist aging parents with permanency planning for an adult offspring with special needs. *Social Work*, 49, 423-431.
- Boyd, B.A. (2002). Examining the relationship between stress and lack of social support in mothers of children with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 17, 208-215.
- Braman, B.J., & Brady, M.P. (1995). Facilitated communication for children with autism: An examination of face validity. *Behavioral Disorders*, 21, 110-119.
- Bristol, M.M., & Schopler, E. (1983). Stress and coping in families of autistic adolescents. In E. Schopler, & G.B. Mesibov, *Autism in adolescents and adults* (pp. 251-278). New York: Plenum.
- Brouwer, W.B.F., Koopmanschap, M.A., & Rutten, F.F.H. (1999). Productivity losses without absence: Measurement validation and empirical evidence. *Health Policy*, 48, 13-27.
- Bruin, J. de, & Ventevogel, A. (2007). *Patiëntencommunities op het web: Theorie en praktijk*. Amsterdam: VU Uitgeverij.
- Bruin, R.M. (2004). Met rituelen, maar wel weer leefbaar. Cognitieve gedragstherapie bij jongeren met een obsessief-compulsieve stoornis en een ASS. *Kind en Adolescent Praktijk*, 3, 4-13.
- Bruin, R. (2009). Cognitieve gedragstherapie bij jongeren met een dwangstoornis en autisme. *Wetenschappelijk Tijdschrift Autisme*, 3, 90-95.
- Burr, T. (2009). *Supporting people with autism through adulthood*. London: National Audit Office.
- Bush, P.W., Drake, R.E., Xie, H., McHugo, G.J., & Haslett, W.R. (2009). The long-term impact of employment on Mental Health Service use and costs for persons with severe mental illness. *Psychiatric Services*, 60, 1024-1031.
- Butler, A.C., Chapman, J.E., Forman, E.M., & Beck, A.T. (2006). The empirical status of cognitive-behavior therapy: A review of meta-analyses. *Psychology Review*, 26, 17-31.

- Cameto, R., Levine, P., & Wagner, M. (2004). *Transition planning for students with disabilities: A special topic report from the National Longitudinal Transition Study-2 (NLTS-2)*. Menlo Park, CA: SRI International.
- Capo, L.C. (2001). Autism, employment, and the role of occupational therapy. *Work, 16*, 201-208.
- Carbone, P.S., Farley, M., & Davis, T. (2010). Primary care for children with autism. *American Family Physician, 81*, 453-460.
- Cardaciotto, L., & Herbert, J.D. (2004). Cognitive behavior therapy for social anxiety disorder in the context of Asperger's syndrome: A single subject report. *Cognitive and Behavioral Practice, 11*, 75-81.
- Chadsey-Rusch, J. (1992). Toward defining and measuring social skills in employment settings. *American Journal of Mental Retardation, 96*, 405-418.
- Clark, F., Scharaschkin, A., & Xu, D. (2009). *Supporting people with autism through adulthood: Model to assess the financial impacts of providing multi-disciplinary support services for adults with high-functioning autism/Asperger syndrome, Technical paper*. Raadpleegbaar via: http://www.nao.org.uk/wp-content/uploads/2009/06/Autism_Tech_Paper.pdf. London: National Audit Office.
- Clarkson, G. (1994). Creative music therapy and facilitated communication: New ways of reaching students with autism. *Preventing School Failure, 28*, 31-33.
- Cohen, I.L., Tsiouris, J.A., Flory, M.J., Kim, S.Y., Freedland, R., Heaney, G., e.a. (2010). A large scale study of the psychometric characteristics of the IBR Modified Overt Aggression scale: Findings and evidence for increased self-destructive behaviors in adult females with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 40*, 599-609.
- Coyne, P. (2004). Introduction. In P. Coyne, & A. Fullerton (Eds.), *Supporting individuals with autism spectrum disorder in recreation* (pp. 1-11). Champaign, IL: Sagamore Publishing.
- Crews, W.D., Sanders, E.C., Hensley, L.G., Johnson, Y.M., Bonaventura, S., Rhodes, R.D., & Garren, M.P. (1995). An evaluation of facilitated communication in a group of nonverbal individuals with mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 25*, 205-213.
- Crossley, R. (1992). Who said that? In DEAL Communication Centre (Eds.), *Facilitated Communication Training* (pp. 42-54). Melbourne, Australia: DEAL Communication Centre.
- Crossley, R., & Remington-Gurley, J. (1992). Getting the words out: Facilitated communication training. *Topics in Language Disorders, 12*, 29-45.
- Cuppen, A., Dekker, F., Brouwer, S., Holwerda, A., Groothoff, J.W., & Klink, J.J.L. van der. (2010). *Voorspellende factoren voor arbeidsparticipatie van Wajongers met Autisme Spectrum Stoornis: AKC Onderzoekscahier 1: Professionalisering Arbeidsdeskundig Handelen*. Groningen: Arbeidsdeskundig Kennis Centrum/UWV/ Universitair Medisch Centrum Groningen.

- Curtis, L., (2010). *Unit costs of health and social care*. Canterbury, UK: Personal Social Services Research Unit University of Kent.
- Dijk, A.A. van, Rodenburg, D.A.; Dr. Leo Kannerhuis, Centrum voor autisme. (2004). *KIRA: Arbeidstoeleiding voor mensen met autisme*. Doorwerth: Dr. Leo Kannerhuis, Centrum voor autisme. Raadpleegbaar via: http://www.leokannerhuis.nl/KIRA/nl/05_extra/boekje.html.
- Dubin, N. (2009). *Asperger syndrome and anxiety. A guide to successful stress management*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Dunn, M.E., Burbine, T., Bowers, C.A., & Tantleff-Dunn, S. (2001). Moderators of stress in parents of children with autism. *Community Mental Health Journal*, 37, 39-52.
- Dyson, L.L. (1993). Response to the presence of a child with disabilities: Parental stress and family functioning over the time. *American Journal on Mental Retardation*, 98, 207-218.
- Edelson, S.M., Rimland, B., Berger, C.L., & Billings, D. (1998). Evaluation of a mechanical hand-support for facilitated communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 153-157.
- Elliott, R.O. Jr., Hall, K.L., & Soper, H.V. (1991). Analog language teaching versus natural language teaching: Generalization and retention of language learning for adults with autism and mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 433-447.
- Ergüner-Tekinalp, B., & Akkök, F. (2004). The effects of a coping skills training programme on the coping skills, hopelessness, and stress levels of mothers of children with autism. *International Journal for the Advancement of Counselling*, 26, 257-269.
- EUSE. (2011). *European Union of Supported Employment Toolkit*. Londonderry, Ireland: European Union of Supported Employment. Raadpleegbaar via: www.unie-pz.cz/files/files/knihovna/european-supported-employment-toolkit.pdf.
- Fairburn, C.G., Marcus, M.D., & Wilson, G.T. (1993). Cognitive behaviour therapy for binge eating and bulimia nervosa: A treatment manual. In C.G. Fairburn, & G.T. Wilson (Eds.), *Binge eating: Nature, assessment and treatment* (pp. 361-404). New York: Guilford Press.
- Feldman, M.A., Ducharme, J.M., & Case, L. (1999). Using self-instructional pictorial manuals to teach child-care skills to mothers with intellectual disabilities. *Behavior Modification*, 23, 480-497.
- García-Villamsiar, D.A., & Dattilo, J. (2010). Effects of a leisure programme on quality of life and stress of individuals with ASD. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54, 611-619.
- García-Villamsiar, D., & Dattilo, J. (2011). Social and clinical effects of a leisure programme on adults with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 246-253.

- Garcia-Villamizar, D., & Hughes, C. (2007). Supported employment improves cognitive performance in adults with autism. *Journal of Intellectual Disability Research, 51*, 142-150.
- García-Villamizar, D., Ross, D., & Wehman, P. (2000). Clinical differential analysis of persons with autism in a work setting: a follow-up study. *Journal of Vocational Rehabilitation, 14*, 183-185.
- García-Villamizar, D., Wehman, P., & Diaz Navarro, M. (2002). Changes in the quality of autistic people's life that work in supported and sheltered employment: A 5-year follow-up study. *Journal of Vocational Rehabilitation, 17*, 309-312.
- Gaus, V. (2000). 'I feel like an alien': Individual psychotherapy for adults with Asperger's disorder using a cognitive behavioral approach. *NADD Bulletin, 3*, 62-65.
- Gaus, V.L. (2007). *Cognitive-behavioral therapy for adult asperger syndrome*. New York: Guilford Press.
- Gentry, T., Wallace, J., Kvarfordt, C., & Lynch, K.B. (2010). Personal digital assistants as cognitive aids for high school students with autism: Results of a community-based trial. *Journal of Vocational Rehabilitation, 32*, 101-107.
- Gezondheidsraad. (2009). *Autismespectrumstoornissen: Een leven lang anders*. Den Haag: Gezondheidsraad.
- GGZ-Nederland. (2009). *Naar herstel en gelijkwaardig burgerschap: Visie op de (langdurende) zorg aan mensen met ernstige psychische aandoeningen, Visiedocument*. Amersfoort: GGZ-Nederland. Raadpleegbaar via: <http://www.ggznederland.nl/langdurende-zorg/visiedocument-langdurende-ggz-definitieve-versie-maart-2009.pdf>.
- Gillot, A., Furniss, F., & Walter, A. (2001). Anxiety in high-functioning children with autism. *Autism, 5*, 277-286.
- Green, J., Gilchrist, A., Burton, D., & Cox, A. (2000). Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 31*, 279-293.
- Golan, O., & Baron-Cohen, S. (2006). Systemizing empathy: Teaching adults with Asperger syndrome or high-functioning autism to recognize complex emotions using interactive multimedia. *Development and Psychopathology, 18*, 591-617.
- Grandin, T. (2005). *Emergence: Labeled autistic*. New York/Boston: Warner Books.
- Grandin, T., & Duffy, K. (2004). *Developing talents: Careers for individuals with asperger syndrome and high-functioning autism*. Autism Asperger Publishing Co., Shawnee Mission, USA.
- Gray, C. (2001). *The new social story book* (Revised edition). Arlington, MA: Future Horizons Incorporated.

- Groden, J., Cautela, J.R., Prince, S., & Berryman, J. (1994). The impact of stress and anxiety on individuals with autism and developmental disabilities. In E. Schopler, & G.B. Mesibov (Eds.), *Behavioural issues in autism* (pp. 177-194). New York: Plenum.
- Haaster, H. van, Hidajattoellah, D., Knooren, J., & Wilken, J.P. (2009). Kaderdocument Ervaringsdeskundigheid. Landelijke Denktank Opleidingen Overleg Ervaringsdeskundigheid. Utrecht: Anoiksis. Raadpleegbaar via: [http://www.pgosupport.nl/mailings/FILES/plugin_content/138/Kaderdocument-ervaringsdeskundigheid-\(2009\).pdf](http://www.pgosupport.nl/mailings/FILES/plugin_content/138/Kaderdocument-ervaringsdeskundigheid-(2009).pdf).
- Hadwin, J., Baron-Cohen, S., Howlin, P., & Hill, K. (1995). Can we teach children with autism concepts of emotions, belief and pretence? *Development and Psychopathology*, 8, 345-365.
- Hagen, B., Overmars-Marx, T., Soest, K. van, & Mulder, M. (2010). *Arbeidsparticipatie van Wajong'ers op de werkplek: De bijdrage van collegiale steun op de werkplek aan Wajong'ers*. Utrecht: Vilans/CNV Jongeren.
- Hare, D.J. (1997). The use of cognitive-behavioural therapy with people with Asperger syndrome: A case study. *Autism*, 1, 215-225.
- Hare, D.J., & Paine, C. (1997). Developing cognitive behavioural treatments for people with Asperger's syndrome. *Clinical Psychology Forum*, 110, 5-8.
- Hare, D.J., Pratt, C., Burton, M., Bromley J., & Emerson, E. (2004). The health and social care needs of family carers supporting adults with autistic spectrum disorders. *Autism*, 8, 425-444.
- Harris, M.B., & Bloom, S.R. (1984). A pilot investigation of a behavioral weight control program with mentally retarded adolescents and adults: Effects on weight, fitness, and knowledge of nutritional and behavioral principles. *Rehabilitation Psychology*, 29, 177-182.
- Hatton, C. (2002). Psychosocial interventions for adults with intellectual disabilities and mental health problems: A review. *Journal of Mental Health*, 11, 357-373.
- Heckler, S. (1994). Facilitated communication: A response by child protection. *Child Abuse and Neglect*, 18, 495-503.
- Heller, T., & Factor, A. (1991). Permanency planning for adults with mental retardation living with family caregivers. *American Journal on Mental Retardation*, 96, 163-176.
- Herbrecht, E., Poustka, F., Birnkammer, S., Duketis, E., Schlitt, S., Schmötzer, G., e.a. (2009). Pilot evaluation of the frankfurt social skills training for children and adolescents with autism spectrum disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18, 327-335.
- Hillier, A., Fish, T., Cloppert, P., & Beversdorf, D.Q. (2007). Outcomes of a social and vocational skills support group for adolescents and young adults on the autism spectrum. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 22, 107-115.

- Hirshoren, A., & Gregory, J. (1995). Further negative findings of facilitated communication. *Psychology in the Schools*, 32, 109-113.
- Hoencamp, E & Haffmans P.M.J. (2008). *Psycho-educatie in de GGz en de verslavingszorg: Theorie en praktijk*. Assen: Van Gorcum.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., e.a. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9, 35. Raadpleegbaar via: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/35>.
- Hollander, D. den, & Zewuster, J. (2005). *Rehabilitatiegericht werken met mensen met een ASS: Rapportage van de werkgroep Rehabilitatie en mensen met een ASS*. Doorwerth/Arnhem: Dr. Leo Kannerhuis/RIBW Arnhem & Veluwe-Vallei.
- Holroyd, J., & McArthur, D. (1976). Mental retardation and stress on the parents: A contrast between Down's syndrome and childhood autism. *American Journal of Mental Deficiency*, 80, 431-436.
- Horwitz, E.H., Ketelaars, C.E.J., & Lammeren, A.M.D.N. van. (2008). *Autismespectrumstoornissen bij normaal begaafde volwassenen*. Assen: Koninklijke Van Gorcum.
- Howley, M., & Arnold, E. (2005). *Revealing the hidden social code: Social stories for people with ASD*. London: Jessica Klingsley.
- Howlin, P. (1997). *Autism: Preparing for adulthood*. London: Routledge.
- Howlin, P. (1998). *Treatment of autistic children*. Chichester: Wiley.
- Howlin, P. (2000). Outcome in adult life for more able individuals with autism or Asperger syndrome. *Autism*, 4, 63-83.
- Howlin, P. (2004). *Autism and Asperger syndrome: Preparing for adulthood*. London/New York: Routledge.
- Howlin, P. (2010). Evaluating psychological treatments for children with autism-spectrum disorders. *Advances in Psychiatric Treatment*, 16, 133-140.
- Howlin, P., & Goode, S. (1998). Outcome in adult life for people with autism and asperger's syndrome. In F.R. Volkmar, (Ed.), *Autism and pervasive developmental disorders* (pp. 209-241). New York: Cambridge University Press.
- Howlin, P., & Yates, P. (1999). The potential effectiveness of social skills groups for adults with autism. *Autism*, 3, 299-307.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 212-29.
- Howlin, P., Alcock, J., & Burkin, C. (2005). An 8 year follow-up of a specialist supported employment service for high-ability adults with autism or Asperger syndrome. *Autism*, 9, 533-549.
- Huang, A.X., & Wheeler, J.J. (2006). High-functional autism: An overview of characteristics and related issues. *International Journal of Special Education*, 21, 109-122.

- Hudson, A., Melita B., & Arnold, N. (1993). Brief report: A case study assessing the validity of facilitated communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 165-173.
- Hume K., Loftin R., & Lantz J. (2009). Increasing independence in ASD: A review of three focused interventions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 1329-1338.
- Hurlbutt, K., & Chalmers, L. (2004). Employment and adults with Asperger syndrome. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 19, 215-222.
- Hutchinson, S.L., Loy, D.P., Kleiber, D.A., & Dattilo, J. (2003). Leisure as a coping resource: Variations in coping with traumatic injury or illness. *Leisure Sciences*, 25, 143-162.
- Hutchinson, S.L., Bland, A.D., & Kleiber, D.A. (2008). Leisure and stress-coping: Implications for therapeutic recreation practice. *Therapeutic Recreation Journal*, 42, 9-23.
- Huws, J.C., & Jones, R.S.P. (2008). Diagnosis, disclosure, and having autism: An interpretative phenomenological analysis of the perceptions of young people with autism. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 33, 99-107.
- Ingersoll, B., & Schreibman, L. (2006). Teaching reciprocal imitation skills to young children with autism using a naturalistic behavioral approach: Effects on language, pretend play, and joint attention. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 487-505.
- Iwasaki, Y. (2007). Leisure and quality of life in an international and multicultural context: What are major pathways linking leisure to quality of life? *Social Indicators Research*, 82, 233-264.
- Jackson, Y., Kelland, J., Cosco, T.D., McNeil, D.C., & Reddon, J.R. (2009). Non-vocational outcomes of vocational rehabilitation: Reduction in health services utilization. *Work*, 33, 381-387.
- Jansen, H., & Rombout, B. (2011). *AutiPower! Succesvol leven en werken met een vorm van autisme*. Eindhoven: Uitgeverij Pepijn.
- Janzen-Wilde, M.L., Duchan, J.F., & Higginbotham, D.J. (1995). Successful use of facilitated communication with an oral child. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38, 658-676.
- Jennes-Coussens, M., Magill-Evans, J., & Koning, C. (2006). The quality of life of young men with Asperger syndrome: A brief report. *Autism*, 10, 403-414.
- Jobe, L.E., & White, S.W. (2006). Loneliness, social relationships, and a broader autism phenotype in college students. *Personality and Individual Differences*, 42, 1479-1489.
- Johnson, M. (2005). *Managing with Asperger syndrome*. London, UK/Philadelphia, USA: Jessica Kingsley Publishers.

- Kan, C.C. (2008). *Psycho-educatiemodule autismespectrumstoornissen bij normaal begaafde volwassenen: Werkboek*. Maastricht: Shaker Publishing BV.
- Kan, C.C., Prins, W., & Klaassen, J. (2008). Effectevaluatie van groepsgewijze psycho-educatie bij hoog functionerende volwassenen met een autismespectrumstoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *50*, S208.
- Kanne, S.M., Gerber, A.J., Quirnbach, L.M., Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., & Saulnier, C.A. (2011). The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders: implications for functional outcome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 1007-1018.
- Karbouniaris, S., & Brettschneider, E. (2009). *Ervaringsdeskundigheid in het onderwijs: Onderzoeksrapport*. Utrecht/Utrecht: Kenniscentrum Sociale Innovatie/Hogeschool Utrecht, Lectoraat Participatie, Zorg en Ondersteuning.
- Kesteren, B.J. van. (2005). *Een gat waar je hart zit: Eenzaamheid bij mensen met autisme*. Amsterdam: Uitgeverij SWP.
- Ketelaars, C.E.J. (2004). Autismespectrumstoornissen: Het klinische beeld. In E.H. Horwitz, C.E.J. Ketelaars, & A.M.D.N. van Lammeren (Red.), *Autismespectrumstoornissen bij normaal begaafde volwassenen*. Assen: Koninklijke Van Gorcum.
- Khemka, I. (2000). Increasing independent decision-making skills of women with mental retardation in simulated interpersonal situations of abuse. *American Journal on Mental Retardation*, *105*, 387-401.
- Khemka, I., Hickson, L., & Reynolds, G. (2005). Evaluation of a decision-making curriculum designed to empower women with mental retardation to resist abuse. *American Journal of Mental Retardation*, *110*, 193-204.
- Khouzam, H.R., El-Gabalawi, F., Prwani, N., & Priest, F. (2004). Aspergers' disorders: A review of its diagnosis and treatment. *Comprehensive Psychiatry*, *45*, 184-191.
- Kilsby, M., & Beyer, S. (2010). *A financial cost, benefit analysis of Kent Supported Employment: Establishing a framework for analysis, an interim report*. Maidstone, UK: Kent County Council.
- Kim, J.A., Szatmari, P., Bryson, S.E., Streiner, D.L., & Wilson, F.J. (2000). The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism*, *4*, 117-132.
- King, N., Lancaster, N., Wynne, G., Nettleton, R., & Davis, R. (1999). Cognitive-behavioural anger management training for adults with mild intellectual disability. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy*, *28*, 19-22.
- Klewe, L. (1993). An empirical evaluation of spelling boards as means of communication for the multihandicapped. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *23*, 559-566.

- Klin, A., Saulnier, C.A., Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., Volkmar, F.R., & Lord, C. (2007). Social and communication abilities and disabilities in higher functioning individuals with autism spectrum disorders: The Vineland and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 748-759.
- Knapp, M., Romeo, R., & Beecham, J. (2007). 'The Economic Consequences of Autism in the UK' Foundation for People with Learning Disabilities. *Autism*, 13, 317-336.
- Knapp M., Romeo R., & Beecham J. (2009). Economic cost of autism in the UK. *Autism*, 13, 317-336.
- Koegel, B.L., & Johnson, J. (1989). Motivating language use in autistic children. In G. Dawson (Ed.), *Autism: Nature, diagnosis, and treatment* (pp. 310-325). New York: Guilford.
- Koegel, R.L., O'Dell, M.C., & Koegel, L.K. (1987). A natural language teaching paradigm for nonverbal autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 187-200.
- Kolenberg, A. (2009). *Werk in Behandeling: Onderzoek naar aandacht voor arbeidsparticipatiemogelijkheden van jongeren met een psychiatrische stoornis* [Rapport]. Utrecht/Almelo: LPGGZ/Kennisconsortium Cross-Over. Raadpleegbaar via: <http://www.platformggz.nl/lpggz/download/extern-persberichten-rapporten-brochures-ea/rapport---werk-in-behandeling-10-12-2009.pdf>.
- Koning, W., & Schuurman, C. (2012). Handelingsgericht en competentiegericht onderzoek naar autisme. In: C. Kan, W. Verbeeck en A. Bartels (Red.), *Diagnostiek van autismespectrumstoornissen bij volwassenen: Een multidisciplinaire benadering* (pp. 183-210). Amsterdam: Hogrefe.
- Konstantareas, M. M., & Homatidis, S. (1989). Assessing child symptom severity and stress in parents of autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 459-470.
- Konstantareas, M.M., & Gravelle, G. (1998). Facilitated communication: The contribution of physical, emotional and mental support. *Autism*, 2, 389-414.
- Korrelboom, K., & Ten Broeke, E. (2004). *Geïntegreerde cognitieve gedragstherapie: Handboek voor theorie en praktijk*. Bussum: uitgeverij Coutinho.
- Krasny, L., Williams, B., Provencal, S., & Ozonoff, S. (2003). Social skills interventions for the autism spectrum: essential ingredients and a model curriculum. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 12, 107-122.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. (2008). *Multidisciplinaire Richtlijn Persoonlijkheidsstoornissen: Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met een persoonlijkheidsstoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Laugeson, E.A., Frankel, F., Mogil, C., & Dillon, A.R. (2009). Parent-assisted social skills training to improve friendships in teens with autism spectrum disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 39, 596-606.

- Lee, D.Y. (1977). Evaluation of a group counseling program designed to enhance social adjustment of mentally retarded adults. *Journal of Counseling Psychology, 24*, 318-323.
- Lehmkuhl, H.D., Storch, E.A., Bodfish, J.W., & Geffken, G.R. (2008). Brief report: Exposure and response prevention for obsessive compulsive disorder in a 12-year-old with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 38*, 977-81.
- Liberman, R.P. (1999). *Trainingsmodule Omgaan met vrije tijd, Vaardigheids-training voor een zelfstandig leven: Handleiding voor de trainer*. Leuven/ Apeldoorn: Garant.
- Lindsay, W.R., Allan, R., Parry, C., MacLeod, F., Cottrell, J., Overend, H., e.a. (2004). Anger and aggression in people with intellectual disabilities: Treatment and follow-up of consecutive referrals and a waiting list comparison. *Clinical Psychology and Psychotherapy, 11*, 255-264.
- Linehan, M.M. (2003). *Borderline persoonlijkheidsstoornis: Handleiding voor training en therapie*. Lisse: Swets en Zeitlinger.
- Lopata, C., Volker, M.A., Putnam, S.K., Thomeer, M.L., & Nida, R.E. (2008). Effect of social familiarity on salivary cortisol and self-reports of social anxiety and stress in children with high functioning autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 38*, 1866-1877.
- Lounds, J., Seltzer, M.M., Greenberg, J.S., & Shattuck, P.T. (2007). Transition and change in adolescents and young adults with autism: longitudinal effects on maternal well-being. *American Journal on Mental Retardation, 112*, 401-417.
- Mawhood, L., & Howlin, P. (1999). The outcome of a supported employment scheme for high functioning adults with autism or asperger syndrome. *Autism, 3*, 229-254.
- Mawhood, L., Howlin, P., & Rutter, M. (2000). Autism and developmental receptive language disorder, a comparative follow-up in early adult life. I: cognitive and language outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 41*, 547-559.
- Marks, S.U., Schrader, C., Longaker, T., & Levine, M. (2000). Portraits of three adolescent students with Asperger's syndrome: Personal stories and how they can inform practice. *The Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps, 25*, 3-17.
- Matson, J.L., DiLorenzo, T.M., & Esveldt-Dawson, K. (1981). Independence training as a method of enhancing self-help skills acquisition of the mentally retarded. *Behaviour Research and Therapy, 19*, 399-405.
- Matson, J.L. (2007). Determining treatment outcome in early intervention programmes for autism spectrum disorders: A critical analysis of measurement issues in learning based interventions. *Research in Developmental Disabilities, 28*, 207-218.

- Matson, J.L., & Rivet, T.T. (2008). Characteristics of challenging behaviours in adults with autistic disorder, PDD-NOS, and intellectual disability. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 33, 323-329.
- Matson, J.L., & Smith, K.R.M. (2008). Current status of intensive behavioral interventions for young children with autism and PDD-NOS. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2, 60-74.
- Mazzucchelli, T.G. (2001). Feel safe: A pilot study of a protective behaviours programme for people with intellectual disability. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 26, 115-126.
- McCaughrin, W.B., Ellis, W.K., Rusch, F.R., & Heal, L.W. (1993). Cost effectiveness of supported employment. *Mental Retardation*, 31, 41-48.
- McDougle, C.J., Kresch, L.E., Goodman, W.K., Naylor, S.T., Volkmar, F.R., Cohen, D.J., e.a. (1995). A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 772-777.
- McGrath, L., Jones, R.S.P., & Hastings, R.P. (2010). Outcomes of anti-bullying intervention for adults with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 31, 376-380.
- Meltzoff, A.N., & Gopnik, A. (1994). The role of imitation in understanding persons and developing a theory of mind. In S. Baron-Cohen, H. Tager-Flusberg, & D. Cohen (Eds.), *Understanding other minds: Perspectives from autism* (pp. 335-366). Oxford: Oxford University Press.
- Michon, H., & Weeghel, J. van. (2010). Rehabilitatieonderzoek in Nederland: Overzicht van onderzoek en synthese van recente bevindingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 683-694.
- Michon, H., Busschbach, J.T. van, Vugt, M. van, & Stant, A.D. (2011). *Effectiviteit van Individuele Plaatsing en Steun in Nederland: Verslag van een gerandomiseerde gecontroleerde effectstudie*. Utrecht/Groningen: Trimbos-instituut/UMCG.
- Montee, B.B., Miltenberger, R.G., & Wittrock, D. (1995). An experimental analysis of facilitated communication. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 2, 189-200.
- Morgan, H. (1996). Underpinning philosophy in the provision of services for adults with autism: A critique of global values related to specific practice. In H. Morgan (Ed.), *Adults with autism: A guide to theory and practice* (pp. 31-52). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Müller, E., Schuler, A., Burton, B.A., & Yates, G. (2003). Meeting the vocational support needs of individuals with Asperger syndrome and other autism spectrum disabilities. *Journal of Vocational Rehabilitation*, 18, 163-175.
- Myles, B.S., & Simpson, R.L. (1994). Facilitated communication with children diagnosed as autistic in public school settings. *Psychology in the Schools*, 31, 208-220.

- Myles, B.S., Simpson, R.L., & Smith, S. (1996). Collateral behavior and social effects of using facilitated communication with individuals with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 11*, 163-169.
- Myles, B.S., Simpson, R.L., & Smith, S.M. (1996a). Collateral behavioral and social effects of using facilitated communication with individuals with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 11*, 163-169.
- National Autistic Society. (2008). *Think differently, act positively: Public perceptions of autism*. London: The National Autistic Society.
- NICE. (2011). *Common Mental Health Disorders (CMHD)* [CG115]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- Noble, J., Conley, R.W., Banerjee, S., & Goodman, S. (1991). Supported employment in New York state: A comparison of benefits and costs. *Journal of Disability Policy Studies, 2*, 39-73.
- Novaco, R.W. (1975). *Anger control: The development and evaluation of an experimental treatment*. Lexington, MA: Health.
- Novaco, R.W. (1976). The functions and regulations of the arousal of anger. *American Journal of Psychiatry, 133*, 1124-1128.
- Novaco, R.W. (1979). The cognitive regulation of anger and stress. In P. Kendall, & C. Hollon (Eds.), *Cognitive-behavioural interventions: Theory research and procedures* (pp. 241-285). New York: Academic Press.
- NVA. (2008). *Resultaten van de leden-enquête van de NVA*. Bilthoven: Nederlandse Vereniging voor Autisme.
- Olney, M. (1995). Reading between the lines: A case study on facilitated communication. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps, 20*, 57-65.
- Oosterhoff, M., Daal, J. van, & Blijd-Hoogewys, E.; werkgroep behandeling CASS 18+. (2012). Consensusdocument CASS 18+: Behandeling van autisme bij volwassenen met een normale intelligentie. *Wetenschappelijk Tijdschrift Autisme, 11*, 92-98.
- Orsmond, G.I., Krauss, M.W., & Seltzer, M.M. (2004). Peer relationships and social and recreational activities among adolescents and adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 34*, 245-256.
- Ospina, M.B., Krebs Seida, J., Clark, B., Karkhaneh, M., Hartling, L., Tjosvold, L., e.a. (2008). Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: A clinical systematic review. *PloS one, 3*, e3755.
- Oswald, D.P. (1994). Facilitator influence in facilitated communication. *Journal of Behavioral Education, 4*, 191-199.
- Ozonoff, S., & Miller, J.N. (1995). Teaching theory of mind: A new approach to social skills training for individuals with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 25*, 415-434.

- Pameijer, N.K. (2000). Richtlijnen voor handelingsgerichte diagnostiek. In P.J.M. Prins & N.K. Pameijer (Red.), *Protocolen in de jeugdzorg: Richtlijnen voor diagnostiek, indicatiestelling en interventie* (pp. 15-38). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Pameijer, N.K., & Beukering, J.T.E van. (2004). *Handelingsgerichte diagnostiek: Een praktijkmodel voor diagnostiek en advisering bij onderwijsleerproblemen*. Leuven: Acco.
- Paradiz, V. (2009). Autism, identity and employment: Transcending the obstacles of the working world. *Autism Advocate, First edition 2009* [geen paginanummers].
- Paul, R., & Cohen, D.J. (1984). Outcomes of severe disorders of language acquisition. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 14*, 405-421.
- Paxton, K., & Estay, I. (2007). *Counselling people on the autism spectrum: A practical manual*. London: Jessica Kingsley Publishers.
- Peasgood, T., Roberts, J., & Tsuchiya, A. (2006). *Incapacity benefit: a health or labour market phenomenon?* [SERP Number: 2006011]. Sheffield, AUK: Economic Research Paper Series 2006.
- Pilgrim, H., Carroll, D., Rick, J., Jagger, N., & Hillage, J. (2008). *Modelling the cost effectiveness of interventions, strategies, programmes and policies to reduce the number of employees on sickness absence* (NICE Report). Brighton, UK: Institute for Employment Studies. Raadpleegbaar via: <http://www.employment-studies.co.uk/pdflibrary/ltsi10b.pdf>.
- Polirstok, S.R., Dana, L., Buono, S., Mongelli, V., & Trubia, G. (2003). Improving functional communication skills in adolescents and young adults with severe autism using gentle teaching and positive approaches. *Topics in Language Disorders, 23*, 146-153.
- Prior, M., & Ozonoff, S. (1998). Psychological factors in autism. In F.R. Volkmar (Ed.), *Autism and pervasive developmental disorders* (pp. 64-98). New York: Cambridge University Press.
- Reaven, J.A., Blakeley-Smith, A., Nichols, S., Dasari, M., Flanigan, E., & Hepburn, S. (2009). Cognitive-behavioral group treatment for anxiety symptoms in children with high-functioning autism spectrum disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 24*, 27-37.
- Regal, R.A., Rooney, J.R., & Wandas, T. (1994). Facilitated communication: An experimental evaluation. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 24*, 345-355.
- Renty, J., & Roeyers, H. (2007). Individual and marital adaptation in men with autism spectrum disorders and their spouses: the role of social support and coping strategies. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*, 1247-1255.
- Research Autism. (no date). *Facilitated communication and autism* [Web page]. Retrieved September 2011, from: http://www.researchautism.net/autism_treatments_therapies_intervention.ikml?print&ra=16&infolevel=4.

- Rhodes, L., Ramsing, K., & Hill, M. (1987). Economic evaluation of employment services: A review of applications. *Journal of The Association of Persons with Severe Handicaps*, 12, 175-181.
- Rimland, B. (1992). Facilitated communication: Problems, puzzles and paradoxes: six challenges for researchers. *Autism Research Review*, 5, 3.
- Rogers, S., & Pennington, B. (1991). A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Developmental Psychology*, 3, 137-162.
- Rogers, S. (1999). An examination of the imitation deficit in autism. In J. Nadel, & G. Butterworth (Eds.), *Imitation in infancy* (pp. 254-279). Cambridge: Cambridge University Press.
- Romoser, M. (2000). Malemployment in autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 15, 246-247.
- Rose, J., Loftus, M., Flint, B., & Carey L. (2005). Factors associated with the efficacy of a group intervention for anger in people with intellectual disabilities. *British Journal of Clinical Psychology*, 44, 305-317.
- Russell, A.J., Mataix-Cols, D., Anson, M.A., & Murphy, D.G. (2009). Psychological treatment for obsessive-compulsive disorder in people with autism spectrum disorders-a pilot study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78, 59-61.
- Sabin, L.A., & Donnellan, A.M. (1993). A qualitative study of the process of facilitated communication. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps*, 18, 200-211.
- Salkovskis, P.M. (1999). Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 37, S29-S52.
- Sanders, J.L., & Morgan, S.B. (1997). Family stress and adjustment as perceived by parents of children with autism or Down syndrome: For intervention. *Child and Family Behavior Therapy*, 19, 15-32.
- Schaller, J., & Yang, N.K. (2005). Competitive employment for people with autism: correlates of successful closure in competitive and supported employment. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 49, 4-16.
- Schieve, L.A., Blumberg, S.J., Rice, C., Visser, S.N., & Boyle, C. (2007). The relationship between autism and parenting stress. *Pediatrics*, 119, 114-121.
- Schiltmans, C. (Red.). (2002). *Autisme verteld: Verhalen van anders zijn*. Gent/Berchem: Vlaamse Vereniging Autisme/Uitgeverij EPO.
- Schneider J., Boyce M., Johnson R., Secker J., Grove B., & Floyd M. (2009). Impact of supported employment on service costs and income of people. *Journal of Mental Health*, 18, 533-542.
- Schuurman, C.H. (2008). Cognitieve gedragstherapie in een groep voor studenten met een autismespectrumstoornis. *Wetenschappelijk Tijdschrift Autisme*, 2, 81-90.
- Schuurman, C.H. (2010). *Cognitieve gedragstherapie bij autisme*. Amsterdam: Hogrefe uitgevers.

- Schuurman, C.H., & Shibolet, C. (2011). Dwang en drang bij autisme: Diagnostiek en behandeling van obsessies en compulsief gedrag, preoccupaties en rituelen bij volwassenen met een autismespectrumstoornis. *De Psycholoog*, 46, 33-41.
- Schuurman C.H., & Walder H. (2008, 30 oktober). Schemagerichte therapie. In *Congres Realisme in autisme*. Lezing op het congres van Centrum Autisme Rivierduinen (voorzitter Prof. Dr. I. Van Berckelaer-Onnes), Leiden. 30 oktober). Schemagerichte therapie.
- Segal, Z.V., Williams, M.G., & Teasdale, J.D. (2004). *Aandachtgerichte cognitieve therapie bij depressie: Een op mindfulness gebaseerde methode om terugval te voorkomen*. Amsterdam: uitgeverij Nieuwezijds.
- Seltzer, M.M., Krauss, M.W., Orsmond, G.I., & Vestal, C. (2001). Families of adolescents and adults with autism: Uncharted territory. *International Review of Research in Mental Retardation*, 23, 267-294.
- Sheehan, C., & Matuzozzi, R. (1996). Investigation of the validity of facilitated communication through the disclosure of unknown information. *Mental Retardation*, 34, 94-107.
- Sicile-Kira, C. (2008, 30 mei). *The affects of autism in families and partner relationships* [Web page]. Retrieved 15 May 2013, via: <http://www.chantalsicile-kira.com/2008/05/169-the-affects-of-autism-in-families-and-in-partner-relationships/>.
- Simon, E.W., Whitehair, P.M., & Toll, D.M. (1996). A case study: Follow-up assessment of facilitated communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26, 9-18.
- Simpson, R.L., & Myles B.S. (1995a). Effectiveness of facilitated communication with children and youth with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 175-183.
- Simpson, R.L., & Myles, B.S. (1995b). Facilitated communication and children with disabilities: [An enigma in search of a perspective. *Focus on Exceptional Children*, 27, 1-16.
- Skinner, B.F. (1953). *Science and human behavior*. Oxford, England: Macmillan.
- Slot, N.W., & Spanjaard, H.J.M. (2010). *Competentievergroting in de residentiële jeugdzorg: Hulpverlening voor kinderen en jongeren in tehuizen*. Baarn: Intro.
- Smith, I., & Bryson, S. (1994). Imitation and action in autism: A critical review. *Psychological Bulletin*, 116, 259-273.
- Smith, M.D., & Belcher, R.G. (1993). Facilitated communication with adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23, 175-183.
- Smith, M.D., Haas, P.J., & Belcher, R.G. (1994). Facilitated communication; the effects of facilitator knowledge and level of assistance on output. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 357-367.

- Sofronoff, K., Attwood, T., & Hinton, S. (2005). A randomized controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*, 1152-1160.
- Spek, A. (2010). *Mindfulness bij volwassenen met autisme: Een wegwijzer voor hulpverleners en mensen met een ASS*. Amsterdam: Hogrefe.
- Sperry, L., & Mesibov, G. (2005). Perceptions of social challenges of adults with autism spectrum disorder. *Autism*, *9*, 362-376.
- Spijker, J., Bockting, C.L.H., Meeuwissen, J.A.C., Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Hermens, M.L.M., & Balkom A.L.J.M. van; namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. (2012). *Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Tweede revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Stevens, P., & Martin, N. (1999) Supporting individuals with intellectual disability and challenging behaviour in integrated work settings: an overview and model for service provision. *Journal of Intellectual Disability Research*, *43*, 19-29.
- Stewart M.E., Barnard L., Pearson J., Hasan R., O'Brien G. (2006). Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism*, *10*, 103-116.
- Stone, W., Ousley, O., & Littleford, C. (1997). Motor imitation in young children with autism: What's the object? *Journal of Abnormal Child Psychology*, *25*, 475-485.
- Stouthard, M.E.A., Essink-Bot M., Bonsel G.J., Barendregt J.J., Kramers P.G.N., Water H.P.A. van de, e.a. (1997). *Disability weights for diseases in The Netherlands*. Rotterdam: Department of Public Health Erasmus University.
- Szatmari, P., Bryson, S.E., Boyle, M.H., Streiner, D.L., & Duku, E. (2003). Predictors of outcome among high functioning children with autism and Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*, 520-528.
- Szembruch, J., & Jacobson, J. (1993). Evaluating facilitated communication skills of people with developmental disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, *14*, 253-264.
- Tantam, D. (2000a). Adolescent and adulthood of individuals with Asperger syndrome. In A. Klin, F.R. Volkmar, & Sparrow, S.S., *Asperger syndrome* (pp. 367-399). New York, London: The Guilford Press.
- Tantam, D. (2000b). Psychological disorder in adolescents en adults with Asperger syndrome. *Autism*, *4*, 47-62.
- Tarrier, N., Yusupoff, I., Kinney, C., McCarthy, E., Gledhill, A., Haddock, G., e.a. (1998). Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *British Medical Journal*, *317*, 303-307.

- Taylor, J.L., Novaco, R.W., Gillmer, B.T., Robertson, A., & Thorne, I. (2005). Individual cognitive-behavioural anger treatment for people with mild-borderline intellectual disabilities and histories of aggression: a controlled trial. *British Journal of Clinical Psychology, 44*, 367-382.
- Taylor, J.L., Lindsay, W.R., & Willner, P. (2008). CBT for people with intellectual disabilities: emerging evidence, cognitive ability and IQ effects. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 36*, 723-734.
- Timmer, J., & Bakker, H. (2007). DGT bij autismespectrumstoornissen. In W. van den Bosch, S. Meijer, & H. Backer (Red.), *Handboek dialectische gedragstherapie: De klinische praktijk* (pp. 215-231). Amsterdam: Harcourt.
- Trach, J.R., & Rusch, F.R. (1989). Supported employment programme evaluation: Evaluating degree of implementation and selected outcomes. *American Journal on Mental Retardation, 94*, 134-140.
- Trimbos-instituut. (2013). *Richtlijn Werk en ernstige psychische aandoeningen*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Tsai, L. (2006). Diagnosis and treatment of anxiety disorders in individuals with autism spectrum disorder. In M.G. Baron, J. Groden, G. Groden, & L.P. Lipsitt (Eds.), *Stress and coping in autism* (pp. 388-440). New York: Oxford University Press.
- Tse, J., Strulovitch, J., Tagalakis, V., Meng, L., & Fombonne, E. (2007). Social skills training for adolescents with Asperger syndrome and high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*, 1960-1968.
- Vázquez, C.A. (1994). Brief report: A multitask controlled evaluation of facilitated communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 24*, 369-379.
- Vermeulen, P. (2002). *Beter vroeg dan laat en beter laat dan nooit: De onderkenning van autisme bij normaal tot hoogbegaafde personen*. Berchem: EPO.
- Vermeulen, P. (2005a). *Ik ben speciaal 2: Werkboek psycho-educatie voor mensen met autisme*. Berchem: EPO.
- Vermeulen, P. (2005b). *Een gesloten boek: autisme en emoties*. Leuven: Acco.
- Vernooy, A.I.F. (2009). Autismespectrumstoornissen en arbeid. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde, 17*, 151-154.
- Voorst, A.J.P. van. (2008). Relatieproblemen bij personen met een autisme spectrum stoornis. *Systeemtherapie, 20*, 3.
- Waghorn, G., & Lloyd, C. (2005). The employment of people with mental illness. *Australian e-Journal for the Advancement of Mental Health, 4*, 1-43.
- Wagner, M., Newman, L., Cameto, R., Garza, R., & Levine, P. (2005). *After high school: A first look at the postschool experiences of youth with disabilities, a report from the National Longitudinal Transition Study-2 (NLTS-2)*. Menlo Park, CA: SRI International.
- Walder, H. (2009). Hechting en diagnose ASS bij echtparen. *Wetenschappelijk Tijdschrift Autisme, 1*, 28-33.

- Webb, B.J., Miller, S.P., Pierce, T.B., Strawser, S., & Jones, W.P. (2004). Effects of social skill instruction for high-functioning adolescents with autism spectrum disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 19*, 53-62.
- Wehman, P., & Kregel, J. (1985). A supported work approach to competitive employment for individuals with moderate and severe handicaps. *The Journal of The Association for Persons with Severe Handicaps, 10*, 3-11.
- Wehman, P., McLaughlin, P. J., & Wehman, T. (2005). *Intellectual and developmental disabilities: Toward full community inclusion* (3rd edition). Austin, TX: PRO-ED.
- Weiss, M.J., Wagner, S., & Bauman, M.L. (1996). A validated case study of facilitated communication. *Mental Retardation, 34*, 220-230.
- Weiss, J.A., & Lunsky, Y. (2010). Group cognitive behavior therapy for adults with Asperger syndrome and anxiety or mood disorder: A case series. *Clinical Psychology and Psychotherapy, 17*, 438-446.
- Wheeler, D.L., Jacobson, J.W., Paglieri, R.A., & Schwartz, A.A. (1993). An experimental assessment of facilitated communication. *Mental Retardation, 31*, 49-60.
- WHOQOL Group, The. (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science and Medicine, 46*, 1569-1585.
- Williams White, S., Keonig, K., & Scahill, L. (2006). Social skills development in children with autism spectrum disorders: a review of the intervention research. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*, 1858-1868.
- Willner, P. (2005). Readiness for cognitive therapy in people with intellectual disabilities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 19*, 5-16.
- Wolf, L.C., Noh, S., Fisman, S.N., & Speechley, M. (1989). Brief report: Psychological effects of parenting stress on parents of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 19*, 157-166.
- Wood, J.J., Drahota, A., Sze, K., Har, K., Chiu, A., & Langer, D.A. (2009). Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a ransomized, controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50*, 224-234.
- Young, J.E., Klosko, J.S., & Weishaar, M.E. (2005). *Schemagerichte therapie: Handboek voor therapeuten*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Websites

Artikel 27 van de Conventie van de Verenigde Naties over de gelijke rechten van mensen met een handicap (Article 27 UN Convention): <http://www.wase.net/Text%20article%2027%20UN%20Convention.pdf>.

Autisme Ten Top: Netwerk voor en rond hoger opgeleiden met een vorm van autisme: www.autismetentop.nl.

Autisme Werkt Wel: www.autismewerktwel.nl.

Autismeplein: www.autismeplein.nl.

De Ervaringsdeskundige: www.deervaringsdeskundige.nl.

Dr. Leo Kannerhuis: www.leokannerhuis.nl.

Ervaringswijzer.nl: http://www.ervaringswijzer.nl/vragen/14/kaderdocument-versie2_jan2011.pdf.

HEE! (Herstel, Empowerment en Ervaringsdeskundigheid): www.hee-team.nl.

Landelijk Netwerk Autisme: www.landelijknetwerkautisme.nl.

Landelijk Steunpunt Inzet van Ervaringsdeskundigheid (LIVE): www.live-ervaringsdeskundigheid.nl.

Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA): www.autisme.nl.

PAS Personen uit het Autisme Spectrum: www.pasnederland.nl.

Richtlijnen ggz: <http://www.ggzrichtlijnen.nl>.

Stichting Papageno: www.stichtingpapageno.nl.

World Association for Supported Employment (WASE): www.wase.net.

Hoofdstuk 5

Biomedische behandeling

1 Inleiding

Autismespectrumstoornissen worden gedefinieerd op basis van klinische karakteristieken, waarbij in de meeste gevallen de oorzaak onbekend is. In minder dan 10% van de gevallen is de oorzaak wel te herleiden tot een onderliggend monogenetisch substraat zoals het fragiele-X-syndroom (zie ook hoofdstuk 2, paragraaf 3, Etiologie). In de overige gevallen wordt een multifactoriële genetische basis verondersteld waardoor de ontwikkeling in interactie met omgevingsfactoren anders verloopt. Zeldzame variaties in het DNA, kopieaantalvarianten (*copy number variations*, CNV's), blijken bij personen met ASS veel vaker voor te komen dan in de algemene bevolking en in veel gevallen de novo te zijn ontstaan (Pinto e.a., 2009). De exacte karakterisering en klinische interpretatie van deze CNV's is complex, en ondersteunt de hypothese dat ASS een heterogene aandoening is (Hampson, 2012). Bovendien is een aantal van deze recent ontdekte genvariaties ook betrokken in de pathogenese van andere aandoeningen zoals ADHD (Marshall & Scherer, 2012). Aansluitend op deze neurobiologische inzichten wordt bij autisme gezocht naar biomedische methodes om (comorbide) psychiatrische symptomen te reduceren en daarmee het ontwikkelingsbeloop in gunstige zin te beïnvloeden en het functioneren te verbeteren. In dit hoofdstuk worden eerst diverse groepen (psycho)farmaca besproken, gevolgd door de fysiologische behandeling eeg-neurofeedback en wordt afgesloten met een restgroep van overige biomedische behandelingen.

2 Uitgangsvragen

De wetenschappelijke literatuur over biomedische interventies bij volwassenen met ASS is doorgenomen op basis van de volgende klinische uitgangsvragen. Voor alle klinische uitgangsvragen is gezocht naar relevant bewijs in de beschikbare literatuur. Voor uitgangsvraag CQ-C5 is voor veel interventies onvoldoende relevant bewijs gevonden om tot een concrete aanbeveling te komen. Daarom wordt CQ-C5 niet behandeld in dit hoofdstuk.

- (Uitgangsvraag CQ-C4.) Wat is de effectiviteit van andere biomedische interventies (zoals dieetgerichte interventies; hormonen; eeg-neurofeedback) voor volwassenen met een ASS?
- (Uitgangsvraag CQ-C5.) Wordt de effectiviteit van interventies voor volwassenen met een ASS gemodereerd door het volgende? (Omdat er onvoldoende relevant bewijs is gevonden, wordt deze vraag hier niet verder behandeld.)
 - De aard en de ernst van de aandoening.
 - De aanwezigheid van reeds bestaande aandoeningen.
 - Leeftijd.
 - De aanwezigheid van zintuiglijke overgevoeligheid (waaronder pijndrempels).
 - IQ.
 - Taalniveau.

3 Klinisch reviewprotocol

Tabel 5.1 geeft een samenvatting van het reviewprotocol, met uitsluitend de klinische uitgangsvragen (*review questions*), de informatie over doorzochte databases, en de selectiecriteria die voor dit deel van de richtlijn zijn gebruikt. (Verdere informatie over de zoekstrategie staat in bijlage 6.) Over de biomedische behandelingen heeft de richtlijnwerkgroep besloten dat er geëxtrapoleerd kon worden vanuit literatuur over kinderen met een ASS en, voor zover het gedragsmanagement door middel van farmacotherapie betrof, vanuit literatuur over populaties met een verstandelijke beperking. Een uitzondering hierop werd gemaakt voor de werking van antidepressiva, waarbij duidelijke aanwijzingen bestaan dat er beter niet geëxtrapoleerd kan worden op basis van onderzoeksresultaten bij kinderen met ASS (zie paragraaf 9.1).

Tabel 5.1 Reviewprotocol biomedische interventies

<i>Component</i>	<i>Description</i>
Review question	(CQ-C4) For adults with autism, what is the effectiveness of biomedical interventions (e.g. dietary interventions, pharmacotherapy, and physical-environmental adaptations)?
Sub-question	<ul style="list-style-type: none"> – (CQ-C5) For adults with autism, is the effectiveness of interventions moderated by: <ul style="list-style-type: none"> • the nature and severity of the condition? • the presence of coexisting conditions? • age? • the presence of sensory sensitivities (including pain thresholds)? • IQ? • language level? – (CQ-C6) For adults with autism, what amendments, if any, need to be made to the current recommendations for psychosocial and pharmacological treatment (including the nature of drug interactions and side effects) for coexisting common mental health disorders?
Objectives	To evaluate the clinical effectiveness of biomedical interventions for autism.
Population	<ul style="list-style-type: none"> – Adults and adolescents aged 18 years and older with suspected autism across the range of diagnostic groups (including atypical autism, Asperger’s syndrome and pervasive developmental disorder). – Consideration should be given to the specific needs of: <ul style="list-style-type: none"> • people with coexisting conditions; • women; • older people; • people from black and minority ethnic groups; • transgender people. – Excluded groups include: <ul style="list-style-type: none"> • children (< 18 years of age). – HOWEVER – the GDG made a consensus-based decision that we would need to extrapolate from literature involving children (< 18 years) for interventions where there was not sufficient evidence from an adult population and where the mechanisms of biomedical interventions were judged by the GDG to be equivalent in children and adults. – For interventions concerned with the management of behaviour, and where data from adult autism populations was not sufficient, the GDG decided that extrapolating from an intellectual disability population was valid.

Inter-vention(s)	<ul style="list-style-type: none"> – Pharmacotherapy (e.g. antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants). – Vitamins and dietary supplements (e.g. omega-3 fatty acid supplements, vitamin B12, vitamin A). – Hormones (e.g. oxytocin, secretin, melatonin).
Comparison	Placebo-controlled, other active interventions.
Critical outcomes	Outcomes involving core features of autism (social interaction, communication, repetitive interests/activities); overall autistic behaviour; symptom severity/improvement; management of challenging behaviour; outcomes involving treatment of coexisting conditions; side effects.
Electronic databases	AMED, Australian Education Index, BIOSIS previews, British Education Index, CDSR, CENTRAL, CINAHL, DARE, Embase, ERIC, IBSS, Medline, PsycINFO, Sociological Abstracts, Social Services Abstracts.
Date searched	Generic, RCT, QE, OS. Inception of DB up to 09/09/2011. Generic, SR. 1995 up to 09/09/2011.
Study design	<ul style="list-style-type: none"> – RCTs. – The GDG agreed by consensus that where there were no RCTs found in the evidence search, or the results from the RCTs were inconclusive, that the following studies would be included in the review of evidence: <ul style="list-style-type: none"> • observational; • quasi-experimental; • case series.
Review strategy	<ul style="list-style-type: none"> – The initial aim is to conduct a meta-analysis evaluating the clinical effectiveness of the interventions. However, in the absence of adequate data, the literature will be presented via a narrative synthesis of the available evidence. – Narrative review of the literature that takes into consideration any amendments due to common mental health disorders. – Consider subgroup meta-analyses that takes into account the effectiveness of interventions as moderated by: <ul style="list-style-type: none"> • the nature and severity of the condition; • the presence of coexisting conditions; • age; • the presence of sensory sensitivities (including pain thresholds); • IQ; • language level.

Samenvatting kinisch reviewprotocol voor de beoordeling van biomedische interventies

BIOSIS: BioSciences Information Service of Biological Abstracts; CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DB: database; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Cochrane Library); DSM: Diagnostic and Statistical Manual; ERIC: Education Resources Information Center; GDG: Guideline Development Group; IBSS: International Bibliography of the Social Sciences; ICD: International Classification of Diseases; RCT: randomised controlled trial; QE: quasi-experimental; OS: observational study; SR: systematic review

4 Extrapolatie

Zie hoofdstuk 4, paragraaf 5.

5 Uitkomstmaten

In biomedische onderzoeken werd een groot aantal uitkomstmaten gevonden. In tabel 5.2 staan de geïncludeerde onderzoeken waaruit voldoende gegevens konden worden overgenomen (zie paragraaf 17, Overzicht biomedische behandelingen).

Tabel 5.2 Resultaten overgenomen uit biomedisch onderzoek

<i>Category</i>	<i>Sub-category</i>	<i>Scale</i>
Core autistic symptoms	Communication	– Clinical Global Impression, Improvement Language (CGI-I Language) (c) (Chez e.a., 2007).
		– DSM-IV clinical evaluation (c) (Mousain-Bosc e.a., 2006).
		– Language Development Survey (LDS) (Rescorla, 1989) (cg).
		– Preschool Language Scale-3 (PLS-3) (c) (Zimmerman e.a., 1992).
Social interaction		– DSM-IV clinical evaluation (c) (Mousain-Bosc e.a., 2006).
		– Joint Attention Measure from the Early Social Communication Scales (Mundy e.a., 2003) (JAMES) (c) .
		– Reading of the Mind in the Eyes Test (Baron-Cohen e.a., 2001).
Repetitive behaviour		– Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales-PDD (CY-BOCS-PDD) (c) (Scahill e.a., 2006).
		– DSM-IV clinical evaluation (c) (Mousain-Bosc e.a., 2006).
		– Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (c) (Goodman e.a., 1989a, 1989b).
Autistic behaviours		– Autism Behaviour Checklist (AUBC) (cg) (Krug e.a., 1993).
		– Childhood Autism Rating Scale (CARS) (c) (Schopler e.a., 1980).
		– Children's Psychiatric Rating Scale Autism Factor (c) (Fish, 1985).
		– DIPAB (Diagnose af Psykotisk Atfærd hos Børn (diagnosis of psychotic behavior in children): Haracopos & Kelstrup, 1975) (c).
		– Ritvo-Freeman Real-life Rating Scale (c) (Freeman e.a., 1986).

Symptom severity/ improvement		<ul style="list-style-type: none"> – Behavioral Summarized Evaluation (BSE) (c) (Barthelemy e.a., 1990). – Clinical Global Impressions (CGI) scale (c), subscales: Severity (CGI-S); Global Improvement (CGI-I) (Guy, 1976a). – CGI-I Behaviour (c) (Chez e.a., 2007).
Challenging behaviour	Total score	<ul style="list-style-type: none"> – Aberrant Behaviour Checklist, Community Version (ABC-C) (cg) (Aman e.a., 1995a). – General Assessment Parents Scale (GAPS) (cg) (Buitelaar e.a., 1992). – Global Behaviour Rating Scale (GBRS) (cg) (Levy e.a., 2003).
	Aggression	<ul style="list-style-type: none"> – Conners Parent Scale (CPS), Conduct subscale (cg) (Goyette e.a., 1978). – General Assessment Parent Scale (GAP) (Buitelaar e.a., 1992). – Modified Overt Aggression Scale (MOAS) (c) (Sorgi e.a., 1991). – Overt Aggression Scale (OAS) (cg) (Yudofsky e.a., 1986). – Self-Injurious Behaviour Questionnaire (SIB-Q) (c) (Gualtieri, 2002).
	Irritability*	<ul style="list-style-type: none"> – Aberrant Behaviour Checklist (ABC). Subscale: Irritability* (cg) (Aman e.a., 1985). – CGI-Irritability* (c) (Hollander e.a., 2010). – Nurse's Observation Scale for In-patient Evaluation (NOISE-30), subscale: Irritability* (c) (Honigfeld e.a., 1966).
	Hyper- activity	<ul style="list-style-type: none"> – Aberrant Behaviour Checklist (ABC). Subscale: Hyperactivity (cg) (Aman e.a., 1985).
Quality of life		<ul style="list-style-type: none"> – Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS) (cg), subscales: Home life; Activity; Skills checklist (cg) (Suarez e.a., 1999).
Side effects	Global	<ul style="list-style-type: none"> – Checklist derived from Physicians' Desk Reference (1997) (c). – Clinical Global Assessment (CGA) derived from CGI (c) (Singh & Owino, 1992). – Clinical Global Impressions (CGI) scale (c) (Guy, 1976a). – Dosage Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES) (c) (Guy, 1976b).

Coexisting conditions	Insomnia	– Actigraph. – Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) (cg) (Bruni e.a., 1996).
	Gastrointestinal symptoms	– Additional Rating Scale (ARS) gastrointestinal symptoms subscale (cg) (Munasinghe e.a., 2010).

* [irritability: zie hoofdstuk 2, paragraaf 7]

(c): clinician-rated; (cg): caregiver-report

6 Farmacotherapie

Longitudinaal onderzoek toont aan dat er een forse toename is in de consumptie van psychotrope en non-psychotrope geneesmiddelen bij volwassenen met een ASS. Het betreft hier voornamelijk antidepressiva, antipsychotica en anti-epileptica (Esbensen, 2009). Recente Amerikaanse en Britse onderzoeksgroepen rapporteren dat bij 70-75% van volwassenen met een ASS ten minste één psychotroop middel werd voorgeschreven (Myers, 2007).

Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van autismespectrumstoornissen stuiten onderzoekers op een aantal obstakels. Ten eerste is het neurobiologische substraat bij een ASS nog een mysterie. Diverse hypothesen (*opioid excess theory*, hyperserotonemie) vormen geen alles omvattende verklaring. Neurochemische onderzoekslijnen richtten zich op monoamines, gamma-aminoboterzuur (GABA), neuropeptiden, en inflammatoire en immunologische processen (McDougle e.a., 2005; Stigler, 2009; Theoharides, 2009), maar de interessante bevindingen bleken vaak niet replicerbaar. Het verhoogde serotonine in de trombocyten van circa 30% van de personen met een ASS is tot dusver de meest overtuigende biomarker.

Een tweede obstakel is dat de variabele expressie van autistische symptomen tijdens de levensloop mogelijk verklaart dat jeugdigen anders kunnen reageren op bepaalde psychotrope geneesmiddelen dan volwassenen (Broadstock, 2007). Wegens de variatie in symptomatologie en verschillende respons op farmacotherapie kunnen interventieonderzoeken bij kinderen niet direct geëxtrapoleerd worden naar volwassenen en vice versa (Broadstock, 2007). Wanneer men bij gebrek aan bewijs toch voor een dergelijke extrapolatie kiest, betekent dit dat het bewijs lager gegradeerd moet worden (*downgraden*).

Een derde obstakel is dat de pathofysiologie waarschijnlijk begrepen moet worden in het kader van heterogeniteit. De actuele wetenschappelijke visie op autismespectrumstoornissen is dat de onderliggende etiologie multifac-

torieel van aard is (Rutter, 2011). Een ASS kan dus beschouwd worden als een syndroom, bestaande uit een verzameling van min of meer op elkaar lijkende fenotypes waarvan de etiologie verschillend is. Het is dan ook niet verbazend dat goed uitgevoerde onderzoeken tegenstrijdige bevindingen opleveren. Een toekomstige onderzoeksvraag is in hoeverre gedragsproblemen afnemen onder invloed van de maturatie van de hersenen en farmacotherapie.

Een vierde obstakel bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor ASS is dat er geen consensus is over de uitkomstmaten die het meest geschikt zijn, qua validiteit en sensitiviteit, om het effect van een middel op de kernsymptomen van de ASS te evalueren (Posey, 2008). Mogelijk kunnen experimenteel preklinisch onderzoek en valide diermodellen in de toekomst meer inzicht verschaffen in de variabele respons op farmacotherapie. Dit hoofdstuk is onderverdeeld volgens de bekende indeling van psychofarmaca. Wat de indicatiegebieden betreft blijkt er echter sprake van veel overlap. De atypische antipsychotica risperidon en aripiprazol zijn de enige geneesmiddelen die door de US Food and Drug Administration geregistreerd zijn voor de behandeling van prikkelbaarheid bij kinderen met een ASS. Omdat er in Nederland momenteel geen enkel geneesmiddel geregistreerd is voor de behandeling van autismespectrumstoornissen, worden psychofarmaca bij ASS frequent voorgeschreven voor een toepassing waar ze niet voor geregistreerd zijn (*off-label use*), behalve in het geval van comorbiditeit. Het is dus van belang om het voorschrijven van psychofarmaca aan volwassenen met een ASS met medische argumenten te onderbouwen.

In de klinische praktijk wordt gezien dat psychofarmaca een positieve invloed kunnen hebben op bepaalde kernsymptomen (repetitief en dwangmatig gedrag; rigide denkpatronen) en enkele symptomen die bij autisme veel voorkomen (agitatie, agressie, prikkelbaarheid, inattentie, insomnie, stemmingsinstabiliteit, angstklachten, hyperactiviteit, automutilatie), of de kwaliteit van leven kunnen verbeteren (Levy e.a., 2009). Een verbetering van deze symptomen bevordert niet alleen de mogelijkheid om ook niet-farmacologische behandelingen bij de patiënt toe te passen, maar verlaagt ook de draaglast voor het steunsysteem van de betrokkene. Tot slot valt farmacotherapie te overwegen bij de behandeling van comorbide psychiatrische en somatische stoornissen, die eerder de regel dan uitzondering zijn (Canitano, 2011). Gedegen diagnostiek is belangrijk vanwege het risico op zowel medicamenteuze onderbehandeling (van bijvoorbeeld een comorbide depressie), als overbehandeling (bijvoorbeeld gedragsproblemen ten gevolge van overvraging). Momenteel bestaat er geen enkel middel waarmee het symptomencomplex van een ASS in zijn geheel behandeld kan worden, waardoor de clinicus meestal is aangewezen op een combinatie van medicijnen.

7 Algemene aanbevelingen farmacotherapie

Ter inleiding van de volgende paragrafen over de effecten van diverse (psycho)farmaca bij volwassenen met een ASS vindt de werkgroep de onderstaande aanbevelingen van algemeen belang.

- Hoewel farmacotherapie een belangrijk onderdeel vormt van de behandeling van een ASS en gerelateerde problemen, dient de clinicus zich bewust te zijn van de beperkte invloed ervan op de kernsymptomatologie. Farmacotherapie dient daarom ingebed te worden als adjuvans binnen een integraal multidisciplinair behandelprogramma.
- Evidence-based farmacotherapeutische behandelingen zijn toegespitst op specifieke symptomen die omwille van hun intensiteit, frequentie en impact klinisch relevant zijn. Bij de start van een behandeling is het raadzaam een nulmeting te verrichten van de betreffende doelsymptomen. De gunstige effecten van een geneesmiddel moeten ook afgewogen worden tegen potentiële bijwerkingen en risico's.
- De werkgroep beveelt aan om, vanwege een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor (neven-) effecten van psychofarmaca, bij het voorschrijven van psychofarmaca aan volwassenen met een ASS voor het doseringsschema het motto te volgen: *start low, go slow*.
- De werkgroep acht periodieke monitoring van potentiële bijwerkingen noodzakelijk, waarbij de clinicus zich ervan bewust dient te zijn dat geringe bijwerkingen een grote uitwerking kunnen hebben op mensen met een ASS, en dat mensen met een ASS bijwerkingen soms niet spontaan verwoorden, of op een merkwaardige manier kunnen verwoorden.
- De werkgroep beveelt aan dat de behandelingen met psychofarmaca bij volwassenen met een ASS ingesteld dienen te worden door of onder supervisie van een psychiater. Het optimaal bevonden medicamenteuze beleid kan als onderhoudsbehandeling voortgezet worden door de huisarts, waarbij de psychiater een goede overdracht moet verzorgen over de aspecten die door de huisarts vervolgd en gecontroleerd dienen te worden.

8 Antipsychotica

Volwassenen met een ASS vertonen regelmatig ernstige symptomen van prikkelbaarheid (*irritability*; zie ook hoofdstuk 2, paragraaf 7), niet zelden in de vorm van (aanvalsgewijs) driftig, agressief en zelfbeschadigend gedrag (Stigler & McDougale, 2008). Deze vormen van 'appelerend probleemgedrag' (*challenging behaviour*) kunnen de kwaliteit van leven van de betrokkenen met ASS en hun directe naasten, alsmede hun mogelijkheden om sociaal te functioneren, sterk beperken.

Antipsychotica (oftewel neuroleptica) worden gebruikt om dergelijk appelerend probleemgedrag van personen met een ASS te verminderen. Antipsychotica zijn psychotrope geneesmiddelen die receptoren blokkeren in de dopaminerge zenuwbanen van het brein. Er wordt een onderscheid gemaakt in klassieke en atypische antipsychotica. Klassieke antipsychotica, zoals haloperidol, chloorpromazine, en flufenazine, zijn al lang in gebruik in de psychiatrie. De meeste atypische antipsychotica, zoals risperidon, olanzapine, quetiapine en aripiprazol, zijn recenter beschikbaar gekomen. Clozapine bestond al langer, maar kan als ernstige complicatie agranulocytose veroorzaken. Atypische antipsychotica oefenen, in aanvulling op de blokkerende werking op dopaminereceptoren van de klassieke antipsychotica, ook een antagonistische werking uit op de serotonine- (5-hydroxytryptamine [5-HT]) type 2A-receptoren (Posey e.a., 2008).

Omdat appelerend probleemgedrag ook vaak voorkomt bij personen met een verstandelijke beperking (Murphy e.a., 2005), werd voor deze richtlijn de wetenschappelijke literatuur geraadpleegd over autismespectrumstoornissen en/of verstandelijke beperkingen. In de psychiatrische behandeling van personen met een verstandelijke beperking worden antipsychotica vaak gebruikt om appelerend probleemgedrag te verminderen (Matson & Neal, 2009).

Een overzicht van de effecten van het gebruik van antipsychotica bij personen met een ASS (of met een verstandelijke beperking, als er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot de ASS), is belangrijk omdat antipsychotica veelvuldig voorgeschreven worden om appelerend probleemgedrag te verminderen. Het is echter de vraag in hoeverre er wetenschappelijke evidentie bestaat over de effecten van antipsychotica-gebruik in deze patiëntenpopulatie. Verder is er weinig bekend over idiosyncratische reacties op gebruik van antipsychotica in personen met een ASS. Algemeen bekende bijwerkingen van antipsychotica zijn onder andere gewichtstoename, diabetes mellitus, hyperprolactinemie, acathisie, extrapyramidale symptomen, tardieve dyskinesieën en een verlaging van de insuldrempel (Matson & Hess, 2011).

8.1 Actuele situatie in de klinische praktijk

Behandelingen met antipsychotica bij personen met een ASS zijn gericht op gedragsregulatie, doorgaans in aanvulling op en ter facilitering van psychologische gedragsmatige interventies gericht op de kernsymptomen van ASS. Antipsychotica worden veel voorgeschreven aan personen met een ASS. In een longitudinaal onderzoek bij 286 adolescenten en volwassenen in de Verenigde Staten werd vastgesteld dat antipsychotica in de subgroep van personen die ouder waren dan 20 jaar, na de antidepressiva (44%) het meest werden voorgeschreven (38%) (Esbensen e.a., 2009). Momenteel zijn risperidon and aripiprazol de enige geneesmiddelen die

door de US Food and Drugs Administration (FDA) zijn goedgekeurd voor de behandeling van problematische symptomen, vooral prikkelbaarheid, bij een ASS-diagnose. Deze geneesmiddelen zijn echter alleen geïndiceerd voor kinderen met ASS en niet voor volwassenen met ASS.

Er is geen eensgezindheid over antipsychotica-gebruik voor het reguleren van appelerend probleemgedrag bij volwassenen met een ASS en verstandelijke beperkingen. Spreat en Conroy (1998) rapporteerden bijvoorbeeld dat meer dan 90% van de antipsychotica in intramurale voorzieningen aan personen met een verstandelijke beperking werden voorgeschreven voor gedragsregulatie. Dit staat op gespannen voet met het gegeven dat langdurige behandeling van appelerend probleemgedrag met antipsychotica in het algemeen niet wordt aanbevolen aangezien dit kan leiden tot de eerdergenoemde ernstige bijwerkingen en complicaties.

8.2 Beoogde doelen van behandeling met antipsychotica

Antipsychotica inzetten bij mensen met een ass heeft twee mogelijke doelen.

- Effectieve reductie van prikkelbaarheid en appelerend probleemgedrag.
- Effectieve reductie van de ASS-kernsymptomen.

8.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Drie RCT's (N = 107) die relevante klinische bewijzen opleverden bij volwassenen met ASS, voldeden aan de criteria voor deze review. Deze drie onderzoeken verschenen tussen 1998 en 2006 in peer-reviewed tijdschriften. Omdat primaire gegevens ontbraken, werd er op basis van consensus van de richtlijnwerkgroep apart gezocht naar antipsychotica voor gedragsmanagement bij verstandelijk beperkten. Negen RCT's (N = 564) leverden relevant klinisch bewijs op, voldeden aan de criteria en werden geïnccludeerd. Alle 9 onderzoeken verschenen tussen 1966 en 2008 in peer-reviewed tijdschriften. Uit 4 van deze RCT's konden echter geen gegevens worden geëxtraheerd voor de berekening van de effecten en blijft de analyse van deze onderzoeken dus beperkt tot een samenvatting. Bij 5 RCT's (N = 308) onder populaties verstandelijk gehandicapten konden data over de werkzaamheid worden overgenomen. Twee observationele onderzoeken bij groepen verstandelijk gehandicapten (N = 40) worden in een verhalende samenvatting weergegeven. Deze onderzoeken werden tussen 2006 en 2007 gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften.

Negentien onderzoeken werden geëxcludeerd (Advokat e.a., 2000; Amore e.a., 2011; Boachie & McGinnity, 1997; Breuning, 1982; Buitelaar, 2000; Craft & Schiff, 1980; Drmić & Franic, 2008; Hellings, 2010; Lott e.a., 1996; Lynch e.a., 1985; Malt e.a., 1995; Romeo e.a., 2009; Ruedrich e.a.,

Tabel 5.3 Samenvatting onderzoekskenmerken van geïnculdeerde placebogecontroleerde studies naar antipsychotica voor gedragsmanagement bij volwassenen met ASS

	<i>Risperidone</i>		<i>Haloperidol</i>
Study	Hellings, 2006	McDougle e.a., 1998b	Remington, 2001
No. trials (total participants)	2 RCTs (71)		1 RCT (36)
N/% female	17/43	9/29	6/17
Mean age	22	28	16
IQ	Not reported (27,5% mild ID, 22,5% moderate ID, 27,5% severe ID, & 22,5% profound ID)	Gemiddeld 54,6	Not reported
Axis I/II disorders	90% autism (70% autistic disorder; 20% PDD-NOS); 100% ID	100% autism (55% autistic disorder; 45% PDD-NOS)	100% autism
Dose	1mg/day for children and adolescents; 2mg/day for adults	mean dose 2,9 mg/ day	final dose 1-1,5mg/ day
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo
Length of treatment	3-5 weeks per intervention	12 weeks	6 weeks per intervention
Length of follow-up	22 weeks (open-label continuation)	24 weeks (open-label continuation)	21 weeks

ID: intellectual disability

Tabel 5.4 Samenvatting onderzoekskenmerken van geïncludeerde open-labelobservatieonderzoeken naar antipsychotica voor gedragsmanagement bij volwassenen met een verstandelijke beperking

	<i>Olanzapine</i>	<i>Risperidone</i>
Studys	Handen, 2006*	Read, 2007**
No. trials (total participants)	1 Observational (16)	1 Observational (24)
N/% female	6/38	5/21
Mean age	15	27
IQ	36-79 (mean 55)	Not reported (75% with severe or profound ID)
Axis I/II disorders	100% disruptive behaviour disorders (DBD; ADHD; ODD; CD); 100% ID	33% autism, 54% epilepsy, 46% organic behaviour disorder; 100% ID
Dose	2,5-20 mg/day (mean dose 13,7 mg/day)	final dose 0,5-6 mg/day (mean final dose 2,92 mg/day)
Comparator	No comparator	No comparator
Length of treatment	8 weeks	4-103 days (mean duration of treatment: 76,4 days)
Length of follow-up	8 weeks	Mean follow-up 76,4 days

* Efficacy data not extractable

CD: conduct disorder; ID: intellectual disability; ODD: oppositional defiant disorder

Tabel 5.5 Samenvatting onderzoekskenmerken van geïncludeerde placebogecontroleerde en door alternatieve medicatie gecontroleerde onderzoeken naar antipsychotica voor gedragsmanagement bij volwassenen met een verstandelijke beperking

	<i>Risperidone</i>	<i>Risperidone or haloperidol</i>	<i>Zuclopenthixol</i>	<i>Prothipendyl</i>	<i>Pipamperone</i>	<i>Cis(z)-clopenthixol</i>
No. trials (total participants)	2 RCTs (114)	1 RCT (86)	3 RCTs (204)	1 RCT (40)	1 RCT (20)	1 RCT (100)
Study	(1) Gagliano e.a., 2005 (2) Vanden Borre e.a., 1993*	Tyret, 2008*	(1) Haessler e.a., 2007 (2) Izmeth1988 (3) Singh & Owino, 1992	McKenzie & Roswell-Harris, 1966	Vanhemert, 1975	Karsten, 1981
N/% female	(1) 30/39 (2) Not reported	33/38	(1) Not reported (2) 45/40 (3) 24/46	20/50	20/100	44/44
Mean age	(1) Not reported (18-59) (2) 31	38-43	(1) Not reported (18-50) (2) 30-32 (3) 34-38	21-26	33 (median)	25-27
IQ	(1) 35-83 (mean not reported) (2) Not reported (severe or profound ID)	Not reported (1% borderline ID; 35% mild ID; moderate ID; 16% severe/profound ID)	(1) 30-70 (mean not reported) (2) 20-80 (means 48 & 51) (3) Not reported (2% mild ID; 33% moderate ID; 65% severe ID)	19-58 (means 25 & 34)	Not reported (45% moderate ID; 50% severe ID; and 5% profound ID)	Not reported

Axis I/II disorders	(1) 100% disruptive behaviour disorder (ASPD; CD; DBD; IED; ODD); 100% ID (2) 100% ID	16% autism; 100% ID	(1) 100% ID (2) 21% psychiatric disorder; 26% epilepsy; 100% ID (3) 40% physical disorders, 29% epilepsy, 17% psychiatric disorders; 100% ID	100% ID	100% ID	100% ID
Dose	(1) 1-4mg/day (mean dose 1.45mg/day) (2) 4-12mg/day (mean final dose 8.3mg/day)	Risperidone: 1mg-dose 2mg/day haloperidol: 2.5mg-5mg/day	(1) 2-20mg/day (mean 11.4mg/day) (2) 119mg/week (intramuscular injection) (3) 10-150mg/day (modal dose 20mg/day)	80mg (1 tablet) - 320mg (4 tablets) 6-hourly	40-80mg/day	cis(z)-clonethixol: available as 5 & 25mg tablets haloperidol: available as 1 & 4mg tablets
Comparator	(1) Placebo (2) Placebo	Risperidone, haloperidol, or placebo	(1) Placebo (2) Placebo (3) Placebo	Placebo	Placebo	Haloperidol
Length of treatment	(1) 4 weeks (2) 3 weeks per intervention	12 weeks	(1) Up to 12 weeks (discontinuation period) (2) 12 weeks (3) 12 weeks	16 weeks	3 weeks per intervention	12 weeks
Length of follow-up	(1) 52 weeks (open-label continuation) (2) 8 weeks	26 weeks (optional continuation)	(1) 18 weeks (6 week open-label phase followed by discontinuation) (2) 12 weeks (3) 18 weeks (open-label continuation)	16 weeks	4 months (open-label continuation)	12 weeks

* Efficacy data not extractable
 ASPD: antisocial personality disorder; CD: conduct disorder; ID: intellectual disability; IED: intermittent explosive disorder; ODD: oppositional defiant disorder

2008; Thalayasingam e.a., 2004; Troost e.a., 2005; Tyrer, 2009; Valicenti-McDermott & Demp, 2006; Weir e.a., 1968; Zarccone e.a., 2001). De meest voorkomende redenen voor exclusie waren dat de artikelen geen gegevens over de werkzaamheid bevatten die in een meta-analyse of in een verhalende samenvatting konden worden opgenomen, of dat de deelnemers aan een comorbide psychotische stoornis leden. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

Van de drie geïncludeerde onderzoeken bij populaties mensen met ASS (zie tabel 5.3) betroffen twee een vergelijking van risperidon en placebo (Hellings e.a., 2006; McDougle e.a., 1998b) en één een vergelijking van haloperidol met placebo (Remington e.a., 2001).

Van de negen geïncludeerde RCT's in een populatie verstandelijk beperkten (zie tabel 5.5) betroffen er drie een vergelijking tussen risperidon en placebo (Gagiano e.a., 2005; Tyrer e.a., 2008; Vanden Borre e.a., 1993). In een van deze onderzoeken werd haloperidol vergeleken met placebo of risperidon (Tyrer e.a., 2008). In drie onderzoeken werd zuclopenthixol met placebo vergeleken (Haessler e.a., 2007; Izmeth e.a., 1988; Singh & Owino, 1992), in één werd prothipendyl met placebo vergeleken (McKenzie & Roswell-Harris, 1966), in nog een ander onderzoek werden de resultaten van pipamperon en placebo naast elkaar gelegd (Van Hemert, 1975), en er was een onderzoek waarbij twee antipsychotica werden vergeleken: cis(z)-clopenthixol met haloperidol (Karsten e.a., 1981).

Van de twee meegeleverde observationele onderzoeken bij een populatie verstandelijk beperkten (zie tabel 5.4) betrof het ene een open-labelonderzoek naar olanzapine (Handen & Hardan, 2006) en de ander een open-labelonderzoek naar risperidon (Read & Rendall, 2007).

*Wetenschappelijk bewijs***Risperidon versus placebo voor het gedragsmanagement**

In twee van de drie RCT's bij volwassenen met ASS werd risperidon met placebo vergeleken (zie tabel 5.6). Een meta-analyse waarin resultaten van Hellings e.a. (2006) en McDougle e.a. (1998b) werden gecombineerd, leverde statistisch significante positieve behandelingseffecten op van risperidon voor appelerend probleemgedrag (test voor het totale effect: $Z = 3,06$; $p = 0,002$).

Daarnaast onderzochten McDougle e.a. (1998b) het effect van risperidon op autistisch gedrag (zoals gemeten door de Ritvo-Freeman Real-life Rating Scale, RLRS), repetitief gedrag, het kernsymptoom van autisme (zoals gemeten door de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS) en de ernst en/of verbetering van de symptomen (gemeten met de Clinical Global Impression, CGI, de subschaal voor globale verbetering) en vond significante behandelingseffecten (test voor het totale effect respectievelijk: $Z = 1,95$; $p = 0,05$; $Z = 2,47$; $p = 0,01$; en $Z = 3,48$; $p = 0,0005$).

McDougle e.a. (1998b) rapporteerden observationele data voor bijwerkingen en vond een aantal aanwijzingen voor milde, voorbijgaande sedatie, maar concludeerden dat risperidon goed werd verdragen, zonder bewijs van extrapiramidale bijwerkingen, cardiale gebeurtenissen of epileptische aanvallen. Ook Hellings e.a. (2006) presenteerden alleen observationele data over bijwerkingen. Maar de resultaten in Hellings e.a. (2006) wijzen op bijwerkingen als toegenomen eetlust en gewichtstoename. Er was bijvoorbeeld bij 70% van de deelnemers sprake van een gewichtstoename van meer dan 3 kg; de gemiddelde gewichtstoename gedurende de 46 weken bedroeg 7,9 kg voor kinderen, 8,3 kg voor adolescenten en 6,0 kg voor volwassenen.

Samenvattend kan worden gezegd dat risperidon volgens de literatuur een bescheiden effect kan hebben op de behandeling en beheersing van appelerend probleemgedrag bij volwassenen met ASS. Er dient echter rekening te worden gehouden met de methodologische beperkingen van de onderzoeken, vooral de kleine steekproefomvang, zoals blijkt uit de matige GRADE-rating voor kwaliteit. Ook dient te worden opgemerkt dat hoewel risperidon volgens de onderzoeksresultaten bijwerkingen kan veroorzaken, in de onderzoeken alleen naar bijwerkingen op korte termijn werd gekeken en er alleen observationele data voor de bijwerkingprofielen werden gerapporteerd. Daarom is meer langetermijnonderzoek nodig. De bestaande NICE-richtlijnen voor het gebruik van antipsychotica bij schizofrenie (NICE, 2009c) leveren echter bewijzen op voor bijwerkingen die kunnen optreden bij antipsychotica en deze bewijzen kunnen worden geëxtrapoleerd naar volwassenen met ASS.

Naar aanleiding van het expertoordeel van de richtlijnwerkgroep werden gegevens van volwassenen met een verstandelijke beperking geïncludeerd om te extrapoleren naar volwassenen met ASS. In drie van de negen geïncludeerde RCT's bij een populatie verstandelijke beperkten werd risperidon vergeleken met placebo; bij een van deze onderzoeken kreeg een vergelijkingsgroep haloperidol. Data over de werkzaamheid konden slechts uit twee van deze onderzoeken worden overgenomen (zie tabel 5.7).

In beide onderzoeken waaruit gegevens over de werkzaamheid konden worden overgenomen (Gagiano e.a., 2005 en Tyrer e.a., 2008), werden de effecten van risperidon op de ernst/verbetering van de symptomen onderzocht. Uit meta-analyse bleek een trend voor een statistisch significant positief behandelingseffect van risperidon op de ernst/verbetering van de symptomen (test voor het totale effect: $Z = 1,71$; $p = 0,09$). Maar de bewijzen waren in strijd met Gagiano e.a. (2005), die een statistisch significant verschil rapporteren tussen deelnemers die risperidon en deelnemers die een placebo kregen (test voor het totale effect: $Z = 1,95$; $p = 0,05$), en met die van Tyrer e.a. (2008), die geen significant verschil tussen de twee groepen rapporteerden (test voor de algemene werking: $Z = 0,38$; $p = 0,70$). Daarbij moet worden opgemerkt dat de kwaliteit van de gegevens uit Gagiano e.a. (2005) lager werd gedegradeerd: vanwege de indirectheid van het bewijs, omdat de deelnemers niet alleen een verstandelijke beperking (geen autisme) hadden, maar ook bijkomende psychiatrische aandoeningen waaronder gedragsstoornissen, disruptieve gedragsstoornissen, periodieke explosieve stoornissen, oppositioneel opstandige gedragsstoornissen en antisociale persoonlijkheidsstoornissen. Belangrijk is dat de toevoeging van de data uit Tyrer e.a., 2008 aan de meta-analyse wellicht niet legitiem is, omdat de data scheef verdeeld zijn, en hoewel medianen en interkwartielafstand werden vermeld, werden de gemiddelde en de standaarddeviatiescores opgevraagd om te worden ingevoerd in de huidige meta-analyse. Tyrer e.a. (2008) onderzochten ook het effect van risperidon op appele- rend probleemgedrag, agressie en de kwaliteit van leven, en vonden geen bewijzen voor significante verschillen tussen deelnemers die risperidon kregen en deelnemers die een placebo kregen (test voor de totale effecten respectievelijk: $Z = 0,69$; $p = 0,49$; $Z = 0,21$; $p = 0,84$ en $Z = 1,04$; $p = 0,30$). Tyrer e.a. (2008) komen tot de conclusie dat antipsychotica niet langer beschouwd mogen worden als aanvaardbare routinebehandeling voor agressief appelle- rend probleemgedrag bij mensen met een verstandelijke beperking. Gagiano e.a. (2005) komen echter tot de conclusie dat risperidon effectief is voor het beheersen van disruptieve gedragsstoornissen bij volwassenen met een verstandelijke beperking.

Er werden geen bijwerkingen gemeld in Tyrer e.a. (2008) en Gagiano e.a. (2005) concludeerden dat risperidon goed werd verdragen. Belangrijk is dat hoewel er in Gagiano e.a. (2005) in de dubbelblinde fase bijwerkingen

werden gemeld voor groepen die risperidon en groepen die een placebo namen, uit de observationele data voor de open-labelfase een hoge incidentie bleek van slaperigheid en statistisch significante gewichtstoename, met een globale gemiddelde gewichtstoename van 3,8 kg ($p \leq 0,001$) in 48 weken.

Gegevens over de werkzaamheid konden niet worden overgenomen uit de overige geïncludeerde RCT's bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Vanden Borre e.a. (1993) geven geen scores voor gemiddelde en standaarddeviatie. De auteurs rapporteren statistisch significante ($p = 0,01$) verschillen in appelerend probleemgedrag (zoals gemeten door de Aberrant Behaviour Checklist, ABC) met een grotere verandering vanaf de baselinescore in de risperidongroep in vergelijking met de controlegroep. Het artikel meldt ook een significant verschil tussen risperidon- en placebo groepen wat betreft de nametingscores voor ernst/verbetering van de symptomen ($p < 0,01$). Deze resultaten lijken dus op werkzaamheid te wijzen. Maar de auteurs melden ook dat er meer bijwerkingen waren tijdens behandeling met risperidon, met tien keer zoveel meldingen van sedatie en zes keer zoveel meldingen van slaperigheid tijdens de behandeling.

Samenvattend geldt dat de RCT's bij volwassenen met een verstandelijke beperking inconsistente bewijzen opleveren voor de werkzaamheid en verdraagbaarheid van risperidon bij de behandeling en beheersing van appelerend probleemgedrag. De resultaten van Gagiano e.a. (2005) die werden opgenomen in de meta-analyse en de narratief beschreven resultaten van Vanden Borre e.a. (1993) bevestigen de resultaten die zijn gevonden in een populatie mensen met ASS en doen vermoeden dat risperidon een positief effect heeft op de ernst/verbetering van symptomen en appelerend probleemgedrag, maar een negatief effect op de bijwerkingen, in dit geval de toename van sedatie en de gewichtstoename die worden gerapporteerd in de autismeonderzoeken. Maar Tyrer e.a. (2008) vonden in de onderzochte resultaten geen significante verschillen tussen deelnemers die risperidon kregen en deelnemers die een placebo kregen voor appelerend probleemgedrag, agressie, ernst/verbetering van de symptomen, en kwaliteit van leven. Vanwege deze inconsistentie werd de kwaliteit van de bewijzen gedegradeerd tot 'zeer laag'.

Open-labelonderzoek naar risperidon voor gedragsmanagement

In een observationeel open-labelonderzoek zonder controlegroep werden de effecten van risperidon onderzocht bij volwassenen met een verstandelijke beperking (Read e.a., 2007; tabel 5.4). Gegevens over de werkzaamheid konden niet worden overgenomen, maar de auteurs rapporteren voor risperidon significante veranderingen ten opzichte van de baselinescores bij appelerend probleemgedrag (gemeten met de Aberrant Behaviour

Checklist, ABC), ernst van de symptomen ($p < 0,001$) en de kwaliteit van leven (voor de drie subschalen van thuissituatie, activiteiten en vaardighedenchecklist: bereik $p < 0,001$ - $p = 0,014$). De auteurs concluderen dat de risperidon werkte en goed verdragen werd voor beheersing van gewelddadig en zelfbeschadigend gedrag, en voor de verbetering van de kwaliteit van leven bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Er was echter een trend voor statistisch significante gewichtstoename ($p = 0,061$) met een gemiddelde van 1,74 kg tijdens het 12 weken durende onderzoek. Dit onderzoek ondersteunt dus tot op zekere hoogte de in het voorafgaande vermelde bevindingen van Gagiano e.a. (2005) en Vanden Borre e.a. (1993).

Tabel 5.6 Samenvatting bewijsprofiel voor risperidon versus placebo bij volwassenen met een ASS

Outcome	Challenging behaviour (irritability & aggression)	Autistic core symptom: repetitive behaviour	Autistic behaviours	Symptom severity/improvement
Study	Hellings e.a., 2006; McDougle 1998b e.a., 1998b	McDougle e.a., 1998b	McDougle e.a., 1998b	McDougle e.a., 1998b
Effect size	SMD = -0,79 (-1,29-0,28)	SMD = -0,94 (-1,68-0,19)	SMD = -0,72 (-1,45-0,01)	SMD = -1,40 (-2,18-0,61)
Quality of evidence (GRADE)	Moderate ¹	Moderate ¹	Moderate ¹	Moderate ¹
Number of studies/ participants for analysis	(K = 2; N = 66)	(K = 1; N = 31)	(K = 1; N = 31)	(K = 1; N = 31)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical	Biomedical

* [irritability: zie hoofdstuk 2, paragraaf 7]

1 Downgraded for imprecision as sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; SMD: standardised mean difference

Tabel 5.7 Samenvatting bewijsprofiel voor risperidon versus placebo bij volwassenen met een verstandelijke beperking

Outcome	Challenging behaviour	Aggression	Symptom severity/ improvement	Quality of life
Study	Tyrer e.a., 2008	Tyrer E.A., 2008	Gagiano e.a., 2005; Tyrer e.a., 2008	Tyrer e.a., 2008
Effect size	MD = -4,77 (-18,38, 8,84)	MD = 0,58 (-4,90, 6,06)	SMD = -0,30 (-0,64, 0,04)	MD = 2,88 (-2,56, 8,32)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}	Very low ^{1,2,3,4}	Low ^{1,2}
Number of studies/ participants	(K=1; N=58)	(K=1; N=58)	(K=2; N=132)	(K=1; N=58)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical	Biomedical

- 1 Data is skewed in Tyrer e.a. (2008) and medians and interquartile ranges were reported. However, means and standard deviation values were requested in order to be entered into meta-analysis and extract efficacy data. However, because data is skewed this analysis is flawed
- 2 Downgraded for indirectness as extrapolating from adults with intellectual disability
- 3 Downgraded for indirectness as in Gagiano e.a. (2005) adults with intellectual disability also had coexisting psychiatric conditions including conduct disorder, disruptive behaviour disorder, intermittent explosive disorder, oppositional defiant disorder, and antisocial personality disorder
- 4 Downgraded for inconsistency as Gagiano e.a. (2005) found significant differences whereas Tyrer e.a. (2008) did not

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; SMD: standardised mean difference

Haloperidol versus placebo voor gedragsmanagement

Een van de drie geïncludeerde RCT's voor volwassenen met ASS betrof een vergelijking van haloperidol met placebo (zie tabel 5.8). Remington e.a. (2001) deden een onderzoek met drie armen waarin haloperidol werd vergeleken met clomipramine en placebo. De gegevens over clomipramine worden niet hier gepresenteerd, maar in het deel over antidepressiva (zie paragraaf 9, tabel 5.15). Remington e.a. (2001) ontdekten geen significant behandelingseffect van haloperidol in vergelijking met placebo bij autistisch gedrag (test voor het totale effect: $Z = 1,18$; $p = 0,24$) of algemene bijwerkingen (test voor het totale effect: $Z = 1,66$; $p = 0,10$). Er werden weliswaar geen statistisch significante verschillen waargenomen op de schalen voor bijwerkingen, maar er was een opmerkelijk verloop

tijdens het onderzoek, met 21% uitval gedurende de haloperidolgroep ten gevolge van bijwerkingen (N = 5 vermoeidheid, N = 1 dystonie; en N = 1 depressie), vergeleken met 3% uitval in de placebogroep als gevolg van bijwerkingen (in dit geval neusbloedingen).

Tabel 5.8 Samenvatting bewijsprofiel voor haloperidol versus placebo bij volwassenen met ASS

Outcome	Autistic behaviours	Side effects (global)
Study	Remington e.a., 2001	Remington e.a., 2001
Effect size	MD = -2,70 (-7,19, 1,79)	MD = 1,50 (-0,28, 3,28)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}	Very low ^{1,2,3}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 33)	(K = 1; N = 33)
Forest plot	Biomedical	Biomedical

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

- 1 Downgraded for risk of bias as high risk of attrition bias due to higher dropout as a consequence of side effects in the haloperidol group
- 2 Downgraded for indirectness as this was an adolescent sample with autism
- 3 Downgraded for imprecision as sample size is small

In een van de geïncludeerde RCT's werden de behandelingseffecten van haloperidol bij een volwassen populatie met een verstandelijke beperking onderzocht door een vergelijking van haloperidol met risperidon en placebo (Tyrer e.a., 2008, zie het voorafgaande). De resultaten van de vergelijking van haloperidol met placebo zijn weergegeven in tabel 5.9. Tyrer (2008) vond geen bewijs voor significante behandelingseffecten van haloperidol voor appelerend probleemgedrag of de kwaliteit van leven (test voor het totale effect respectievelijk: $Z = 0,56$; $p = 0,57$; $Z = 0,67$; $p = 0,51$). Er was wel een trend voor een statistisch significant verschil tussen deelnemers die haloperidol en deelnemers die een placebo kregen tegen agressie (test voor het totale effect: $Z = 1,83$; $p = 0,07$), en een statistisch significant groepsverschil voor ernst/verbetering van de symptomen (test voor het totale effect: $Z = 2,50$; $p = 0,01$) waarbij deelnemers die haloperidol kregen, hoger scoorden. Daarnaast werden er consistente resultaten gevonden bij vergelijking van haloperidol met risperidon, met een trend voor een positief behandelingseffect van haloperidol voor agressie (test voor het totale effect: $Z = 1,90$; $p = 0,06$) en een statistisch significant verschil tussen de twee antipsychotica voor ernst/verbetering van de symptomen (test voor de totale effecten: $Z = 2,08$; $p = 0,04$), met hogere scores voor deelnemers die haloperidol kregen vergeleken bij deelnemers die risperidon kregen.

Samenvattend geldt dat Tyrer e.a. (2008) met haloperidol (in vergelijking met placebo of risperidon) positieve behandelingseffecten vonden wat betreft agressie en ernst/verbetering van de symptomen. Wel dient te worden opgemerkt dat deze analyse onzeker is omdat de data scheef verdeeld waren. De medianen en interkwartielafstanden die in het oorspronkelijke onderzoeksrapport werden vermeld, vertegenwoordigen de te verwachten effecten van de proef wellicht beter. De kwaliteit van dit bewijsmateriaal werd ook gedegradeerd vanwege de indirectheid van het bewijs.

Tabel 5.9 Samenvatting bewijsprofiel voor haloperidol versus placebo bij volwassenen met een verstandelijke beperking

Outcome	Challenging behaviour	Aggression	Symptom severity/ improvement	Quality of life
Study	Tyrer e.a., 2008	Tyrer e.a., 2008	Tyrer e.a., 2008	Tyrer e.a., 2008
Effect size	MD = -4,30 (-19,30, 10,70)	MD = -4,12 (-8,53, 0,29)	MD = -0,88 (-1,57, -0,19)	MD = -1,87 (-7,38, 3,64)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}
Number of studies/ participants	(K = 1; N = 57)	(K = 1; N = 57)	(K = 1; N = 57)	(K = 1; N = 57)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical	Biomedical

- 1 Data is skewed in Tyrer e.a. (2008) and medians and interquartile ranges were reported. However, means and standard deviation values were requested in order to be entered into meta-analysis and extract efficacy data. However, because data is skewed this analysis is flawed
 - 2 Downgraded for indirectness as extrapolating from adults with intellectual disability
- GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Zuclopendixol versus placebo voor gedragsmanagement

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken bij volwassenen met ASS waarin gebruik van zuclopendixol met dat van placebo werd vergeleken. Op basis van het expertoordeel van de richtlijnwerkgroep werden gegevens geïncludeerd van een volwassen populatie met een verstandelijke beperking. Van de negen geïncludeerde RCT's waarin antipsychotica voor gedragsmanagement bij volwassenen met een verstandelijke beperking werden onderzocht, betroffen drie vergelijkingen van zuclopendixol met placebo (zie tabel 5.10). Haessler e.a. (2007) vergeleken deelnemers die na een zes weken durende open-labelonderzoek stopten met zuclopendixol en overstapten op placebo met deelnemers

die behandeling met zuclopenthixol nog 12 weken voortzetten in een dubbelblinde fase. Er werden dichotome uitkomstmaten gemeld, met een afkappunt bij een verslechtering van ten minste drie punten op de Modified Overt Aggression Scale bij twee vervolfbezoeken. Deelnemers met een verslechtering van ten minste drie punten werden aangemerkt als non-responders en deelnemers zonder verslechtering als responders. Er werd een significant verschil waargenomen tussen zuclopenthixol en placebo (test voor het totale effect: $Z = 1,96$; $p = 0,05$) en de risicoratio gaf aan dat deelnemers die zuclopenthixol kregen, meer dan zeven keer zo vaak op deze behandeling tegen agressief, appelerend probleemgedrag reageerden dan deelnemers die een placebo kregen. De auteurs concluderen dat het stopzetten van zuclopenthixol bij volwassenen met een verstandelijke beperking leidt tot een toename van agressief gedrag.

Ook Singh en Owino (1992) onderzochten de gevolgen van het staken van de behandeling met zuclopenthixol (na een zes weken durende open-labelfase) bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Dichotome gegevens werden overgenomen voor 'ernst van de gedragsstoornis', zoals gemeten door de Clinical Global Assessment, die is afgeleid van de schaal voor Clinical Global Impressions (CGI). Deelnemers die minder beheersbaarheidsproblemen veroorzaakten, werden als responders aangemerkt, en de groep deelnemers die ongewijzigd reageerde of meer problemen veroorzaakte, werd ingedeeld als non-responders. De risicoratio gaf aan dat volwassenen met een verstandelijke beperking die zuclopenthixol bleven nemen, bijna vier keer meer kans hadden om te reageren op behandeling ter vermindering van de ernst van de gedragsstoornis dan deelnemers die stopten en overstapten op placebo. Maar deze behandelingseffecten waren niet statistisch significant (test voor het totale effect: $Z = 1,31$; $p = 0,19$). Ten slotte onderzochten Izmeth e.a. (1988) de effecten van stopzetting van injecties zuclopenthixoldecanoaat na een vier weken durend open-labelonderzoek. De gegevens voor een eindvergelijking tussen groepen konden niet worden overgenomen. Maar in gegevens die werden overgenomen voor het analyseren van de verandering vanaf baselinescores voor de ernst van de symptomen (van gedragsstoornissen), werden bewijzen gevonden voor een significant behandelingseffect (test voor het totale effect: $Z = 3,04$; $p = 0,002$). Hierbij was in week 12 (nameting) sprake van een significant grotere afname van de ernst van de ziekte bij de groep die zuclopenthixoldecanoaat kreeg vergeleken bij de placebogroep. Ook werden statistisch significante verschillen waargenomen in nameting ten opzichte van baselinescores voor prikkelbaarheid (gemeten door de Nurse's Observation Scale for In-patient Evaluation) (test voor het totale effect: $Z = 2,60$; $p = 0,009$) en was er bij patiënten die behandeling met zuclopenthixoldecanoaat voortzetten, een grotere klinische verbetering merkbaar dan bij deelnemers die stopten en overstapten op placebo.

Tabel 5.10 Samenvatting bewijsprofiel voor zuclopenthixol versus placebo bij volwassenen met een verstandelijke beperking

Outcome	Challenging behaviour: aggression (endpoint data)	Challenging behaviour: irritability (change from baseline)	Symptom severity/ improvement (endpoint comparison)	Symptom severity/ improvement (change from baseline)
Study	Haessler e.a., 2007	Izmeth, 1988	Singh & Owino, 1992	Izmeth, 1988
Effect size	RR = 7,37 (1,00, 54,39)	MD = -2,20 (-3,86-0,54)	RR = 3,96 (0,50, 31,09)	MD = 0,70 (0,25, 1,15)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}	Very low ^{1,3,4}	Very low ^{1,2,3,4}	Very low ^{1,3,4}
Number of studies/ participants	(K = 1; N = 39)	(K = 1; N = 85)	(K = 1; N = 43)	(K = 1; N = 85)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical	Biomedical

* [irritability: zie hoofdstuk 2, paragraaf 7]

- 1 Downgraded for indirectness as extrapolating from adults with intellectual disability
- 2 Downgraded for imprecision as sample size is small
- 3 Downgraded for risk of bias as high risk of attrition bias because of greater dropout rate in placebo group
- 4 Downgraded for indirectness as the study is very old

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference; RR: risk ratio [relatieve risico]

Prothipendyl versus placebo voor gedragsmanagement

In geen van de RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken werd prothipendyl met placebo vergeleken bij volwassenen met ASS. Zoals in het voorafgaande beschreven, werden geëxtrapoleerde gegevens bekeken van een volwassen populatie met een verstandelijke beperking. Van de negen geïncludeerde RCT's naar antipsychotica voor gedragsmanagement bij volwassenen met een verstandelijke beperking, betrof er één een vergelijking van prothipendyl met placebo (zie tabel 5.11). Dichotome uitkomstgegevens werden overgenomen uit McKenzie en Roswell-Harris (1966) voor klinische evaluatie van de ernst/verbetering van de symptomen, en de deelnemers werden ingedeeld in responderscategorieën die een lichte verbetering, een goede verbetering, een zeer goede verbetering of een uitstekende verbetering vertoonden. Deelnemers die geen verandering of verslechtering lieten zien, werden ingedeeld in de categorie non-responders.

Er werd een belangrijk behandelingseffect waargenomen (test voor het totale effect: $Z = 1,97$; $p = 0,05$); de risicoratio gaf aan dat bij deelnemers die prothipendyl kregen, de kans dat ze op de behandeling van gedragsstoornissen reageerden meer dan anderhalf keer zo groot was als bij deelnemers die een placebo kregen. Toch dient men rekening te houden met de bescheiden omvang van dit effect en de zeer lage kwaliteit van deze bewijzen, doordat ze indirect zijn, er verschillen in IQ tussen de groepen bestonden, de onderzoeken oud waren en de steekproef klein was. Ook moet worden opgemerkt dat prothipendyl in Groot-Brittannië en Nederland voor geen enkele toepassing geregistreerd is. (Prothipendyl wordt ook in het Nederlandse Farmacotherapeutisch Kompas niet vermeld. In België is een fenothiazinepreparaat beschikbaar, bekend onder de merknaam Dominal.)

Tabel 5.11 Samenvatting bewijsprofiel voor prothipendyl versus placebo bij volwassenen met een verstandelijke beperking

Outcome	Symptom severity/improvement
Study	McKenzie & Roswell-Harris, 1966
Effect size	RR = 1,69 (1,00, 2,85)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3,4}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 39)
Forest plot	Biomedical

- 1 Downgraded for risk of bias as high risk of selection bias due to pre-trial group differences in IQ
- 2 Downgraded for indirectness as extrapolating from adults with intellectual disability
- 3 Downgraded for indirectness as the study is very old
- 4 Downgraded for imprecision as the sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RR: risk ratio [relatieve risico]

Pipamperon versus placebo voor gedragsmanagement

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken die pipamperon met placebo vergeleken bij volwassenen met ASS. Zoals in het voorafgaande beschreven, werden geëxtrapoleerde data bekeken van een volwassen populatie met een verstandelijke beperking. Van de negen geïncludeerde RCT's naar antipsychotica voor gedragsmanagement bij volwassenen met een verstandelijke beperking betrof er één een vergelijking van pipamperon met placebo (Vanhemert, 1975). De gegevens die in Vanhemert (1975) werden gerapporteerd, konden niet worden opgenomen in een meta-analyse omdat er noch continue (gemiddelde en standaard-

deviatiewaarden) noch dichotome gegevens werden gepresenteerd. Hierdoor was het niet mogelijk om gegevens over de werkzaamheid over te nemen. De auteurs melden echter dat deelnemers die pipamperon kregen, op zes van de tien items voor appelerend probleemgedrag op de checklist (woedeaanvallen, feitelijke agressiviteit, zenuwachtigheid, impulsiviteit, slaapstoornissen en beheersbaarheid) beter reageerden dan deelnemers die werden behandeld met placebo ($p < 0,05$; bereik van $p = 0,004$ tot $p = 0,041$). Maar zonder gegevens over de werkzaamheid is het moeilijk deze bevindingen te kwantificeren. Bovendien zijn de conclusies die uit deze gegevens kunnen worden getrokken, ernstig beperkt doordat de bewijzen indirect zijn, er verschillen in IQ waren tussen de groepen, de onderzoeken oud waren en de steekproef klein was.

Cis (z)-clopenthixol versus haloperidol voor gedragsmanagement

In de laatste geïncludeerde RCT over antipsychotica in een geëxtrapoleerde populatie volwassenen met een verstandelijke beperking werden twee actieve antipsychotische geneesmiddelen vergeleken: cis (z)-clopenthixol en haloperidol (zie tabel 5.12). Dichotome gegevens werden overgenomen (zoals gemeld); deelnemers met verbeterde symptomen werden ingedeeld als responders, en deelnemers met onveranderde of verslechterde symptomen als non-responders.

Karsten (1981) vond een statistisch significant verschil voor de ernst/verbetering van de symptomen (test voor het totale effect: $Z = 3,25$; $p = 0,001$), met een risicoratio die aangeeft dat de kans dat met cis (z)-clopenthixol behandelde deelnemers op de behandeling reageerden, drie keer zo groot was als bij deelnemers die haloperidol kregen. Dichotome data werden ook berekend op basis van de gerapporteerde gegevens in Karsten (1981) voor de klinische globale indruk van de bijwerkingen. Geen enkele bijwerking werd aangemerkt als *event* en alle categorieën bijwerkingen (bijwerkingen die het functioneren een klein beetje beïnvloeden, bijwerkingen die het functioneren matig beïnvloeden en bijwerkingen die het functioneren duidelijk beïnvloeden) werden opgeteld tot een totaalscore *no event*. Marginale, statistisch niet significante verschillen werden waargenomen voor bijwerkingen (test voor het totale effect: $Z = 1,36$; $p = 0,17$), met een risicoratio die aangeeft dat deelnemers die cis (z)-clopenthixol kregen, 15% meer kans op bijwerkingen hadden dan deelnemers die haloperidol kregen.

Samenvattend kan men zeggen dat van de twee antipsychoticabehandelingen cis (z)-clopenthixol waarschijnlijk beter is dan haloperidol wat betreft het verminderen van de ernst van de symptomen. Belangrijk is dat de bewijzen voor deze gegevens, net als voor veel van de antipsychotische literatuur, van lage kwaliteit worden geacht en zijn gedegradeerd, omdat het onderzoek indirect en oud was.

Tabel 5.12 Samenvatting bewijsprofiel voor cis (z)-clopenthixol versus haloperidol bij volwassenen met een verstandelijke beperking

Outcome	Symptom severity/ improvement	Side effects
Study	Karsten, 1981	Karsten, 1981
Effect size	RR = 3,43 (1,63, 7,21)	RR = 0,85 (0,66, 1,08)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 98)	(K = 1; N = 98)
Forest plot	Biomedical	Biomedical

1 Downgraded for indirectness as extrapolating from adults with intellectual disability

2 Downgraded for indirectness as the study is very old

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RR: risk ratio [relatieve risico]

Open-labelonderzoek naar olanzapine voor gedragsmanagement

Tot slot was er een observationeel open-labelonderzoek zonder controlegroep naar de werking van olanzapine bij adolescenten met een verstandelijke beperking (Handen e.a., 2006). Gegevens over de werkzaamheid konden niet worden geëxtraheerd. Maar de auteurs rapporteren statistisch significante veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor prikkelbaarheid en hyperactiviteit, en voor de ernst/verbetering van de symptomen ($p \leq 0,002$). De auteurs concluderen dat olanzapine nuttig kan zijn bij de behandeling van storend gedrag bij jongeren met een verstandelijke beperking. Maar ze vermelden ook dat de bijwerkingen, vooral gewichtstoename, problematisch zijn, met een gemiddelde gewichtstoename van 5,8 kg tijdens het 8 weken durende onderzoek, terwijl 67% van de deelnemers $\geq 4,5$ kg zwaarder werd. Dit onderzoek wijst dus op positieve behandelingseffecten voor appelerend probleemgedrag, maar met een ernstige bijwerking wat betreft gewichtstoename.

8.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs

De meeste onderzoeken naar antipsychotica voor gedragsmanagement van volwassenen met ASS vergeleken risperidon met placebo. Er is beperkt bewijs voor een bescheiden behandelingseffect van risperidon voor prikkelbaarheid en agressie. Daarnaast is er enig bewijs dat behandeling met risperidon een gunstige invloed kan hebben op autistisch gedrag, repetitief gedrag als kernsymptoom voor autisme en de globale ernst van de symptomen. Maar de gegevens van de placebogecontroleerde onderzoeken en observationele onderzoeken naar het gebruik van risperidon door volwassenen met een verstandelijke beperking zijn inconsistent. Bovendien rapporteren de meeste onderzoeken bij populaties met ASS of een verstandelijke beperking gegevens die wijzen op bijwerkingen van risperidon, in het bijzonder sedatie en gewichtstoename (merk op dat dit overeenkomt met de bewijzen voor nadelige effecten van deze middelen bij schizofrenie). Ook belangrijk is dat deze onderzoeken binnen korte perioden werden uitgevoerd en er heel weinig bekend is over de langetermijneffecten van antipsychoticagebruik bij volwassenen met ASS.

De gegevens over haloperidol waren beperkt en inconsistent. Er waren geen bewijzen voor significante behandelingseffecten bij volwassenen met ASS. Voor clopenthixol is er beperkt bewijs (lage kwaliteit bij gradering) voor een gunstig effect op het management van appelerend probleemgedrag bij volwassenen met een verstandelijke beperking. De bewijzen voor olanzapine bij gedragsmanagement zijn zeer beperkt (zeer lage kwaliteit bij gradering) met slechts één open-labelonderzoek.

8.5 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van antipsychotica, maar deze werden niet gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

8.6 Overige overwegingen

- Antipsychotica worden zowel in de beschikbare onderzoeken als in de praktijk bij mensen met een ASS doorgaans in lagere dosering toegediend dan bij mensen met schizofrenie of andere psychosen (in het geval van risperidon meestal niet meer dan 2 mg). Naar verwachting zou dit minder bijwerkingen kunnen geven, maar een grotere gevoeligheid voor bijwerkingen in deze groep is op grond van de beschikbare literatuur niet uit te sluiten.

- In de praktijk blijkt dat antipsychotica vooral goed werken bij de subgroep mensen met een ASS die last hebben van een overmatige prikkelbaarheid. Bij sommige volwassenen met een ASS die risperidon gebruiken, vindt gewichtstoename plaats. Het verschilt erg per persoon of dit voorkomt en in welke mate. Het is aangetoond dat gebruik van risperidon of andere atypische antipsychotica kan leiden tot het metabool syndroom. Het metabool syndroom is een combinatie van ten minste drie van de volgende vijf somatische afwijkingen:
 - verhoogde glucosewaarde;
 - verhoogde triglyceridewaarde;
 - verlaagde concentratie high-densitylipoproteïne- (HDL-) cholesterol;
 - toegenomen intra-abdominaal vetweefsel;
 - hypertensie.
- Wanneer gewichtstoename bij gebruik van risperidon optreedt, zou op grond van de evidence over de bijwerkingen van atypische antipsychotica bij schizofrenie verwezen kunnen worden naar alternatieve antipsychotische medicatie. Aripiprazol blijkt het gunstigste bijwerkingenprofiel te hebben (Cahn e.a., 2008).

8.7 Aanbevelingen

- De werkgroep beveelt risperidon in lage dosering aan ter vermindering van prikkelbaarheid en gedragsproblematiek bij patiënten bij wie sprake is van een ASS en een verstandelijke beperking.
- Onduidelijk is nog in hoeverre de effecten van risperidon gegeneraliseerd kunnen worden naar patiënten met ASS zonder verstandelijke beperking. Op basis van praktijkervaringen ziet de werkgroep ook in deze normaal begaafde groep een indicatie voor het gebruik van risperidon in lage dosering: om overmatige prikkelbaarheid te verminderen.
- De werkgroep ziet geen plaats voor risperidon in de behandeling van de kernsymptomen van een ASS, met uitzondering van ernstig stereotiep repetitief gedrag: indien dat niet te doorbreken is met andere interventies, is gebruik van risperidon te overwegen.
- Er is thans nog te weinig evidence beschikbaar om krachtige aanbevelingen te kunnen doen over het gebruik van andere antipsychotica dan risperidon ter vermindering van prikkelbaarheid en gedragsproblematiek bij mensen met een ASS.
- De werkgroep beveelt aan om het gebruik van risperidon bij volwassenen met een ASS gepaard te laten gaan met een beleid ter herkenning en preventie van het metabool syndroom. De Werkgroep Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik heeft hiervoor een schema voor systematische monitoring opgesteld (Cahn e.a., 2008).

- Als er bij gebruik van risperidon sprake is van een sterke gewichtstoename of andere kenmerken van het metabool syndroom en een medicamenteuze interventie klinisch noodzakelijk geacht wordt, dan kan op grond van een gunstiger bijwerkingenprofiel uitgeweken worden naar aripiprazol (zie de *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie*).
- Omdat er weinig bekend is over de meerwaarde van dosisverhoging en er sprake kan zijn van grote individuele farmacokinetische verschillen bij volwassenen met een ASS, dienen zowel de effecten als de bijwerkingen van risperidon en aripiprazol systematisch geëvalueerd te worden. Na iedere wijziging van de dosering dient dit herhaald te worden.
- De ASS vormt bij een comorbide psychotische stoornis geen contra-indicatie voor gebruik van antipsychotica.

8.8 Onderzoeksaanbeveling

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- de effecten op korte en lange termijn van risperidon en andere antipsychotica bij volwassenen met een ASS wat betreft kernsymptomen, geassocieerde symptomen, comorbiditeit en bijwerkingen.

9 Antidepressiva

Antidepressiva, in bijzonder de SSRI's, zijn de meest gebruikte psychofarmaca bij mensen met een ASS. Een Amerikaans onderzoek rapporteert dat bij 21,4% van de individuen met een ASS antidepressiva worden voorgeschreven (Aman, 2005). SSRI's hebben hierbij het grootste marktaandeel (Wink, 2010). Mede door in de literatuur aangehaalde onderzoeken worden in de praktijk antidepressiva onder andere aangewend bij de symptomatische behandeling van 'autistiforme symptomen', ritualistisch en stereotiep gedrag, stemmingsproblemen, angst- en dwangklachten, agressie, automutilatie en prikkelbaarheid (Aman, 1999; Moore, 2004; Kolevzon, 2006; Posey 2006). Er bestaat weinig systematisch onderzoek waarin interventies voor stemmingsstoornissen bij volwassenen met een ASS geëvalueerd worden.

Buiten het domein van de ASS worden antidepressiva voorgeschreven voor een scala aan indicaties, waaronder depressieve stoornissen, angststoornissen, dwangstoornissen, insomnie, pijnsyndromen, en enuresis nocturna (Kirsch, 2008). Momenteel zijn er geen antidepressiva geregistreerd voor de behandeling van een ASS. Een interessant gegeven is dat de sociale beperkingen inherent aan angst-, dwang-, en depressieve stoornissen vaak verbeteren onder invloed van een antidepressiva.

Antidepressiva kunnen worden onderverdeeld op basis van hun voorname werkingmechanisme. SSRI's zijn de meest gebruikte antidepressiva bij mensen met een ASS (Antochi, 2003). SSRI's inhiberen de heropname van serotonine ter hoogte van het presynaptisch neuron, waardoor de concentratie van serotonine in de synaptische spleet toeneemt. Vergelijken met TCA's hebben SSRI's minder anticholinerge bijwerkingen en de kans op orthostatische hypotensie en sedatie is gering. Verder zijn ze minder cardiotoxisch en in geval van een overdosis veiliger dan tricyclische antidepressiva (TCA's). De meest problematische bijwerkingen zijn nausea, hoofdpijn, diarree en seksuele stoornissen. Omdat bepaalde SSRI's invloed hebben op cytochromale enzymen die verantwoordelijk zijn voor de metabolisering van andere (psycho)farmaca, moet de clinicus rekening houden met potentiële farmacokinetische interacties.

Serotonine medieert een aantal psychologische processen die ook bij autismespectrumstoornissen kunnen afwijken, waaronder stemming, sociale interactie, slaap, obsessief-compulsief gedrag en agressie (Saxena, 1995). Onderzoek suggereert dat inhibitie van de serotonineheropname (het werkingmechanisme van SSRI's) kan resulteren in een verbetering van de ASS-symptomen (Williams, 2010). De clustering van depressieve symptomen in bepaalde families belast met autismespectrumstoornissen suggereert een mogelijke genetische overlap (Bailey, 1995; Daniels, 2008; Ghaziuddin & Greden, 1998; Sullivan, 2000). Er zijn echter ook bevindingen die erop wijzen dat de genetische oorsprongen voor deze stoornissen onafhankelijk zijn (Constantino, 2003; Hallett, 2009). Een rationale voor het hoge gebruik van SSRI's wordt eveneens verklaard door afwijkingen in het serotonerge systeem die gevonden zijn bij mensen met een ASS (Cook & Leventhal, 1996).

Bij kinderen wijst een aantal gerepliceerde onderzoeken op een verhoogde concentratie van serotonine in de bloedplaatjes van een subgroep; bij volwassen patiënten zijn er alleen indirecte bewijzen voor verminderde centrale serotonineconcentratie (Croonenberghs, 2007). Bij kinderen en jeugdigen ziet men regelmatig een gunstig effect van SSRI's op bepaalde ASS-aspecten zoals repetitief gedrag (De Long, 2002), die echter vaak gepaard gaan met onverdraaglijke bijwerkingen, zoals gedragsactivatie. Bij voornamelijk dwangmatigheid en/of angst en depressie worden volgens de richtlijn diagnostiek en behandeling bij kinderen en jeugdigen met een ASS SSRI's aanbevolen (Scholthorst e.a., 2009, hoofdstuk 9).

De prevalentie van depressie bij individuen met een ASS varieert tussen 1,4% (Simonoff, 2008) en 38% (Lainhart & Folstein, 1994). Reden voor deze inconsistentie moet gezocht worden in de fenotypische overlap tussen beide condities: enerzijds kunnen autistiforme symptomen een depressie maskeren, anderzijds kunnen depressieve symptomen bij iemand met een ASS zich atypisch manifesteren (Magnuson & Constantino, 2011),

bijvoorbeeld als gedragsprobleem of agressie. Onderzoek wijst uit dat er bij de 'hoger functionerende' of sociaal beter aangepaste individuen met een ASS een hoger risico bestaat op het ontwikkelen van een depressie (Ghaziuddin, 2002; Simonoff, 2008; Hofvander, 2009). Zo vonden Vickerstaff e.a. (2007) dat superieure cognitieve eigenschappen en ziekte-inzicht geassocieerd zijn met besef van sociaal onvermogen en daaruit volgend hogere frequentie van depressie bij kinderen met een ASS. Sterling e.a. (2008) vonden dat een depressie bij volwassenen met een ASS geassocieerd is met een hogere cognitieve capaciteit, minder sociaal disfunctioneren, en hogere leeftijd.

9.1 Wetenschappelijk onderbouwing

Selectie van onderzoeken

In een eerste brede search werden 1.262 bronnen gevonden die betrekking hadden op algemene biomedische interventies. Daarvan werden er 622 uitgesloten op basis van titel en abstract en waren er 640 mogelijk relevant voor biomedische interventies. Op basis van abstract en titel waren 113 van de 640 bronnen over biomedische interventies mogelijk relevant voor antidepressiva. Van deze 113 bronnen werden er 24 onmiddellijk uitgesloten vanwege doublures of vanwege het feit dat de doelgroep buiten de reikwijdte van de richtlijn viel. Er zijn 89 bronnen beoordeeld op basis van de volledige tekst. Van die 89 potentieel relevante onderzoeken werden er 82 geëxcludeerd en er bleven 6 relevante bronnen over. De meest voorkomende redenen voor exclusie waren: minder dan 10 deelnemers per behandelarm, overzichtsartikelen, of de interventie of het onderwerp viel buiten de reikwijdte van de richtlijn. In deze laatste categorie gingen sommige onderzoeken over de werkzaamheid van fenfluramine. De werkgroep besloot om fenfluramine uit te sluiten omdat het geen antidepressivum is (het werd als eetlustremmer toegepast) en op basis van het veiligheidsprofiel, waaruit bleek dat fenfluramine mogelijk bijdraagt aan de ontwikkeling van cardiale ziekte van de hartkleppen. Bovendien is fenfluramine op de Amerikaanse markt niet meer beschikbaar en is het geen geregistreerd geneesmiddel in Nederland en Groot-Brittannië.

De 6 geïncludeerde onderzoeken bevatten 2 RCT's (Remington, 2001; McDougle e.a., 1996), 2 observationele onderzoeken (McDougle e.a., 1998a; Cook, 1992) en 3 systematische reviews (Dinca, 2005; Williams, 2010; Sohanpal, 2007). Aangezien er slechts primaire gegevens worden gebruikt voor deze richtlijn, zullen de 3 systematische reviews niet beoordeeld worden in dit hoofdstuk. Ze werden echter wel gecontroleerd op potentieel relevante primaire gegevens. Er werden twee RCT's (N = 66) gevonden die de effecten van antidepressiva op mensen met autisme onderzochten.

Een van deze onderzoeken includeerde een steekproef van adolescenten. In overeenstemming met de regels voor extrapolatie besloot de richtlijnwerkgroep om dit onderzoek toch mee te nemen, omdat de gemiddelde leeftijd 16 jaar was. Daarnaast werden 2 open-label- observationele onderzoeken zonder controlegroep (N = 65) geïncludeerd. Een van deze onderzoeken, waarvan de richtlijnwerkgroep heeft besloten om deze op te nemen in de review, includeerde ook een adolescentensteekproef met een gemiddelde leeftijd van 16 jaar.

Al deze onderzoeken werden gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften tussen 1992 en 2001. Daarnaast werden 8 onderzoeken geëxcludeerd uit de analyse, voornamelijk vanwege het feit dat de gemiddelde leeftijd lager was dan 15 jaar. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

Een van de twee RCT's (zie tabel 5.13) vergeleek clomipramine met placebo (Remington, 2001), de andere vergeleek fluvoxamine met placebo (McDougle e.a., 1996). Een van de twee observationele voor-en-na onderzoeken (zie tabel 5.14) onderzocht de effecten van fluoxetine zonder een controlegroep (Cook, 1992), het andere onderzocht de effecten van sertraline zonder controlegroep (McDougle e.a., 1998a).

Tabel 5.13 Antidepressiva (clomipramine en fluvoxamine) in adolescenten en volwassenen met autisme

	<i>Clomipramin</i>	<i>Fluvoxamin</i>
Study	Remington, 2001	McDougle e.a., 1996
No. trials (total participants)	1 (36)	1 (30)
N/% female	6/17	3/10
Mean age	16 years	30 years
IQ	Not reported	25 to 115 (mean 79,9)
Axis I/II disorders	100% autism	100% autism (autistic disorder); 3% Fragile X syndrome
Dose	Final dose 100 to 150 mg per day (mean 123 mg per day)	200 to 300 mg per day (mean dose 276,7 mg per day)
Comparator	Placebo	Placebo
Length of treatment	6 weeks per intervention	12 weeks
Length of follow-up	21 weeks	12 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde placebogecontroleerde onderzoeken naar antidepressiva in adolescenten en volwassenen met autisme

Tabel 5.14 Antidepressiva (fluoxetine en sertraline) in adolescenten en volwassenen met autisme

	<i>Fluoxetin</i>	<i>Sertralin</i>
No. trials (total participants)	1 (23)	1 (42)
Study IDs	Cook, 1992*	McDougle e.a., 1998b*
N/% female	5/22	15/36
Mean age	16 years	26 years
IQ	Not reported but with learning 25 to 114 (mean 60,5) disabilities	
Axis I/II disorders	100% autism (autistic disorder); 100% autism (52% autistic disorder; 14% Asperger's disorder; 33% PDD-NOS); 67% learning disabilities; 96% learning disabilities; 13% OCD; 26% impulse control disorder no other symptoms	

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde observationele open-labelonderzoeken naar antidepressiva in adolescenten en volwassenen met autisme

Wetenschappelijk bewijs

Clomipramine versus placebo voor autistische gedragingen

Van de twee RCT's die antidepressiva in adolescenten en volwassenen met autisme onderzochten, betrof het in één onderzoek een vergelijking tussen clomipramine en placebo (zie tabel 5.15). Remington (2001) vond geen bewijs voor een statistisch significant behandel-effect van clomipramine op autistisch gedrag zoals gemeten met de CARS (test voor overall affect: $Z = 0,57$; $p = 0,57$). Deze trial vond geen statistisch significant verschil in globale bijwerkingen, gemeten met de Dosage Treatment Emergent Symptom Scale (DOTS), tussen participanten die clomipramine ontvingen en participanten die placebo ontvingen (test voor overall effect: $Z = 1,43$; $p = 0,15$).

Het uitvalpercentage in dit onderzoek maant echter tot voorzichtigheid vanwege bijwerkingen die geassocieerd waren met clomipramine. Van de clomipraminegroep viel 34% bijvoorbeeld uit vanwege bijwerkingen zoals vermoeidheid, lethargie, tremoren, tachycardie, slapeloosheid, zweten, misselijkheid, overgeven of verminderde eetlust. Van de placebogroep viel maar 3% uit vanwege bijwerkingen, in dit geval neusbloedingen. Samen-vattend levert de enige trial over clomipramine geen bewijs op voor voordelige effecten op autistische kenmerken en is het hoge uitvalpercentage aanleiding voor bezorgdheid over de veiligheid.

Tabel 5.15 Samenvatting bewijsprofiel voor clomipramine versus placebo bij adolescenten met autisme

<i>Outcome</i>	<i>Autistic behaviours</i>	<i>Global side effects</i>
Study	Remington, 2001	Remington, 2001
Effect size	MD = -1,60 (-7,07, 3,87)	MD = 1,20 [-0,45, 2,85]
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}	Very low ^{1,2,3}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 32)	(K = 1; N = 32)
Forest plot	Zie bijlage 13 (www.ggzrichtlijnen.nl)	Zie bijlage 13 (www.ggzrichtlijnen.nl)

- 1 Downgraded for risk of attrition bias due to high drop out in the clomipramine group
- 2 Downgraded for indirectness because the sample includes children and adolescents with autism and mean age is 16 years
- 3 Downgraded for imprecision because the sample size is small

Fluvoxamine voor autistische gedragingen

De andere geïncludeerde RCT over antidepressiva bij volwassenen en adolescenten met autisme vergeleek fluvoxamine met placebo (zie tabel 5.16). McDougle e.a. (1996) vonden geen bewijs voor statistisch significante behandel-effecten op de kernsymptomen van autisme; repetitief gedrag (test voor overall effect: $Z = 2,81$; $p = 0,005$), autistische kenmerken (test voor overall effect: $Z = 2,15$; $p = 0,03$); afname van agressie en maladaptief gedrag (test voor overall effect respectievelijk: $Z = 2,40$; $p = 0,02$, en $Z = 3,83$; $p = 0,0001$); en ernst van de symptomen (test voor overal-effect: $Z = 2,01$; $p = 0,04$ voor dichotome meting, en $Z = 4,37$; $p < 0,0001$ voor continue meting).

Samenvattend vond dit onderzoek bewijs voor significante behandel-effecten bij participanten die fluvoxamine ontvingen, waarbij hogere scores zichtbaar waren vergeleken met degenen die placebo ontvingen. Bovendien rapporteerden de auteurs dat fluvoxamine goed werd verdragen en dat alle participanten de trial volbrachten. De kwaliteit van dit onderzoek werd echter gegradeerd vanwege de kleine steekproefomvang en vanwege het feit dat er mogelijk problemen zijn met de betrouwbaarheid en validiteit van de metingen van het autistische kernsymptoom 'repetitief gedrag', omdat dit werd gemeten met de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). De Y-BOCS is valide en betrouwbaar voor het meten van de ernst van obsessief-compulsieve symptomen in individuen met OCS, maar de betrouwbaarheid en validiteit voor het in kaart brengen van repetitief gedrag bij autisme is onbekend.

Tabel 5.16 Samenvatting bewijsprofiel voor fluvoxamine versus placebo bij volwassenen met autisme

Outcome	Core autistic symptom (repetitive behaviour)	Autistic behaviours	Challenging behaviour (aggression; change- from-baseline)	Maladaptive behaviour (change- from-baseline)	Symptom severity/ improvement (dichotomous)	Symptom severity/ improvement (continuous)
Study	McDougle e.a., 1996	McDougle e.a., 1996	McDougle e.a., 1996	McDougle e.a., 1996	McDougle e.a., 1996	McDougle e.a., 1996
Effect size	MD: -8,20 (-13,92, -2,48)	SMD: -0,82 (-1,56, -0,07)	SMD: -0,92 (-1,68, -0,17)	SMD: -1,61 (-2,43, -0,79)	RR: 17,00 (1,07, 270,41)	SMD: -1,94 (-2,80, -1,07)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}	Moderate ¹	Moderate ¹	Moderate ¹	Moderate ¹	Moderate ¹
Number of studies/ participants	K = 1 (N = 30)	(K = 1; N = 30)	(K = 1; N = 30)	(K = 1; N = 30)	(K = 1; N = 30)	(K = 1; N = 30)
Forest plot	Zie bijlage 13 (www.ggzrichtlijnen.nl)	Zie bijlage 13	Zie bijlage 13	Zie bijlage 13	Zie bijlage 13	Zie bijlage 13

- 1 Downgraded for imprecision because the sample size is small.
 - 2 Downgraded for imprecision as Y-BOCS valid and reliable for assessing severity of obsessive-compulsive symptoms in individuals with OCD but reliability and validity for assessing repetitive thoughts in autism is unknown
- GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference; OCD: obsessive compulsive disorder; RR: rijs ratio [relatieve risico]; SMD: standardised mean difference; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Open-label observationeel onderzoek fluoxetine ten behoeve van gedragsmanagement

Van de twee open-label- observationele voor-en-na onderzoeken zonder controlegroep bestudeerde er een het effect van fluoxetine op gedragsmanagement in adolescenten met autisme (Cook e.a., 1992). Het was niet mogelijk om data over effectiviteit uit dit onderzoek te extraheren. De auteurs rapporteren echter een statistisch significante verandering in de baselinescores van de CGI-metingen voor de totaalscore van klinische ernst ($t = 4,03$; $p < 0,002$) en van CGI-metingen voor ernst van persevererende of compulsieve gedragingen ($t = 3,13$; $p < 0,005$). De auteurs rapporteren echter ook bijwerkingen die samengaan met fluoxetine: 26% van de participanten vertoonde bijwerkingen die significant interfereerden met hun functioneren, of die zwaarder wogen dan de therapeutische effecten. De bijwerkingen betroffen hyperactiviteit, slapeloosheid, overgevoeligheid, verminderde eetlust, gedragsproblemen en maculopapulaire uitslag. Concluderend leveren deze resultaten beperkt bewijs voor mogelijk voordelige behandel-effecten van fluoxetine op gedragsmanagement bij adolescenten met autisme. Er is echter ook enig bewijs voor bijwerkingen. Bovendien is het bewijs over effectiviteit en veiligheid van erg lage kwaliteit en is het gegradeerd vanwege een groot risico op bias (vanwege het ontbreken van een controlegroep en het gebrek aan extraheerbare data over effectiviteit), indirectheid (vanwege comorbide diagnoses en leeftijd van de steekproef), en onnauwkeurigheid (vanwege de kleine steekproefomvang).

Open-label- observationeel onderzoek sertraline en autistische gedragingen

Tot slot onderzocht het laatste open-label- observationele voor-en-na onderzoek zonder controlegroep de verandering in de baseline-effecten van sertraline op autistische kenmerken in volwassenen met autisme (McDougle e.a., 1998b). Het was niet mogelijk om data over effectiviteit uit dit onderzoek te extraheren. De auteurs rapporteren echter met behulp van een one-way-ANOVA (*one-way analysis of variance*) statistisch significante hoofdeffecten over de onderzochte periode voor het autistische kernsymptoom 'repetitief gedrag', zoals gemeten met de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (γ -BOCS) ($F = 4,78$; $p = 0,000$), autistische kenmerken zoals gemeten met de Ritvo-Freeman Real-Life Rating Schaal ($F = 10,74$; $p = 0,0001$), maladaptief gedrag zoals gemeten met de Vineland Adaptive Behaviour Schaal ($F = 18,52$; $p = 0,0001$), en ernst/verbetering van symptomen zoals gemeten met de CGI-schaal ($F = 15,78$; $p = 0,0001$), waarbij participanten na de behandeling met sertraline betere scores laten zien. Dit onderzoek levert bewijs voor gunstige behandel-effecten van sertraline op autistische gedragingen bij volwassenen met autisme. Het bewijs is echter

van zeer lage kwaliteit vanwege het ontbreken van een controlegroep, het feit dat er geen data over effectiviteit geëxtraheerd kunnen worden, en de zeer kleine omvang van de steekproef. Bovendien bestaan er bedenkingen over de γ -BOCS als maat voor repetitief gedrag bij autisme.

9.2 Conclusies wetenschappelijk bewijs

De twee placebocontroleerde trials die het effect onderzochten van antidepressiva op autistische gedragingen bij adolescenten en volwassenen met autisme, leverden inconsistente resultaten op. De trial voor clomipramine leverde geen bewijs voor effectiviteit en het uitvalpercentage gaf reden tot zorg over de veiligheid. De trial voor fluvoxamine leverde bewijs voor verdraagbaarheid en significant voordelige behandel-effecten.

Concluderend is er enig bewijs dat suggereert dat fluvoxamine mogelijk effectief is voor het behandelen van het autistisch kernsymptoom 'repetitief gedrag', autistische gedragingen, en uitdagend en onaangepast gedrag. Dit bewijs is echter van lage tot matige kwaliteit vanwege zorgen over de betrouwbaarheid en validiteit van de γ -BOCS als maat voor repetitief gedrag bij autisme, en de kleine steekproefomvang.

9.3 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van antidepressiva, maar deze werden niet gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

9.4 Overige overwegingen

- De meerderheid van de deelnemers aan de onderzoeken zijn van het mannelijke geslacht en hebben een verstandelijke beperking.
- Een aantal onderzoeken (Ghaziuddin e.a., 2002; Klin e.a., 2005) suggereert dat depressie mogelijk de meest voorkomende comorbide psychiatrische diagnose is die gesteld wordt bij mensen met een ASS.
- Bij een ASS kan een depressief syndroom zich uiten in een toename van sociaal-terugtrekgedrag, een toename van ritualistisch gedrag of stereotype bewegingen, irritatie – al dan niet geassocieerd met agressie – of automutilatie. In meer extreme gevallen bestaat er risico op een catastrofe toestandbeeld of regressie naar een lager ontwikkelingsniveau.
- Globaal gezien is er tot dusver weinig bewijsvoering voor de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van de ASS-kernsymptomen en algemene symptoomverbetering.
- Slechts twee RCT's en twee observationele onderzoeken voldeden aan de inclusiecriteria voor deze richtlijn.

- Er bestaat matige bewijsvoering voor het effect van fluvoxamine voor de algemene reductie van kernsymptomen en repetitieve gedachten en gedrag, en een reductie in agressie en maladaptief gedrag.
- De bewijsvoering voor het effect van clomipramine is laag; bovendien bestaat er een risico op ernstige bijwerkingen.
- Hoewel sertraline een gunstig bijwerkingsprofiel toont, is de bewijskracht voor de effectiviteit op kernsymptomen zeer laag.
- Voor fluoxetine is er matige bewijskracht voor algemene verbetering en repetitief gedrag.
- Al de geselecteerde onderzoeken, zowel RCT als observationele onderzoeken, tonen ernstige methodologische tekortkomingen (kleine steekproefomvang; observatiebias; ontbreken van een controlegroep; geen randomisatie; korte follow up), zoals weergegeven wordt met de GRADE-methode. Dit heeft tot gevolg dat de resultaten niet gemakkelijk te generaliseren zijn.
- Een andere beperking van de onderzoeken is het gebruik van de CGI-schaal: een specifiek globaal instrument dat de verbetering meet van om het even welke stoornis. Het is dus geen goede maat voor het meten van de ASS-kernsymptomen.
- Het is onduidelijk in hoeverre de validiteit en betrouwbaarheid van de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) voldoende is aangetoond voor het meten van repetitief gedrag bij een ASS.
- Antidepressiva hebben geen invloed op de kritische uitkomstmaten en een matige invloed op enkele belangrijke uitkomstmaten.
- Er zijn geen RCT's bij volwassenen met ASS voor paroxetine, citalopram, escitalopram, mirtazapine, venlafaxine, trazodon en andere antidepressiva.
- Serotoninesynthese is leeftijdsafhankelijk, dus extrapolatie vanuit onderzoeken bij kinderen is problematisch.
- Mogelijk bestaat er een verschillende respons op antidepressiva bij mannen en vrouwen (Martin, 2003).
- Het gebruik van antidepressiva in de behandeling van aan ASS geassocieerde slaap-, stemmings-, en angststoornissen is niet systematisch onderzocht.
- Er is weinig bekend van de mate waarin de individuele variabiliteit bepalend is voor het effect en/of bijwerkingen van antidepressiva bij volwassenen met een ASS.

9.5 Aanbevelingen

- Aangezien er geen aanwijzingen zijn voor contra-indicaties, kan overwogen worden om een comorbide angst-, stemmings-, of obsessieve-compulsieve stoornis bij volwassenen met een ASS te behandelen met een antidepressivum.

- Antidepressiva komen in aanmerking bij de behandeling van de met ASS geassocieerde symptomen, zoals agressie, prikkelbaarheid, en repetitieve gedachten en gedrag. De te verwachten effecten zijn echter matig. Als de positieve effecten afgewogen worden tegen de bijwerkingen, gaat de voorkeur uit naar SSRI's boven clomipramine. Bij de specifieke keuze van een SSRI adviseert de werkgroep dat men zich naast het wetenschappelijke bewijs laat leiden door onder andere de veiligheid, bijwerkingenprofiel, farmacokinetische factoren, en individuele parameters, zoals bijkomende somatische en psychiatrische problemen of stoornissen.
- Bij het doseringsschema adviseert de werkgroep het motto *start low, go slow* te hanteren. Indien de situatie het toelaat, dient de afbouw of de omschakeling naar een ander antidepressivum geleidelijk te gebeuren.

9.6 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- in welke mate volwassenen met een ASS, die vaker een afwijkend sensorisch profiel hebben, gevoeliger zijn voor bijwerkingen van antidepressiva;
- de effecten van antidepressiva op korte en lange termijn bij de behandeling van de ASS-kernsymptomen, geassocieerde symptomen en comorbiditeit bij volwassenen met ASS.

10 Anti-epileptica

Anti-epileptica zijn geneesmiddelen waarvan de effectiviteit is aangetoond is voor de behandeling van epilepsie. Bekende anti-epileptica zijn carbamazepine, fenytoïne, lamotrigine, levetiracetam, valproïnezuur (inclusief natriumvalproaat en valproaat) en topiramaat. Enkele anti-epileptica, zoals natriumvalproaat, carbamazepine en lamotrigine, zijn bovendien effectief gebleken bij de behandeling van depressieve en/of manische ontregelingen van patiënten met bipolaire stoornissen en bij impulsieve gedragingen in het kader van persoonlijkheidsstoornissen (*Richtlijn bipolaire stoornissen*, 2008; Hartong, 2008; *Richtlijn Persoonlijkheidsstoornissen*: NVvP, 2008). Anti-epileptica worden off-label ook regelmatig gebruikt om appelerend probleemgedrag te verminderen bij personen met een ASS bij wie geen epilepsie is vastgesteld. Aan anti-epileptica worden anti-agressieve en anti-impulsieve effecten toegeschreven (Hollander e.a., 2003).

De medische literatuur over het gebruik van anti-epileptica om geagiteerd of agressief gedrag te verminderen in personen zonder bipolaire stoornis bestaat echter slechts uit beschrijvingen van enkelvoudige of enkele gevallen (Ruedrich e.a., 1999). Anti-epileptica hebben verschillende

werkingsmechanismen: ze blokkeren voltage-gated ionkanalen, reduceren glutamerge excitatie en versterken GABA-erge inhibitie (zie Munshi e.a., 2010). Het laatstgenoemde mechanisme zou, op grond van de theorieën van verminderde inhiberende controle voor autisme, relevant kunnen zijn voor de behandeling van appelerend probleemgedrag (Casanova e.a., 2003). Echter, net als bij andere psychofarmaca zijn ook bij anti-epileptica serieuze bijwerkingen vastgesteld. Bij valproaat zijn leverfalen, hemorragische pancreatitis, polycysteus ovarium syndroom, hyperammoniëmie, hematologische stoornissen, gewichtstoename, sedatie, gastro-intestinale klachten, alopecia, tremor en een hogere incidentie van bepaalde aangeboren afwijkingen (neuraalbuisdefecten) geconstateerd. Bij carbamazepine zijn zeldzame vormen gevonden van aplastische anemie en agranulocytose (door levensbedreigende beenmergsuppressie), Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en aangeboren afwijkingen. Gewichtsverlies en hypoglycemie zijn bij gebruik van topiramaat vooral bij kinderen waargenomen. Lamotrigine is vooral in verband gebracht met huiduitslag of zwellingen (Lubetsky & Handen, 2008).

10.1 Actuele situatie in de klinische praktijk

In een longitudinaal onderzoek bij adolescenten en volwassenen met een ASS in de Verenigde Staten werd gevonden dat 31% van de onderzochte personen die ouder waren dan 20 jaar een anti-epilepticum gebruikte in de eindfase van het onderzoek (Esbensen e.a., 2009). Wegens een hoog percentage van comorbide epilepsie in dit onderzoek was het niet mogelijk om te onderscheiden hoe frequent anti-epileptica alleen gebruikt waren om appelerend probleemgedrag te verminderen.

10.2 Beoogd doel van behandeling met anti-epileptica

Anti-epileptica inzetten bij mensen met een ASS heeft twee mogelijke doelen.

- Effectieve reductie van prikkelbaarheid en appelerend probleemgedrag.
- Effectieve reductie van de ASS-kernsymptomen.

10.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er waren geen RCT's, semi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die relevant klinisch bewijs opleverden voor de werking van anti-epileptica bij volwassenen met ASS. Vanwege het ontbreken van primaire gegevens werd er op advies van de richtlijnwerkgroep apart gezocht naar anti-epileptica voor gedragsmanagement bij patiënten met een verstandelijke beperking. Vijf onderzoeken werden gevonden, maar werden alle geëxcludeerd, voornamelijk omdat patiënten tevens aan

epilepsie leden. Op basis van expertbeoordeling van de richtlijnwerkgroep werd besloten om wat betreft het gebruik van anti-epileptica voor gedragsmanagement te extrapoleren vanuit kinderen met ASS.

Drie RCT's (N = 92) leverden relevant klinisch bewijs op, voldeden aan extrapolatiecriteria en werden daarom geïncludeerd. Al deze onderzoeken verschenen tussen 2001 en 2010 in peer-reviewed tijdschriften. Er konden echter bij geen van deze RCT's gegevens worden geëxtraheerd voor de berekening van de effectgrootte, en dus blijft de analyse beperkt tot een verhalend verslag. Een observationeel onderzoek bij kinderen met ASS (N = 15) wordt ook narratief besproken. Dit onderzoek verscheen in 2004 in een peer-reviewed tijdschrift. In totaal werden 7 onderzoeken geëxcludeerd, vooral omdat er in de steekproef ook epilepsie voorkwam (Al-Kaisi & McGuire, 1974; Bhaumik e.a., 1997; Kastner, 1993; Moffatt e.a., 1970; Ruedrich e.a., 1999; Rugino & Samscock, 2002; Wasserman e.a., 2006). Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11. Van de drie geïncludeerde RCT's bij kinderen met ASS (zie tabel 5.17), betroffen twee een vergelijking van valproaat met placebo (Hellings e.a., 2005; Hollander e.a., 2010) en één een vergelijking van lamotrigine met placebo (Belsito e.a., 2001). Het enige geïncludeerde observationele onderzoek bij kinderen met ASS (zie tabel 5.18) betrof een open-labelonderzoek naar topiramaat (Hardan e.a., 2004).

Tabel 5.17 Anti-epileptica (valproaat en lamotrigine) voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

	<i>Valproate</i>		<i>Lamotrigine</i>
Study	Hellings, 2005	Hollander, 2010	Belsito, 2001**
No. trials (total participants)	2 (57)		1 (35)
N/% female	10/33	4/15	2/6
Mean age	11	9	6
IQ	20-137 (mean 54)	30-126 (mean 63.3)	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism (N = 27 Autistic Disorder; N = 1; PDD-NOS; N = 2 Asperger's disorder)	100% autism (N = 23 autistic disorder; N = 4 Asperger's syndrome)	100% autism
Dose	20mg/kg/day	Not reported	Mean dose 5mg/kg per day
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo
Length of treatment	8 weeks	12 weeks	12 weeks
Length of follow-up	8 weeks	12 weeks	18 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde placebo-onderzoeken naar anti-epileptica voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

** Efficacy data not extractable

Tabel 5.18 Samenvatting onderzoekskenmerken van geïncludeerde observationele open-labelonderzoeken naar anti-epileptica voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

Study	Hardan, 2004*
No. trials (total participants)	1 (15)
N/% female	3/20
Mean age	15
IQ	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism (N = 11 autistic disorder; N = 2 Asperger's disorder; N = 2 PDD-NOS)
Dose	Mean dose 235mg ± 88mg/day
Comparator	No comparator
Length of treatment	8-56 weeks (mean 25 weeks)
Length of follow-up	8-56 weeks (mean 25 weeks)

* Efficacy data not extractable

Wetenschappelijk bewijs

Valproaat versus placebo voor

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken waarin valproaat met placebo werd vergeleken bij volwassenen met ASS of bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Met inachtneming van de regels voor de extrapolatie van de richtlijnwerkgroep zijn gegevens geïncludeerd uit een populatie van kinderen met ASS. Van de drie geïncludeerde RCT's naar anti-epileptica voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS betroffen er twee een vergelijking van valproaat met placebo (zie tabel 5.19).

Hellings (2005) slaagde er niet in een significant verschil te vinden tussen deelnemers die valproaat kregen en deelnemers die een placebo kregen voor agressie, ernst/verbetering van de symptomen of bijwerkingen (tests voor het totale effect respectievelijk: $Z = 0,09$; $p = 0,93$; $Z = 1,20$; $p = 0,23$; en $Z = 1,15$; $p = 0,25$). Hellings (2005) onderzocht ook het behandelingseffect van valproaat op prikkelbaarheid, net als Hollander (2010). Maar meta-analyse leverde opnieuw geen statistisch significant behandelingseffect op voor valproaat (test voor het totale effect: $Z = 0,19$; $p = 0,85$). Maar volgens Hellings e.a. (2005) kan dit nulresultaat niet als definitief worden beschouwd, mede vanwege de grote placeborespons, de kleine steekproef en de heterogeniteit van de steekproef (met grote verschillen in de frequentie en ernst van agressie gedurende de periode van acht weken en de grote standaarddeviaties die voor elk van de metingen werden gerapporteerd).

Maar Hollander (2010) vond wel een significant positief behandelingseffect van valproaat op prikkelbaarheid, zoals gemeten door dichotome uitkomstgegevens van de Clinical Global Impressions-schaal (CGI) gericht op prikkelbaarheid bij kinderen met ASS (test voor het totale effect: $Z = 1,98$; $p = 0,05$). De risicoratio geeft aan dat de kans op respons bij deelnemers die werden behandeld met valproaat bijna twee keer zo hoog was dan bij deelnemers die een placebo kregen. Maar bij Hollander (2010) waren de resultaten evenmin consistent en werden er geen statistisch significante behandelingseffecten waargenomen op de continue uitkomstmaat van prikkelbaarheid, zoals gemeten met de Aberrant Behaviour Checklist (test voor het totale effect: $Z = 1,09$; $p = 0,28$).

Samenvattend kan worden gezegd dat de data over valproaat voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS inconsistent zijn binnen de onderzoeken en tussen onderzoeken onderling. Bij Hellings (2006) heeft valproaat geen effect op appelerend probleemgedrag en bij Hollander (2010) een wisselend effect op de behandeling op de prikkelbaarheid.

Tabel 5.19 Samenvatting bewijsprofiel voor valproaat versus placebo bij kinderen met een ASS

Outcome	Challenging behaviour – Irritability (continuous data)	Challenging behaviour – Irritability (dichotomous data)	Challenging behaviour - Aggression	Symptom severity/ improvement	Side effects
Study	Hellings, 2005;Hollander, 2010		Hellings, 2005	Hellings, 2005	Hellings, 2005
Effect size	SMD = -0,05 (-0,58, 0,48)	RR = 6,87 (1,02, 46,28)	MD = 0,14 (-2,93, 3,21)	MD = -0,37 (-0,97, 0,23)	RR = 1,19 (0,88, 1,61)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}	Low ^{2,3}	Low ^{2,3}	Low ^{2,3}	Low ^{2,3}
Number of studies/ participants	(K = 2; N = 57)(K = 1; N = 27)		(K = 1; N = 30)	(K = 1; N = 30)	(K = 1; N = 30)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical	Biomedical	Biomedical

1 Downgraded for inconsistency as Hellings, 2005 found no significant treatment response and Hollander, 2010 found a positive response for valproate on ABC irritability scores

2 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism

3 Downgraded for imprecision as the sample size is small

MD: mean difference; RR: risk ratio [relatieve risico]; SMD: standardised mean difference

Bovendien is de kwaliteit van dit bewijs laag tot zeer laag en is het volgens de GRADE-waardering gedegradeerd omdat de bewijzen inconsistent zijn, maar ook onnauwkeurig (kleine steekproeven) en indirect (extrapolatie van kinderen met ASS).

Lamotrigine versus placebo

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken die lamotrigine met placebo vergeleken bij volwassenen met ASS of bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Op basis van het expertoordeel van de richtlijn groep zijn gegevens geïncludeerd uit een populatie van kinderen met ASS. Van de drie geïncludeerde RCT's naar anti-epileptica voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS, betrof er één een vergelijking van lamotrigine met placebo (Belsito, 2001). Er konden echter geen gegevens over de werkzaamheid worden overgenomen van uit Belsito (2001), omdat er geen maat voor de variabiliteit werd gemeld. De auteurs vonden geen bewijs voor statistisch significante behandelingseffecten en namen slechts verwaarloosbare verschillen waar in de verandering ten opzichte van baselinescores tussen deelnemers die lamotrigine en deelnemers die placebo kregen voor prikkelbaarheid ($p = 0,3751$) of autistisch gedrag ($p = 0,7941$). Samenvattend kan worden gezegd dat deze enkele RCT waarin lamotrigine met placebo wordt vergeleken geen bewijs oplevert voor een positieve behandelingseffect van dit anti-epilepticum voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS.

Open-labelonderzoek naar topiramaat

Ten slotte is er een observationeel open-labelonderzoek zonder controlegroep naar de effecten van topiramaat bij kinderen en adolescenten met ASS (Hardan, 2004). Gegevens over de werkzaamheid konden niet worden overgenomen. Een verhalende review van de resultaten doet een significante verandering van de baselinescore vermoeden op de subschaal voor gedrag van de Conners Parent Scale (CPS) als maatstaf voor applelerend probleemgedrag ($t = 3,04$; $p = 0,009$). Significante veranderingen ten opzichte van baselineverschillen werden ook waargenomen voor de subschalen onoplettendheid ($t = 3,11$; $p = 0,008$) en hyperactiviteit ($t = 4,30$; $p = 0,001$) van de CPS. Van de steekproef stopte echter 20% ($N = 3$) met het onderzoek vanwege bijwerkingen. Twee deelnemers ondervonden cognitieve problemen (zoals desoriëntatie en spraakproblemen, waaronder moeite om op woorden te komen) en een deelnemer kreeg huiduitslag. De auteurs concluderen dat topiramaat gunstig kan zijn voor de behandeling van secundaire autismesymptomen. Er zijn echter dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken nodig om de werkzaamheid en veiligheid van topiramaat te beoordelen.

10.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Er werden geen bewijzen gevonden voor de werkzaamheid van anti-epileptica voor gedragsmanagement bij volwassenen met ASS of bij volwassenen met een verstandelijke beperking. Alle beschikbare bewijzen komen van onderzoeken bij kinderen met ASS en zijn dus indirect. Het bewijsmateriaal werd ook gedegradeerd vanwege inconsistentie. In de meeste placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS wordt valproaat met placebo vergeleken. Er kunnen echter geen duidelijke conclusies worden getrokken op basis van het beste beschikbare bewijsmateriaal, omdat de resultaten zowel binnen onderzoeken als tussen onderzoeken onderling wisselend waren. Hellings (2005) vond bijvoorbeeld geen bewijzen voor significante behandelingseffecten bij appelerend probleemgedrag, terwijl Hollander (2010) wel bewijzen voor een positief behandelingseffect bij prikkelbaarheid vond. Hoewel Hollander (2010) significante behandelingseffecten constateerde voor valproaat op een dichotome maat van prikkelbaarheid (zoals gemeten door de Clinical Global Impressions-schaal voor prikkelbaarheid), werden significante behandelingseffecten niet gerepliceerd op de continue uitkomstmaat (Aberrant Behaviour Checklist, subschaal prikkelbaarheid) in hetzelfde onderzoek. Net als bij de andere biomedische interventies is het van belang om te beseffen dat het gaat om medicijngebruik als aanvullende therapeutische interventie gericht op gedragsmanagement en niet de kernsymptomen van autisme.

10.5 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van anti-epileptica, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

10.6 Overige overwegingen

- Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de effecten van het gebruik van anti-epileptica door volwassenen met een ASS, en weinig over kinderen met een ASS, waarbij de onderzoekskwaliteit laag blijkt te zijn (laag tot zeer laag GRADE-niveau); alleen valproaat is in meer dan één onderzoek onderzocht, de onderzochte patiëntgroepen zijn klein en heterogeen, en gegevens over het intelligentieniveau ontbreken meestal.
- Uit de beschikbare onderzoeken blijken geen overtuigende effecten van anti-epileptica op kernsymptomen van autismespectrumstoornissen en op prikkelbaarheid.

- Gegevens over bijwerkingen en complicaties ontbreken bij verschillende onderzoeken.
- Slechts in één onderzoek wordt een significant verschil in CGI (Clinical Global Impression) gevonden in vergelijking met een controlegroep, maar deze CGI blijkt op een niet duidelijk beschreven wijze toegespitst te zijn op prikkelbaarheid, waardoor deze maat eigenlijk niet *global* meer is. In ieder geval is deze CGI anders gedefinieerd dan in andere onderzoeken en daarmee dus niet vergelijkbaar.
- In de literatuur wordt gesuggereerd dat subklinische epileptiforme activiteit op het eeg van personen met een ASS een voorspeller zou kunnen zijn voor positieve effecten van anti-epileptica (So, 2010).

10.7 Aanbevelingen

- Er is onvoldoende evidence gevonden in de medische literatuur om gebruik van anti-epileptica bij volwassenen met een ASS in de klinische praktijk te kunnen aanbevelen. De onderzoeksbevindingen beperken zich tot kinderen met een ASS en zijn inconsistent over de effectiviteit tegen prikkelbaarheid.
- Een ASS bij volwassenen vormt geen contra-indicatie voor het gebruik van anti-epileptica indien er naast de kernsymptomen van de ASS sprake is van een erkende indicatie, zoals epilepsie of de bipolaire stoornis (zie de *Richtlijn bipolaire stoornissen*, NVvP, 2008 en *Epilepsie: Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling*, NVN, 2006).

10.8 Onderzoeksaanbeveling

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- volwassenen met een ASS en zonder comorbide erkende indicatie: de effecten van anti-epileptica op agressie, prikkelbaarheid en stemming, en bijwerkingen en complicaties van anti-epileptica. De werkgroep adviseert om bij dergelijk onderzoek ook eeg's te maken om de aanwezigheid van subklinische epileptiforme eeg-afwijkingen als voorspellende factor te onderzoeken voor het medicatie-effect.

11 Stimulantia

Psychostimulantia zijn psychotrope geneesmiddelen die het vermogen tot concentreren van de aandacht en organiseren van eigen gedrag kunnen verbeteren. Psychostimulantia worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van onoplettendheid, hyperactiviteit en impulsiviteit bij patiënten met aandachtstekortstoornissen met hyperactiviteit (ADHD), en worden soms ook voorgeschreven voor hyperactiviteit en onoplettendheid bij personen met een ASS (Aman e.a., 1995b; Martin e.a., 1999). Hoewel

de DSM-IV geen ruimte bood voor het classificeren van ASS en ADHD als comorbide stoornissen, wordt er een aanzienlijke comorbiditeit van autismespectrumstoornissen en ADHD beschreven en een grote overlap in problemen met plannen, uitvoeren en beheersen van gedrag (Luteijn e.a., 2000). De DSM-5 gaat het derhalve wel mogelijk maken om ASS en ADHD als comorbide stoornissen te classificeren. Gezien de genoemde overlap lijkt het van belang om op grond van de beschikbare onderzoeksbevindingen te overwegen in hoeverre bij personen met een ASS een behandeling van onoplettendheid, hyperactiviteit en impulsiviteit met psychostimulantia kan worden aanbevolen.

11.1 Actuele situatie in de klinische praktijk

De werkgroep heeft de indruk dat het gebruik van psychostimulantia bij volwassenen met een ASS in Nederland tot dusver slechts op zeer beperkte schaal plaatsvindt. Veel psychiaters hebben bij volwassenen beperkte diagnostische ervaring met ADHD en het voorschrijven van psychostimulantia. Mogelijk zijn ze daardoor eerder geneigd om symptomen als onrust en concentratiegebrek toe te schrijven aan affectieve of psychotische stoornissen en deze medicamenteus te behandelen met antidepressiva of anti-psychotica. Psychiaters die zich gespecialiseerd hebben in het behandelen van volwassenen met ADHD, herkennen mogelijk ook eerder ADHD-symptomen bij volwassenen met een ASS en kiezen mogelijk vaker voor een behandeling met psychostimulantia. Meer evidentie over de werkzaamheid van psychostimulantia in deze ASS subgroep is noodzakelijk om de farmaco-therapeutische keuzes minder afhankelijk te maken van de persoonlijke klinische ervaring van psychiaters.

11.2 Beoogd doel van behandeling met psychostimulantia

Psychostimulantia inzetten bij mensen met een ASS heeft het volgende doel.

- Effectieve reductie van comorbide ADHD-symptomen bij volwassenen met een ASS.

11.3 Wetenschappelijk onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er waren geen RCT's, semi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die relevant klinisch bewijs opleverden voor de effecten van stimulantia op hyperactiviteit of ADHD-symptomen bij volwassenen met ASS. Vanwege het ontbreken van primaire gegevens en op basis van de regels inzake extrapolatie, is besloten om bewijsmateriaal van kinderen met ASS op te nemen. Er werd een RCT (N = 66) gevonden die voldeed aan de extrapolatiecriteria. Dit verslag van een primaire RCT was aangevuld met

twee artikelen met een secundaire analyse van dezelfde gegevens. Deze artikelen verschenen tussen 2005 en 2009 in peer-reviewed tijdschriften. Daarnaast werden vijf onderzoeken uitgesloten van de analyse (Ghuman e.a., 2009; Handen e.a., 2000; Nickels e.a., 2008, Quintana e.a., 1995; Stigler e.a., 2004). Twee werden geëxcludeerd omdat de gegevens niet konden worden overgenomen vanwege het ontbreken van een controlegroep, het feit dat er achteraf gebruik werd gemaakt van bestaande dossierdata, en het ontbreken van cijfers die verwerkt kunnen worden in een meta-analyse of verhalende samenvatting (Nickels e.a., 2008, Stigler e.a., 2004). De overige drie onderzoeken werden geëxcludeerd omdat de steekproefomvang onvoldoende was (minder dan tien deelnemers per arm). Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

De enige geïncludeerde RCT naar stimulantia (zie tabel 5.20) betrof een vergelijking van methylfenidaat met placebo voor het onderdrukken van hyperactiviteit bij kinderen met ASS (Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network, 2005). Zoals in het voorafgaande vermeld, werden de gegevens van dit onderzoek ook gerapporteerd in artikelen die secundaire analyses beschreven, waarin methylfenidaat werd vergeleken met placebo voor de autistische kernsymptomen sociale interactie en herhalend gedrag. Die gegevens werden ook overgenomen (Jahromi e.a., 2009; Posey e.a., 2007).

Tabel 5.20 Stimulantium (methylfenidaat) voor comorbide aandoeningen bij kinderen met een ASS

Study	Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network (2005) (secondary analysis: Jahromi e.a., 2009; Posey, 2007)
No. trials (total participants)	1 (66)
N/% female	7/11
Mean age	8
IQ	16-135 (mean 62,6)
Axis I/II disorders	100% autism; 100% hyperactivity/impulsivity (CGI-S; SNAP-IV)
Dose	Low, medium, and high dosage levels of 0,125, 0,250, and 0,500 mg/kg three times a day
Comparator	Placebo
Length of treatment	1 week for each phase (placebo, low dose, medium dose, high dose)
Length of follow-up	12 weeks (including open-label continuation)

Overzicht onderzoekskenmerken van placebogecontroleerde onderzoeken van stimulantia voor comorbide aandoeningen bij kinderen met een ASS

CGI-S: Clinical Global Impressions scale, Severity; SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham (SNAP) Questionnaire, 4th revision

*Wetenschappelijk bewijs***Methylfenidaat versus placebo voor comorbide hyperactiviteit**

Er waren geen geïncludeerde RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken die methylfenidaat met placebo vergeleken, of open-label-onderzoeken met methylfenidaat zonder controlegroep, bij volwassenen met ASS. Op basis van de regels voor extrapolatie werden gegevens overgenomen uit een populatie kinderen met ASS. Er was één geïncludeerd gerandomiseerd crossoveronderzoek met controlegroep (Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network, 2005) en een secundaire analyse (Jahromi e.a., 2009; Posey e.a., 2007) voor methylfenidaat bij kinderen met ASS (zie tabel 5.21).

Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) (2005) vond bewijzen voor een significant behandelingseffect van methylfenidaat op de subschaal hyperactiviteit van de Aberrant Behaviour Checklist (test voor het totale effect: $Z = 3,50$; $p = 0,0005$). Deelnemers die een optimale dosis methylfenidaat kregen, vertoonden in de actieve werkingsfase minder hyperactief gedrag dan deelnemers in de placebofase.

Maar uit de secundaire analyse bleken geen bewijzen voor een significant behandelingseffect van methylfenidaat op de autistische kernsymptomen. Jahromi e.a. (2009) vonden geen statistisch significante verschillen tussen scores in de methylfenidaatfase en scores in de placebofase wat betreft initiatie van gemeenschappelijke aandacht als maatstaf voor sociale communicatie, zoals bepaald door observatiescores (test voor het totale effect: $Z = 1,36$; $p = 0,17$). Posey e.a. (2007) vonden evenmin statistisch significante behandelingseffecten voor methylfenidaat bij herhalend gedrag, beoordeeld door middel van de Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales-PDD (CY-BOCS-PDD) (test voor het totale effect: $Z = 0,95$; $p = 0,34$). Er is dus enig bewijs voor de werkzaamheid van methylfenidaat bij de behandeling van hyperactieve symptomen, maar niet bij die van autistische kernsymptomen.

Er zijn ook zorgen wat betreft de veiligheid van het onderzoek van Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) (2005), omdat veel deelnemers stopten vanwege bijwerkingen. 18% van de oorspronkelijke deelnemers viel uit als gevolg van onaanvaardbare bijwerkingen, waarbij het symptoom prikkelbaarheid als belangrijkste reden werd genoemd (bij 46% van de uitvallers). Dit is vooral zorgwekkend omdat de omvang van de bijwerkingen in dit onderzoek mogelijk wordt onderschat vanwege de korte duur van de dosering methylfenidaat (1 week per dosering) en het feit dat eerdere negatieve reacties op methylfenidaat redenen waren voor exclusie.

Tabel 5.21 Methylfenidaat versus placebo bij kinderen met een ASS

Outcome	Hyperactivity	Core autistic symptoms (social interaction)	Core autistic symptoms (repetitive behaviour)
Study	Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP), 2005	Jahromi e.a., 2009	Posey, 2007
Effect size	MD = -8,80 (-13,72, -3,88)	MD = 6,50 (-2,85, 15,85)	MD = -0,92 (-2,82, 0,98)
Quality of evidence (GRADE)	Moderate ¹	Low ^{1,2}	Moderate ¹
Number of studies/participants	(K = 1; N = 62)	(K = 1; N = 34)	(K = 1; N = 63)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical

Overzicht bewijsprofiel voor methylfenidaat versus placebo bij kinderen met een ASS

1 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism

2 Downgraded for imprecision as small sample size

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

11.4 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Dit alleenstaande placebogecontroleerde crossoveronderzoek en de secundaire analyses bieden enig bewijs voor de werkzaamheid van methylfenidaat bij behandeling van hyperactief gedrag bij kinderen met ASS. Er zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor significante behandelingseffecten van methylfenidaat op de autistische kernsymptomen en het grote aantal stopzettingen als gevolg van bijwerkingen geeft reden tot bezorgdheid over de veiligheid.

11.5 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van stimulantia, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

11.6 Overige overwegingen

- Er werden geen onderzoeken gevonden die betrekking hadden op de effecten van psychostimulantia op ADHD-symptomen bij volwassenen met een ASS. De werkgroep is van mening dat gegevens uit onderzoeken naar het gebruik van methylfenidaat door kinderen met een ASS met enige voorzichtigheid geëxtrapoleerd mogen worden naar volwassenen. Er zijn namelijk vergelijkbare effecten gevonden voor het gebruik van psychostimulantia bij kinderen en volwassenen met ADHD (Kooij, 2009). Als er voldoende aanwijzingen zijn voor een comorbide ADHD bij een volwassene met een ASS, dan zijn er vergelijkbare effecten te verwachten.
- Uit de beschikbare onderzoeken blijkt niet of er bij de kinderen met een ASS en hyperactiviteit voldoende symptomen aanwezig waren om ook een comorbide diagnose ADHD te kunnen stellen. Gegevens over aandachtstekort ontbreken zelfs volledig.
- In de klinische praktijk lijkt er bij hyperactief gedrag van personen met een ASS sprake te zijn van verschillende oorzaken en functies. Het kan passen in een klinisch beeld dat voldoet aan de criteria voor ADHD, maar het hyperactieve gedrag kan ook een reactie op medicatie zijn. Soms lijkt het een compenserende reactie te zijn op zintuiglijke overprikkeling. Remming van dit drukke gedrag kan dan angst induceren.
- Veel kinderen met een ASS kregen bijwerkingen door het gebruik van methylfenidaat en staakten de behandeling daardoor. Op grond van deze bevinding moet rekening gehouden worden met een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen van psychostimulantia bij personen met een ASS, waaronder een toename in stereotypieën, prikkelbaarheid en sociaal-terugtrekgedrag (Findling, 2005).
- De beschikbare artikelen gaan vooral over jongens en vermelden geen gegevens over intelligentie. De invloed van geslacht en begaafdheid is dus onbekend.
- In de onderzoeken is er sprake van een korte interventieduur; er zijn geen gegevens over effecten op de lange termijn.
- De kwaliteit van de beschikbare data is beperkt; het GRADE-niveau is matig, wat inhoudt dat toekomstig onderzoek nog tot andere bevindingen zou kunnen leiden.

11.7 Aanbevelingen

- De werkgroep is van mening dat gebruik van methylfenidaat bij volwassenen met een ASS te overwegen is als er sprake is van klinisch relevante onoplettendheid en/of hyperactiviteit en/of impulsiviteit. Wegens ontbrekende wetenschappelijke evidentie kan er over andere psychostimulantia nog geen uitspraak gedaan worden. Als de comorbide diagnose ADHD gesteld kan worden, vormt een ASS geen contra-indicatie voor een lege-artsbehandeling tegen ADHD (zie de NICE-richtlijn voor ADHD: NICE 2009a).
- Kernsymptomen van de ASS vormen geen indicatie voor het gebruik van psychostimulantia.
- Gezien het mogelijk verhoogde risico bij personen met een ASS op bijwerkingen adviseert de werkgroep om bij het voorschrijven van methylfenidaat met lage doseringen te beginnen en ruim de tijd te nemen voor het verhogen van de doseringen. Bijwerkingen en werkzame effecten dienen in deze periode na iedere dosiswijziging goed geëvalueerd te worden aan de hand van een symptoom- en bijwerkingenlijst.
- Behandeling met methylfenidaat moet bij volwassenen met een ASS voorafgegaan worden door een adequaat diagnostisch onderzoek van ADHD (zie de NICE-richtlijn voor ADHD: NICE 2009a).
- De werkgroep beveelt aan dat behandeling met methylfenidaat bij volwassenen met een ASS wordt ingesteld door of onder supervisie van een psychiater. Het optimaal bevonden medicamenteuze beleid kan als onderhoudsbehandeling voortgezet worden door de huisarts.

11.8 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- de prevalentie en de mate van ernst waarin ADHD-symptomen voorkomen bij volwassenen met een ASS;
- de vraag of er verschil is in de effecten van psychostimulantia op ADHD-symptomen bij volwassenen met en zonder comorbide ASS;
- de vraag of er verschil is in de aard en de ernst van bijwerkingen van psychostimulantia tijdens de behandeling van ADHD-symptomen bij volwassenen met en zonder comorbide ASS.

12 Noötropica (cognitive enhancers)

In post-mortem- anatomisch onderzoek van de hersenen van mensen met een ASS zijn afwijkingen gevonden in het limbische systeem, waaronder een afname in celvolume en toename van de celdensiteit van de hippocampus, de amygdala, de corpora mammillaria, het septum en de gyrus cinguli anterior (Kemper & Bauman, 1993). Deze met elkaar verbonden structuren zijn betrokken bij het geheugenproces en de genoemde neuropathologische bevindingen suggereren een achtergebleven ontwikkeling in deze hersengebieden bij mensen met een ASS. Een ander ziektebeeld, waarbij amnestische symptomen op de voorgrond staan, en waarbij de onderliggende anatomische structuren afwijkingen vertonen, is de ziekte van Alzheimer. Er zijn verschillende theorieën gangbaar over het onderliggende neurochemische substraat waarmee het ziektebeeld verklaard kan worden. De oudste van deze theorieën is de cholinerge hypothese (Francis e.a., 1999), die stelt dat de geheugenproblemen bij de ziekte van Alzheimer veroorzaakt worden door een verminderde synthese van de neurotransmitter acetylcholine.

Op basis van deze hypothese werden acetylcholinesteraseremmers ontwikkeld en ingezet bij de behandeling van dementiële syndromen. Doordat deze geneesmiddelen het enzym remmen dat voor de afbraak van acetylcholine zorgt, zal de concentratie van deze neurotransmitter stijgen, waardoor het verlies van afgestorven cholinerge hersencellen gecompenseerd wordt (Stahl, 2000). Het is ondertussen bewezen dat acetylcholinesteraseremmers zoals donezepil, galantamine en rivastigmine een gunstig effect hebben op het verloop van de ziekte van Alzheimer (Birks, 2006; Birks & Harvey, 2006; Birks e.a., 2009). Onderzoek toont aan dat donezepil de executieve functies van patiënten met de ziekte van Alzheimer kan verbeteren. Op basis hiervan wordt verondersteld dat acetylcholinesteraseremmers een rol kunnen spelen in de behandeling van executieve stoornissen bij mensen met een ASS (Yoo e.a., 2007). Frequent voorkomende cholinerge bijwerkingen (bij ongeveer 10-20% van de mensen) zijn misselijkheid en braken; in mindere mate worden spierkrampen, bradycardie, verminderde eetlust, gewichtsverlies en een toename van maagzuurproductie gerapporteerd.

Naast de acetylcholinesteraseremmers wordt bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer ook memantine ingezet, een middel dat de NMDA-glutamaatreceptor blokkeert. Het is mogelijk dat de effectiviteit van NMDA-blokkers verklaard kan worden door neuronale schade ten gevolge van overstimulatie door neurotransmitters (excitotoxiciteit) (Kemp & McKernan, 2002). Bij de ziekte van Alzheimer is er sprake van overmatige activatie van NMDA-receptoren door glutamaat, waardoor een culminerende influx van calcium resulteert in celdood (Lipton, 2006).

Een aantal auteurs rapporteert glutamaterge afwijkingen bij mensen met een ASS (Fatemi e.a., 2002; Jamain e.a., 2002; Shuang e.a., 2004) en verondersteld wordt dat NMDA-blokkers mogelijk de frontale hersenfuncties bij mensen met een ASS verbeteren (Chez e.a., 2007). Memantine werkt op het glutamaterge systeem door het blokkeren van de NMDA-receptor, waardoor overstimulatie door glutamaat wordt voorkomen (Lipton, 2006). Er bestaat wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van memantine in de behandeling van matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer (Reisberg e.a., 2003). De bijwerkingen treden niet vaak op en zijn mild van aard. In zeldzame gevallen is er sprake van hallucinaties, verwardheid, duizeligheid, hoofdpijn en moeheid.

Amantadine, een stof waarvan de chemische structuur lijkt op memantine, heeft een niet-competitief antagonistisch effect op de NMDA-glutamaatreceptor (Kornhuber e.a., 1994). Dit middel wordt onder andere gebruikt in de behandeling van influenza, herpes zoster en de ziekte van Parkinson. Op basis van een aantal onderzoeken waarin amantadine effectief bleek bij de behandeling van gedragsstoornissen bij traumatisch hersenletsel (Gualtieri e.a., 1989) en tevens een effect bleek te hebben op hyperactiviteit en prikkelbaarheid bij patiënten met ADHD (Masters, 1997), wordt gesuggereerd dat amantadine mogelijk ook een rol zou spelen in de behandeling van autismespectrumstoornissen.

12.1 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er waren geen RCT's, semi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die wezen op relevante en klinisch cognitieve bijwerkingen van geneesmiddelen voor gedragsmanagement bij volwassenen met ASS. Vanwege het ontbreken van primaire gegevens en op basis van het expertoordeel van de richtlijnwerkgroep werd besloten om te extrapoleren vanuit onderzoeken over kinderen met ASS. Er werden twee RCT's (N = 82) gevonden die relevante klinische gegevens opleverden, aan de extrapolatiecriteria voldeden en geïncludeerd werden. Daarnaast werden vier observationele onderzoeken geïncludeerd in een verhalende synthese (N = 196). Al deze onderzoeken verschenen tussen 2001 en 2007 in peer-reviewed tijdschriften. Meer informatie over geïncludeerde onderzoeken vindt u in het vervolg van deze paragraaf.

Van de twee geïncludeerde gerandomiseerde onderzoeken bij kinderen met ASS (zie tabel 5.22) betrof er één een vergelijking van donepezilhydrochloride met placebo (Chez e.a., 2003) en de ander een vergelijking van amantadinehydrochloride met placebo (King e.a., 2001).

Van de vier observationele onderzoeken (zie tabel 5.23) betroffen er drie een onderzoek naar de effecten van memantine (Chez e.a., 2007; Erickson e.a., 2007; Owley e.a., 2006) en één naar die van galantamine (Nicolson e.a., 2006).

Tabel 5.22 Beïnvloeding van de cognitie door gedragsmanagementmedicatie (donepezilhydrochloride en amantadinehydrochloride) bij kinderen met een ASS

	<i>Donepezil hydrochloride</i>	<i>Amantadine hydrochloride</i>
Study	Chez e.a., 2003	King e.a., 2001
No. trials (total participants)	1 (43)	1 (39)
N/% female	8/19	5/13
Mean age	7	7
IQ	Not reported	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism	100% autism
Dose	1,25-2,5mg/day	5mg/kg per day
Comparator	Placebo	Placebo
Length of treatment	6 weeks	4 weeks
Length of follow-up	6 weeks	5 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde placebogecontroleerde onderzoeken naar beïnvloeding van de cognitie door geneesmiddelen voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

Tabel 5.23 Beïnvloeding van de cognitie door gedragsmanagementmedicatie (memantine en galantamine) bij kinderen met een ASS

	<i>Memantine</i>		<i>Galantamine</i>	
Study	Chez e.a., 2007*	Erickson e.a., 2007*	Owley e.a., 2006*	Nicolson e.a., 2006*
No. trials (total participants)		3 (183)		1 (13)
N/% female	22/15	Not reported	0/0	3/23
Mean age	9	11	8	9
IQ	Not reported	Not reported	Nonverbal IQ mean 96,8	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism (70% autism; 30% PDD-NOS)	100% autism (72% autistic disorder; 17% Asperger syndrome; 11% PDD-NOS); 61% ID	100% autism (71% autistic disorder; 14% Asperger syndrome; 14% PDD-NOS)	100% autism; 54% ID
Dose	Final dose 2,5-30mg/day, mean dose 12,67mg/day	2,5-20mg/day, mean 10,1mg/day	5-20mg/day	2-24mg/day, mean final dose 18,4mg/day
Comparator	No comparator	No comparator	No comparator	No comparator
Length of treatment	1-20 months (mean 9,27 months)	1,5-56 weeks (mean 19,3 weeks)	8 weeks	12 weeks
Length of follow-up	1-20 months (mean 9,27 months)	1,5-56 weeks (mean 19,3 weeks)	8 weeks	12 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde observationele onderzoeken naar beïnvloeding van de cognitie door geneesmiddelen voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

* Efficacy data not extractable

ID: intellectual disability

*Wetenschappelijk bewijs***Donepezilhydrochloride versus placebo voor autistisch gedrag**

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken bij volwassenen met ASS waarin donepezilhydrochloride met placebo werd vergeleken. Op basis van de regels voor de extrapolatie werden gegevens overgenomen van een populatie kinderen met ASS. Van de twee geïncludeerde RCT's naar de invloed op de cognitie van geneesmiddelen voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS betreft er één een vergelijking van donepezilhydrochloride met placebo (zie tabel 5.24). Chez e.a. (2003) vonden geen bewijzen voor een significant behandelingseffect op autistisch gedrag (test voor het totale effect: $Z = 0,15$; $p = 0,88$) en geen statistisch significant verschil in scores op de Childhood Autism Rating Scale (CARS) tussen kinderen die donepezilhydrochloride en kinderen die placebo kregen. Concluderend kan worden gezegd dat er door dit enkele onderzoek geen bewijs werd gevonden voor een significant behandelingseffect van donepezilhydrochloride op autistisch gedrag.

Tabel 5.24 Donepezilhydrochloride versus placebo bij kinderen met een ASS

Outcome	Autistic behaviours
Study	Chez e.a., 2003
Effect size	MD = 0,40 (-4,88, 5,68)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}
Number of studies/participants	1 (34)
Forest plot	Biomedical

Overzicht bewijsprofiel donepezilhydrochloride versus placebo bij kinderen met een ASS

- 1 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism
- 2 Downgraded for imprecision as small sample size

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

Amantadinehydrochloride versus placebo voor gedragsmanagement

In de tweede geïncludeerde RCT naar geneesmiddelen die de cognitie beïnvloeden bij kinderen met ASS, werd amantadinehydrochloride met placebo vergeleken (zie tabel 5.25). King e.a. (2001) onderzochten de effecten van amantadinehydrochloride op gedragsmanagement zoals beoordeeld door de door ouders ingevulde Aberrant Behaviour Checklist, Community Version (ABC-C). Dichotome gegevens werden overgenomen voor de ABC-C en responders werden gecategoriseerd op basis van een vermindering van ten minste 25% in prikkelbaarheid en/of hyperactiviteit op de

subschaalesscores aan het einde van de behandeling. Dit onderzoek leverde geen bewijs op voor een significant behandelingseffect (test voor totale effect: $Z = 0,65$; $p = 0,51$), wat doet vermoeden dat deelnemers die amantadinehydrochloride kregen tegen appelerend probleemgedrag, niet meer kans maakten daarop te reageren dan deelnemers die een placebo kregen.

Tabel 5.25 Amantadinehydrochloride versus placebo bij kinderen met een ASS

Study	King e.a., 2001
Outcome	Challenging behaviour
Effect size	RR = 1,29 (0,60, 2,74)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}
Number of studies/participants	1 (38)
Forest plot	Biomedical

Overzicht bewijsprofiel voor amantadinehydrochloride versus placebo bij kinderen met een ASS

- 1 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism
- 2 Downgraded for imprecision as the sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RR: risk ratio [relatieve risico]

Open-labelonderzoek naar memantine voor gedragsmanagement

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken die memantine met placebo vergeleken bij volwassenen met ASS. Op basis van de regels voor de extrapolatie werden gegevens overgenomen uit een populatie kinderen met ASS. Weer waren er echter geen RCT's die memantine met placebo vergeleken en voldeden aan de extrapolatiecriteria voor kinderen met ASS. Er waren wel drie observationele onderzoeken zonder controlegroep (van de vier geïncludeerde observationele onderzoeken) naar de effecten van memantine op gedragsmanagement bij kinderen met ASS (Chez e.a., 2007; Erickson e.a., 2007; Owley e.a., 2006). Gegevens over de werkzaamheid konden niet worden overgenomen voor deze onderzoeken, daarom worden ze middels een verhalende samenvatting gepresenteerd.

Zowel Chez e.a. (2007), als Owley e.a. (2006) onderzochten de effecten van memantine op appelerend probleemgedrag bij kinderen met ASS en beide onderzoeken rapporteren statistisch significante veranderingen vanaf de baselinescores op de Clinical Global Impression-schaal gericht op gedrag (71% verbetering; $p < 0,001$ [Chez e.a., 2007]) en voor de Aberrant Behaviour Checklist- Community Version (ABC-CV), subschaal prikkelbaarheid ($p = 0,027$; Owley e.a., 2006).

Chez e.a. (2007) onderzochten ook de effecten van memantine op het autistische kernsymptoom communicatie zoals gemeten door de Clinical Global Impression Improvement-schaal op basis van zowel receptieve taalvaardigheden als expressieve uitingen (70% verbetering; $p < 0,001$; Chez e.a., 2007). De nauwkeurigheid van de uitkomstmaten geeft wel reden tot zorg, omdat de Clinical Global Impressions-schaal (CGI) vaker wordt gebruikt om de globale ernst/verbetering van de symptomen te beoordelen en het niet duidelijk is of deze als maatstaf nauwkeurig genoeg is om de taal- en gedragscores die in dit onderzoek gebruikt zijn, te evalueren en differentiëren.

Zowel Erickson e.a. (2006) als Owley e.a. (2006) maakten gebruik van de Clinical Global Impressions-schaal om ernst van de symptomen te beoordelen (waarvoor deze vaker wordt gebruikt). Maar de bewijzen voor het effect van memantine bij kinderen met ASS zijn inconsistent. Erickson e.a. (2006) melden een significante verandering van de baselinescores op de CGI-Severity Scale ($p = 0,008$) en Owley e.a. (2006) slagen er niet in een statistisch significant pre-to-post-testverschil te vinden voor de ernst van de symptomen ($p = 0,165$).

Chez e.a. (2007) vonden geen bewijzen voor ernstige bijwerkingen en dit is het grootste onderzoek dat hier wordt besproken. Maar Erickson e.a. (2007) en Owley e.a. (2006) rapporteren resultaten die wijzen op bijwerkingen met memantine. In Erickson e.a. (2007) ondervonden 39% van de deelnemers bijwerkingen, waaronder geïrriteerdheid, huiduitslag, braken, verhoogde frequentie van de aanvallen en overmatige sedatie, en stopte 22% van de deelnemers met het onderzoek vanwege deze bijwerkingen. In het onderzoek van Owley e.a. (2006) ervoer 36% van de deelnemers hyperactiviteit die met memantine in verband werd gebracht en was bij 14% van de deelnemers in dit observationele onderzoek de hyperactiviteit zo ernstig dat ouders of verzorgers hun kinderen terugtrokken uit het onderzoek. Samenvattend kan worden gezegd dat deze observationele onderzoeken bewijzen opleveren dat memantine bij kinderen met ASS gunstige effecten kan hebben op appelerend probleemgedrag en het autistische kernsymptoom communicatie. Bewijzen voor het behandelingseffect op de ernst van de symptomen is echter inconsistent. Daarnaast zijn er zorgen over bijwerkingen, indirectheid en onnauwkeurigheid van de uitkomstmaten. En omdat gegevens over de werkzaamheid niet kunnen worden geëxtraheerd, zijn er meer placebogecontroleerde onderzoeken naar memantine nodig.

Open-labelonderzoek naar galantamine voor gedragsmanagement

Ten slotte was er een observationeel open-labelonderzoek zonder controlegroep naar de effecten van galantamine bij kinderen met ASS (Nicolson e.a., 2006). Gegevens over de werkzaamheid konden niet worden overgenomen. Een verhalende review van de resultaten wijst op een significante

verandering ten opzichte van baselinescores voor prikkelbaarheid ($t = 2,5$; $p = 0,03$), autistisch gedrag ($t = 4,3$; $p = 0,001$) zoals gemeten met de Children's Psychiatric Rating Scale, en de ernst verbetering van de symptomen ($t = 2,3$; $p = 0,04$). Dit alleenstaande observationele onderzoek levert bewijzen voor een behandelingseffect van galantamine bij kinderen met ASS. Maar de kleine steekproef en de lage kwaliteit van de bewijzen nopen tot voorzichtigheid bij het interpreteren van deze resultaten.

12.2 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Er waren geen RCT's naar de effecten van geneesmiddelen voor gedragsmanagement bij volwassenen met ASS die de cognitie beïnvloeden. Gegevens over kinderen met ASS werden geëxtrapolerd volgens de regels voor extrapolatie van de richtlijnwerkgroep. Maar zelfs met de gegevens over kinderen werden er slechts twee RCT's geïncludeerd. Deze placebogecontroleerde onderzoeken leverden geen bewijs op voor statistisch significante behandelingseffecten van donepezilhydrochloride bij autistisch gedrag of voor amantadinehydrochloride bij appelerend probleemgedrag. Daarentegen leverden de observationele open-labelonderzoeken naar memantine en galantamine bij kinderen met ASS wel enig bewijs op voor gunstige effecten op appelerend probleemgedrag, autistische kernsymptomen, autistisch gedrag en ernst/verbetering van de symptomen.

12.3 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van geneesmiddelen die de cognitie beïnvloeden, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

12.4 Overige overwegingen

- Er werden geen onderzoeken gevonden over het effect van cognitive enhancers bij volwassenen met een ASS.
- De bekende neurotransmittersystemen spelen op latere leeftijd een beperktere rol (McDougle e.a., 2005) en afhankelijk van de ontwikkelingsfase zijn er verschillen in de regulatie van het glutamaatsysteem (aangrijppunt voor memantine) (Betha, 2007). De generaliseerbaarheid van onderzoek bij kinderen naar volwassenen is discutabel.
- Het intelligentieniveau wordt niet vermeld en het betreft voornamelijk mannelijke participanten.
- De cognitive enhancers uit deze onderzoeken worden in Nederland in de praktijk zelden voorgeschreven bij mensen met een ASS.
- Bij dementie hebben deze middelen slechts een kleine effectgrootte (Schneider e.a., 2011).

- In de onderzoeken is een globale aspecifieke uitkomstmaat gebruikt: de CGI, het cognitieve functioneren in engere zin, wordt vrijwel nooit als uitkomstmaat gebruikt.
- Methodologisch zijn de onderzoeksdoelen variabel met weinig bescherming tegen vertekening van de onderzoeksresultaten; er zijn 2 RCT's gevonden (donezepil, amantadine) van een lage kwaliteit. Het open en retrospectieve karakter van observationele onderzoeken met memantine (n = 3) en galantamine (n = 1) vertekent de onderzoeksresultaten.
- Er zijn geen adequate onderzoeken met donezepil en rivastigmine (beiden acetylcholinesterase-remmers) verricht bij volwassenen met een ASS.
- Hoewel alle onderzoeken zijn uitgevoerd bij jeugdigen, wordt in de richtlijnen voor kinderen met een ASS hier niet naar verwezen.

12.5 Aanbevelingen

- Er is onvoldoende evidence van goede kwaliteit of praktijkervaring beschikbaar om aanbevelingen te doen voor het inzetten van cognitive enhancers bij volwassenen met een autismespectrumstoornis.

12.6 Onderzoeksaanbevelingen

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- het effect van cognitive enhancers bij volwassenen met een ASS. Hierin dienen uitgangsmaten over cognitief functioneren meegenomen te worden, evenals sekse en IQ.

13 Hormonen en neuropeptiden

Deze paragraaf behandelt oxytocine, melatonine, secretine en adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

13.1 Oxytocine

Oxytocine is een hormoon dat gesynthetiseerd wordt in de hypothalamus. Het speelt een belangrijke rol in de regulatie van het vrouwelijke reproductiesysteem. Synthetisch oxytocine, ook bekend als Syntocinon of Pitocine, wordt frequent gebruikt voor de inductie van weeën, in de postpartumfase om de uterus te laten contraheren en voor de bevordering van lactatie (Gimpl, 2008). Oxytocine functioneert ook als een neurotransmitter in het brein en lijkt een belangrijke rol te spelen bij de sociale aspecten van menselijk gedrag. Oxytocinereceptoren zijn gedistribueerd over verscheidene hersengebieden, waaronder het limbische systeem en de amandelkern (Andari, 2010). Dieronderzoek suggereert dat oxytocine anxiolytisch werkt via een amandelkern-afhankelijk mechanisme, en positieve bekrachtig-

ging teweegbrengt via een dopaminerg mesolimbisch beloningscircuit (Donaldson & Young, 2008).

Onderzoek bij mensen heeft angstreducerende effecten van oxytocine bevestigd. Oxytocine vermindert het angstniveau (Heinrichs, 2003), evenals de activering van de amandelkern in reactie op sociale triggers (Domes e.a., 2007; Kirsch e.a., 2005). Oxytocine verhoogt het vertrouwen (Kosfeld e.a., 2005), oogcontact (Guastella e.a., 2008), en accurate emotieverwerking (Di Simplicio e.a., 2009; Fisher-Shofty e.a., 2010). Er wordt gepostuleerd dat oxytocine een rol kan spelen in de behandeling van autismespectrumstoornissen, omdat de amandelkern en de regio's voor gezichtsherkenning (zoals de fusiforme gyrus) bij mensen met een ASS in verband gebracht worden met beperkingen in het vermogen om emoties te herkennen (Baron-Cohen e.a., 2000). Er bestaat (epi)genetische bewijsvoering voor een verminderde functie van de oxytocinereceptor bij autismespectrumstoornissen (Gregory e.a., 2009). While e.a. (1998) rapporteerden lagere oxytocinespiegels in het plasma en een significante correlatie tussen oxytocinespiegel en sociale tekortkomingen in een subgroep met ernstige sociaal-cognitieve beperkingen.

Naast deze bevindingen in het sociale domein zijn er in dieronderzoeken aanwijzingen gevonden dat oxytocine ook een effect heeft op repetitief gedrag. Intraveneuze toediening van oxytocine induceert bij muizen stereotiepe gedragingen (Drago e.a., 1986; Insel & Winslow, 1991; Meisenberg & Simmons, 1983; Nelson & Alberts, 1997) en bevordert (of inhibeert de uitdoving van) perseveratief gedrag (De Wied, 1993). Voorzichtigheid is echter geboden bij het extrapoleren van deze diermodellen naar menselijk gedrag.

De huidige kennis over de veiligheid van intranasaal oxytocinegebruik komt uit onderzoekservaringen bij vrouwen, bij wie oxytocine gebruikt werd om melkproductie te stimuleren. In een recente systematische review, waarin de centrale effecten van intranasaal oxytocine bij vrouwen zonder een ASS geëvalueerd werden, werden geen noemenswaardige bijwerkingen vastgesteld, bij een kortstondig gebruik van 18-40 IU-oxytocine (MacDonald e.a., 2011). Bij gebruik van oxytocine ter stimulering van lactatie rapporteert de productinformatie het frequent voorkomen van cardiovasculaire veranderingen, zoals tachy- en bradycardie (zie www.novartis.com.au/products_healthcare.html, geraadpleegd september 2011). Naast nausea, braken en hoofdpijn, worden als zeldzame reacties na intraveneuze toediening waterintoxicatie, neonatale hyponatriëmia, huiduitslag en anafylaxie beschreven (zie www.novartis.com.au/products_healthcare.html, geraadpleegd september 2011). De literatuur beschrijft ook amnestische effecten, belemmering van leervermogen en geneesmiddeleninteracties (vooral met sympatomimetica). Omdat oxytocine wordt afgebroken in de gastro-intestinale tractus, is het alleen werkzaam na intraveneuze

of intranasale toediening. Indien er voldoende bewijs zou blijken voor de werkzaamheid van oxytocine bij de behandeling van een ASS, vormen de intraveneuze toedieningsweg en de korte eliminatiehalfwaardetijd een praktische belemmering.

13.2 Melatonine

Melatonine is een hormoon en neurotransmitter dat betrokken is bij de regulatie van de biologische klok, en het wordt vaak gebruikt bij de behandeling van slaapproblemen. Melatonine induceert de slaap door inhibitie van het *wakefulness generating system* (Arendt, 2003; Cajochen e.a., 2003; Sack e.a., 1997). Melatonine wordt al jaren gebruikt voor de behandeling van slaapproblemen bij kinderen met neurologische ontwikkelingsstoornissen (Miyamoto e.a., 1999; Wheeler e.a., 2005; Zhdanova e.a., 1999). De meeste onderzoeken tonen geen serieuze bijwerkingen noch ontwikkeling van tolerantie (Jan e.a., 1999; Saebera e.a., 2000). Enkele onderzoeken rapporteren met melatonine geassocieerde neveneffecten zoals moeheid, duizeligheid en hoofdpijn (Paavonen e.a., 2003; Palm, 1997). Deze bijwerkingen verdwenen onmiddellijk na discontinuering van melatonine (Arendt, 1997; Jan & O'Donnel, 1996).

De prevalentiecijfers van slaapproblemen bij mensen met een ASS variëren tussen de 43% en 83% (Miano & Ferri, 2010; Richdale & Schreck, 2009). Het is mogelijk dat de prefrontale hersenfuncties, die bij mensen met een ASS vaker gecompromitteerd zijn, onder invloed van slaapproblemen nog verder verslechteren, waardoor de executieve functies erop achteruitgaan (Tani e.a., 2003). Onderzoeken wijzen op een afwijkende melatonineregulatie bij kinderen met een ASS, zoals een verhoogd melatonine tijdens de dag, een verminderde amplitude, of afwezigheid van de melatoninestijging in de avonduren (Jan e.a., 1999; Nir, 1995; Richdale, 1999; Ritvo, 1993).

In een recente systematische review van onderzoeken werden melatonine en melatoninemetabolieten bepaald in het plasma van mensen met een ASS. In elk van deze negen onderzoeken werd ten minste één afwijking gevonden. In vier onderzoeken werden afwijkingen gevonden in het circadiane ritme van melatonine, in zeven onderzoeken werden benedengemiddelde waarden gevonden voor melatonine en metabolieten, en in vier onderzoeken vond men een positieve correlatie tussen enerzijds de spiegel van melatonine (-metabolieten) en anderzijds ASS-symptomen en klinische bevindingen (Rossignol, 2011).

Het is mogelijk dat circadiane slaap-waakfasestoornissen een rol spelen bij aan ASS verwante slaapproblemen. Vanwege de rol die melatonine speelt in de regulatie van chronobiologische cycli, wordt melatonine vaak gebruikt in de behandeling van insomnie bij mensen met een ASS (Guérolé e.a., 2011).

Verder bestaat er bewijsmateriaal voor afwijkingen in genen die coderen voor melatoninereceptoren of enzymen die betrokken zijn bij de synthese van melatonine, hetgeen een lagere melatonineconcentratie of een afwijkende respons op melatonine kan verklaren bij een klein percentage van mensen met een ASS. Zo vinden vier onderzoeken afwijkingen in het acetylserotonine-methyltransferase- (ASMT-) gen, dat codeert voor de laatste enzymatische stap in de synthese van melatonine (Cai, 2008; Jonsson, 2000; Melke, 2008; Toma, 2007).

13.3 Secretine

Secretine is een gastro-intestinaal polypeptide dat betrokken is bij de spijsvertering en dat wordt ingezet bij de behandeling van het ulcus pepticum en de evaluatie van de pancreasfunctie (Tulassay e.a., 1992; Watanabe e.a., 1991). Dieronderzoek suggereert dat secretine in het centrale zenuwstelsel functioneert als een neurotransmitter (Charlton e.a., 1983; Fremeau, 1983). Interesse in het gebruik van secretine voor de behandeling van mensen met een ASS is onder andere geïnspireerd door de hoge incidentie van gastro-intestinale problemen bij kinderen met een ASS (Horvath & Perman, 2002). Bovendien rapporteerden enkele ongecontroleerde series van gevalbeschrijvingen bij kinderen met een ASS een verbetering in het sociale, cognitieve en communicatieve domein na intraveneuze toediening van synthetisch secretine, tijdens endoscopische evaluatie van gastro-intestinale problemen (Horvath e.a., 1998).

13.4 Adrenocorticotroop hormoon (ACTH)

Neuropeptiden beïnvloeden het centrale zenuwstelsel, waar ze kunnen optreden als neurotransmitter, neurohormoon, dan wel neuromodulator. De neuromodulator moduleert de activiteit van de klassieke neurotransmittersystemen (Gispén, 1980; Versteeg, 1980). Diermodellen hebben de functie van het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) in verband gebracht met een aantal functies, waarvan de rol in sociaal gedrag, vooral voor autismespectrumstoornissen relevant is. Zo rapporteerden Niesink en van Ree (1983) dat een synthetische analoog (ORG 2766) van ACTH een omgevingsgeïnduceerde ontregeling van sociaal gedrag normaliseerde bij ratten. ORG 2766 werkt exclusief ter hoogte van het centrale zenuwstelsel en heeft geen perifeer effect op de bijnier.

13.5 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Oxytocine

Er werden vier placebogecontroleerde onderzoeken met oxytocine gevonden. Alle vier verschenen tussen 2003 en 2010 in peer-reviewed tijdschriften en werden uitgevoerd bij een volwassen populatie met ASS. Al deze onderzoeken werden echter geëxcludeerd, omdat het criterium van de steekproefomvang niet werd gehaald (Andari e.a., 2010; Guastella e.a., 2010; Hollander e.a., 2003; 2007). Bij alle vier de onderzoeken was de steekproefomvang vanwege de cross-overopzet minder dan tien deelnemers per arm.

Deze onderzoeken worden in het volgende wel verhalend besproken als achtergrond voor de aanbeveling van de richtlijnwerkgroep voor het gebruik van oxytocine bij volwassenen met ASS. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

Melatonine

Er waren geen RCT's, semi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die relevante klinische bewijzen opleverden voor de werking van melatonine bij comorbide slaapstoornissen bij volwassenen met ASS. Vanwege het ontbreken van primaire gegevens werd er volgens de regels voor extrapolatie besloten te extrapoleren vanuit onderzoeken over kinderen met ASS. Er werden geen RCT's gevonden die aan de extrapolatiecriteria voor kinderen met ASS voldeden. Er werd één observationeel open-labelonderzoek (N = 15) gevonden. Dit onderzoek verscheen in 2003 in een peer-reviewed tijdschrift. Daarnaast werden twee observationele onderzoeken uitgesloten van analyse, omdat er geen gegevens werden gerapporteerd over de statistische analyse van de behandelingseffecten (Andersen e.a., 2008; en Giannotti e.a., 2006). Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

In het geïncludeerde observationele post-en-anteonderzoek zonder controlegroep bij kinderen met ASS (Paavonen e.a., 2003) werd het effect van melatonine onderzocht op de slaap bij kinderen met ASS (zie tabel 5.26).

Tabel 5.26 Melatonine voor comorbide slaapproblemen bij kinderen met een ASS

<i>Study</i>	<i>Paavonen, 2003*</i>
No. trials (Total participants)	1 (15)
N/% female	2/13
Mean age	10
IQ	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism (Asperger's syndrome); 7% ADHD
Dose	3mg/day 30 minutes prior to bedtime
Comparator	No comparator
Length of treatment	2 weeks
Length of follow-up	5 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde observationele open-labelonderzoeken naar melatonine voor comorbide slaapproblemen bij kinderen met een ASS

* Efficacy data not extractable

Secretine

Er waren geen RCT's, semi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die relevant klinisch bewijs opleverden voor de werking van secretine op autistisch gedrag bij volwassenen met ASS. Vanwege het ontbreken van primaire gegevens en op basis van het expertoordeel van de richtlijnwerkgroep werd besloten om te extrapoleren vanuit onderzoeken over kinderen met ASS. Er werden drie RCT's (N = 182) gevonden met relevante klinische gegevens die aan de extrapolatiecriteria voldeden en deze werden geïncludeerd. Al deze onderzoeken verschenen tussen 2000 en 2003 in peer-reviewed tijdschriften. Daarnaast werden tien onderzoeken uitgesloten van analyse (Coniglio e.a., 2001; Coplan e.a., 2003; Honomichl e.a., 2002; Kern e.a., 2002; Lightdale e.a., 2001; Molloy e.a., 2002; Owley e.a., 2001; Roberts e.a., 2001; Toda e.a., 2006; Unis e.a., 2002). Deze onderzoeken werden geëxcludeerd omdat gegevens over de werkzaamheid niet konden worden overgenomen voor een meta-analyse of verhalende review of omdat de steekproef minder dan tien deelnemers per arm bedroeg. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11. Er waren drie geïncludeerde RCT's bij kinderen met ASS (zie tabel 5.27) waarin secretine met een placebo werd vergeleken (Chez e.a., 2000; Dunn-Geier e.a., 2000; Levy e.a., 2003).

Tabel 5.27 Autistisch gedrag bij kinderen met een ASS: secretine versus placebo

<i>Study</i>	<i>Chez e.a., 2000</i>	<i>Dunn-Geier e.a., 2000</i>	<i>Levy e.a., 2003</i>
No. trials (Total participants)	In totaal 3 (182)		
N/% female	3/12	7/7	12/19
Mean age	6	5	6
IQ	Not reported	Not reported	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism	100% autism	100% autism
Dose	Single dose 2 IU/kg	Single dose injection of 2 CU/kg to a maximum of 75 CU	Single dose injection of 2 CU/kg to a maximum of 75 CU
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo
Length of treatment	Single dose	Single dose	Single dose
Length of follow-up	8 weeks	3 weeks	8 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken voor geïncludeerde placebogecontroleerde onderzoeken (secretine versus placebo) naar autistisch gedrag bij kinderen met een ASS

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH)

Er waren geen RCT's, semi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die relevant klinisch bewijs opleverden voor de effectiviteit van adrenocorticotroop hormoon voor gedragsmanagement bij volwassenen met ASS. Vanwege het ontbreken van primaire gegevens en op basis van het expertoordeel van de richtlijnwerkgroep werd besloten om te extrapoleren vanuit onderzoeken over kinderen met ASS. Er werden twee RCT's (N = 68) gevonden die relevante klinische gegevens bevatten en aan de extrapolatiecriteria voldeden; deze werden geïncludeerd. Beide onderzoeken verschenen tussen 1992 en 1996 in peer-reviewed tijdschriften. Daarnaast werd een onderzoek geëxcludeerd omdat de steekproef minder dan tien deelnemers per arm bevatte, aangezien het een cross-overonderzoek betrof (Buitelaar e.a., 1990). Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11.

Beide geïncludeerde RCT's bij kinderen met ASS (zie tabel 5.28) betroffen een vergelijking van adrenocorticotroop hormoon (ORG 2766) met placebo (Buitelaar e.a., 1992; 1996).

Tabel 5.28 ORG 2766 voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

<i>Study</i>	<i>Buitelaar e.a., 1992</i>	<i>Buitelaar e.a., 1996</i>
No. trials (Total participants)	2 (68)	
N/% female	4/19	15/32
Mean age	10	10-11
IQ	Range and mean not reported (19% in IQ range 22-40; 19% in IQ range 40-55; 15% in IQ range 55-70; and 48% in IQ range 70-85)	Range not reported (means 77 & 80)
Axis I/II disorders	100% autism (autistic disorder)	100% autism (autistic disorder)
Dose	40mg/day	40mg/day
Comparator	Placebo	Placebo
Length of treatment	8 weeks per intervention	6 weeks
Length of follow-up	36 weeks	6 weeks

Overzicht onderzoekskenmerken van geïncludeerde placebogecontroleerde onderzoeken naar ORG 2766 voor gedragsmanagement bij kinderen met een ASS

Wetenschappelijk bewijs

Oxytocine

Alle placebogecontroleerde onderzoeken naar oxytocine bij volwassenen met ASS werden geëxcludeerd, omdat de steekproefomvang te klein was om te worden ingevoerd in de meta-analyse, omdat het cross-overonderzoeken waren, en omdat ze niet voldeden aan het criterium van minstens tien deelnemers per arm. De resultaten van deze onderzoeken worden wel beschreven, omdat de richtlijnwerkgroep vond dat er vanwege de recente belangstelling voor deze interventie een aanbeveling moet worden gedaan over het gebruik van oxytocine bij volwassenen met ASS. Er zaten vier gerandomiseerde cross-overonderzoeken bij naar het effect van oxytocine op autistische kernsymptomen bij volwassenen met ASS. Drie van deze onderzoeken betroffen onderzoeken naar het effect van oxytocine op sociaal gedrag en een onderzoek naar de behandelingseffecten voor herhalend gedrag.

De auteurs van de onderzoeken naar het effect van oxytocine op sociale cognitie bij volwassenen met ASS rapporteren resultaten die op mogelijke voordelen wijzen. Andari (2010) vond bijvoorbeeld dat inhalatie van oxytocine het sociale gedrag verbeterde bij een balgooispeel op de computer ($z = 1,99$; $p < 0,047$). Volgens Guastella (2010) verbeterde inhalatie van oxytocine de prestaties in de Reading of the Mind in the Eyes Test, waar 60% van de deelnemers verbetering vertoonde ($t = 2,43$; $p = 0,03$). Boven-

dien merkte Hollander (2007) dat intraveneus toegediende oxytocine het behoud van begrip van affectieve spraak voor mensen met ASS deed toenemen, maar niet voor deelnemers die eerst placebo kregen, zoals blijkt uit de statistisch significante drieweginteractie van tijd \times behandeling \times volgorde ($z = -2,134$; $p = 0,033$).

Het enkelvoudige onderzoek naar de effecten van oxytocine op herhalend gedrag bij volwassenen met ASS leek ook op positieve resultaten te wijzen. Hollander (2003) constateerde een significante reductie van herhalend gedrag na een oxytocine-infuus in vergelijking met een placebo-infuus, zoals blijkt uit de statistisch significante interactie van tijd \times behandeling ($F = 3,487$; $p = 0,027$).

Het was echter niet mogelijk om gegevens over de werkzaamheid van deze onderzoeken over te nemen, vanwege de kleine steekproeven. De statistische analyse van de auteurs impliceert dat de effecten van behandeling weliswaar statistisch significant waren, maar bescheiden in omvang. De resultaten van deze onderzoeken impliceren ook dat de reactie op oxytocine waarschijnlijk inconsistent is. Andari e.a. (2010) rapporteren bijvoorbeeld dat inspectie van individuele prestaties aan het licht bracht dat sommige deelnemers sterk, anderen zwakker en weer andere helemaal niet reageerden op oxytocine. Maar de resultaten van Guastella (2010) lijken erop te wijzen dat oxytocine voor 40% van de deelnemers de prestaties volgens een maatstaf voor sociale cognitie niet lijken te verbeteren, terwijl Hollander (2007) vaststelde dat de volgorde van behandeling de respons op de oxytocine beïnvloedde.

Melatonine: open-labelonderzoek bij comorbide slaapstoornissen

Er zijn geen RCT's, semi-experimentele, of observationele onderzoeken opgenomen waarin melatonine met placebo werd vergeleken of open-labelmelatonine werd onderzocht zonder controlegroep bij volwassenen met ASS. Op basis van de regels voor de extrapolatie werden gegevens overgenomen uit een populatie kinderen met ASS. Er werden evenmin RCT's naar melatonine bij kinderen met ASS geïnccludeerd, maar wel een observationeel open-labelonderzoek (Paavonen, 2003). Uit dit onderzoek konden geen gegevens over de werkzaamheid worden overgenomen. De resultaten van Paavonen (2003) wijzen wel op een statistisch significante verandering ten opzichte van de uitgangswaarde na melatoninebehandeling in de vorm van verminderde gemiddelde nachtelijke activiteit ($p = 0,041$) en slaaplatentie ($p = 0,002$), zoals gemeten door actigrafie. Maar de auteurs maakten ook melding van een significant groter aantal waakmomenten ($p = 0,048$) na melatoninebehandeling, wat doet vermoeden dat het effect van melatonine op de slaappatronen bij kinderen met ASS inconsistent waren.

Tabel 5.29 Secretine versus placebo bij kinderen met een ASS

Outcome	Core autistic symptom (communication)	Autistic behaviours	Challenging behaviour
Study ID	Levy e.a., 2003; Dunn-Geier e.a., 2000	Chez e.a., 2000; Levy e.a., 2003	Levy e.a., 2003
Effect size	SMD = -0,29 (-0,77, 0,20)	SMD = -0,24 (-0,67, 0,18)	SMD = -0,14 (-0,64, 0,36)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}	Low ^{1,3}	Low ^{1,3}
Number of studies/ participants	(K = 2; N = 157)	(K = 2; N = 86)	(K = 1; N = 62)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical

Overzicht bewijsprofiel secretine versus placebo bij kinderen met ASS

- 1 Downgraded for risk of bias as in Levy e.a., 2003 there was a significant difference between the groups in baseline CARS total score
- 2 Downgraded for inconsistency as the studies found modest (but non-significant) effect sizes in different directions
- 3 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; SMD: standardised mean difference

Secretine versus placebo voor autistisch gedrag

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken die secretine met placebo vergeleken bij volwassenen met ASS. Op basis van de extrapolatieregels werden gegevens geïncludeerd uit een populatie kinderen met ASS. Drie RCT's vergeleken secretine met placebo bij kinderen met ASS en voldeden aan de extrapolatiecriteria (zie tabel 5.29). Levy e.a. (2003) en Dunn-Geier e.a. (2000) onderzochten het behandelingseffect van een enkele dosis secretine op het autistische kernsymptoom communicatie bij kinderen met ASS, maar geen van beide onderzoeken vond bewijsen voor een statistisch significant behandelingseffect op communicatie (test voor het totale effect: $Z = 1,15$; $p = 0,25$). De niet-significante behandelingseffecten in de twee onderzoeken waren bovendien in tegengestelde richting.

Chez e.a. (2000) en Levy e.a. (2003) onderzochten ook de effecten van secretine op autistisch gedrag zoals gemeten door de Childhood Autism Rating Scale of de Real Life Ritvo Behaviour Scale. Maar weer bleek uit de meta-analyse geen significant behandelingseffect voor secretine (test voor het totale effect: $Z = 1,13$; $p = 0,26$).

Ten slotte onderzocht Levy e.a. (2003) de effecten van secretine op appelerend probleemgedrag zoals gemeten met de door ouders afgenomen Global Behaviour Rating Scales (GBRS), die voor dit onderzoek werden ontwikkeld. Net als bij de andere uitkomstmaten was er geen statistisch significant verschil tussen de deelnemers die secretine kregen en deelnemers die placebo kregen (test voor het totale effect: $Z = 0,54$; $p = 0,59$).

ACTH: ORG 2766 versus placebo voor gedragsmanagement

Er waren geen RCT's, semi-experimentele of observationele onderzoeken die ORG 2766 met placebo vergeleken bij volwassenen met ASS. Op basis van de regels voor de extrapolatie werden gegevens geïncludeerd van een populatie kinderen met ASS. Van de twee geïncludeerde RCT's naar adrenocorticotroop hormoon voor gedragsmanagement bij kinderen met ASS betroffen beide een vergelijking van ORG 2766 met placebo (zie tabel 5.30). Inconsistente resultaten werden gevonden voor het effect van ORG 2766 op appelerend probleemgedrag. Buitelaar e.a. (1992) vonden bijvoorbeeld bescheiden behandelingseffecten op de subschaal sociaal isolement van de General Assessment Parents Scale (GAP), die voor dit onderzoek werd ontworpen (test voor het totale effect: $Z = 2,01$; $p = 0,04$), met betere scores bij deelnemers in de ORG 2766-fase ten opzichte van de placebo-fase. Buitelaar e.a. (1996) analyseerden dichotome gegevens voor de Aberrant Behaviour Checklist, waarbij zij responders aanmerkten als deelnemers die thuis, op school of in beide omgevingen een betrouwbare verbetering vertoonden op de subschaal sociale terugtrekking van de ABC, maar namen geen significant verschil waar in respons op de behandeling tussen de deelnemers die ORG 2766 en deelnemers die placebo kregen (test voor het totale effect: $Z = 0,86$; $p = 0,39$).

Er werd wel consistentere bewijs gevonden voor het effect van ORG 2766 op de ernst/verbetering van de symptomen gemeten met de Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Bovendien bracht meta-analyse van gegevens van Buitelaar e.a. (1992; 1996) een statistisch significant behandelingseffect aan het licht van ORG 2766 op ernst/verbetering van de symptomen (test voor het totale effect: $Z = 3,69$; $p = 0,0002$), met hogere scores bij deelnemers die ORG 2766 kregen dan bij deelnemers die placebo kregen.

Tabel 5.30 ORG 2766 versus placebo bij kinderen met een ASS

Outcome	Challenging behaviour (social withdrawal)	Challenging behaviour (social isolation)	Symptom severity/improvement
Study	Buitelaar e.a., 1996	Buitelaar e.a., 1992	Buitelaar e.a., 1992; 1996
Effect size	RR = 1,55 (0,57, 4,22)	SMD = -0,92 (-1,82, -0,02)	SMD = -0,97 (-1,48, -0,45)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3,4}	Very low ^{2,3,4}	Low ^{1,3}
Number of studies/ participants	(K = 1; N = 47)	(K = 1; N = 21)	(K = 2; N = 68)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical

Overzicht bewijsprofiel ORG 2766 versus placebo bij kinderen met een ASS

- 1 Downgraded for risk of bias as randomisation methods were unclear in Buitelaar e.a., 1996 (authors state 'randomised in principle') and there was a trend for group differences in age and CARS score at baseline
- 2 Downgraded for inconsistency as Buitelaar e.a. 1992 found statistically significant treatment effects for challenging behaviour as measured by social isolation on the GAP, whereas Buitelaar e.a. 1996 found no significant differences for social withdrawal as measured by ABC
- 3 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism
- 4 Downgraded for imprecision as the sample size is small

ABC: Autism Behavior Checklist; CARS: Childhood Autism Rating Scale; GAP: General Assessment Parents Scale; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; SMD: standardised mean difference

13.6 Conclusie wetenschappelijk bewijs

Oxytocine

Er is in het voorafgaande een aantal placebogecontroleerde onderzoeken naar oxytocine bij volwassenen met ASS werd besproken, maar daar konden vanwege een te kleine steekproefomvang geen gegevens over de werkzaamheid uit worden overgenomen. Bovendien dienen deze onderzoeken eerder als *proof of concept*-onderzoeken te worden beschreven dan standaard placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische onderzoeken, met als gevolg dat de ecologische validiteit en de generaliseerbaarheid van de resultaten onbekend zijn. Bovendien deden zich methodologische beperkingen voor en lijken de resultaten van de gerapporteerde onderzoeken te wijzen op bescheiden behandelingseffecten en inconsistente responses (zie Hollander, 2007).

Melatonine

Uit dit single, pre en post uitgevoerde observationele open-label-onderzoek blijkt dat melatonine kan helpen tegen slapeloosheid bij kinderen met ASS. De gegevens over de werkzaamheid ontbreken echter en de bewijzen zijn indirect en inconsistent.

Secretine

In geen van de drie geïncludeerde RCT's bij kinderen met ASS werden significante behandelingseffecten gevonden van een enkelvoudige dosis secretine op autistisch gedrag, het autistische kernsymptoom communicatie of appelerend probleemgedrag. Bovendien waren de gegevens indirect omdat ze waren geëxtrapoleerd vanuit kinderen met ASS en is er een zeker risico op vooringenomenheid vanwege baselineverschillen tussen groepen, de kleine steekproefomvang en de korte follow-upperiodes.

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH)

Samenvattend kan worden gezegd dat de twee geïncludeerde placebogecontroleerde onderzoeken enig bewijs bevatten voor de werkzaamheid van adrenocorticotroop hormoon op de ernst van de symptomen bij kinderen met ASS. Maar de resultaten zijn inconsistent wat betreft het behandelingseffect voor appelerend probleemgedrag. En vanwege het geringe effect dat in Buitelaar e.a. (1992) melden en de kleine steekproefomvang is de kwaliteit van de bewijzen geregardeerd tot laag of zeer laag. Het bewijs van Buitelaar e.a. (1996) werd ook gedegradeerd, vanwege problemen met de randomisatiemethode. Wellicht is er ook een overlap van deelnemers in de twee onderzoeken die tot dubbel telling heeft geleid als beide onderzoeken door dezelfde eerste auteur en in dezelfde setting werden uitgevoerd. Tot slot zijn de gegevens van beide onderzoeken indirect omdat ze afkomstig zijn van kinderen met ASS.

13.7 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van oxytocine, melatonine, secretine, en adrenocorticotropische hormonen (ACTH) zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

13.8 Overige overwegingen

Oxytocine

- Momenteel zijn er geen therapeutische interventies voor de behandeling van de ASS-kernsymptomen. In het kader van de hypo-oxytocine-hypothese is het interessant om het effect van ‘prosociale peptiden’ te evalueren. Nochtans is empathisch vermogen niet te reduceren tot een enkel neuropeptide en bovendien is de rol van oxytocine bij autismespectrumstoornissen nog steeds niet helder.
- Vier RCT's in een volwassen populatie vergeleken de effecten van oxytocine met een placebo. Drie trials onderzochten het effect op sociaal gedrag, één onderzoek bestudeerde het effect op repetitief gedrag. Al de onderzoeken werden echter geëxcludeerd. Omwille van de cross-overopzet waren de aantallen in de onderzoeksarmen te klein voor analyse. Deze onderzoeken rapporteren dat oxytocine in vergelijking met placebo resulteert in vermindering van repetitief gedrag, een toename van oogcontact en sociaal geheugen, en een verbetering van sociale-informatieverwerking. Voortgaand op dit paradigma kan dit (beperkte) bewijsmateriaal beschouwd worden als *proof of principle*.
- De steekproeven zijn heterogeen; er wordt geen informatie verstrekt over de mate van sociale blindheid.
- In sommige gevallen namen patiënten ook andere psychofarmaca.
- De onderzoeken bevatten geen follow-up om de langetermijneffecten vast te stellen.
- Er zijn duidelijke geslachtsverschillen gerapporteerd in het effect van oxytocine en de receptorbinding in bepaalde hersengebieden (Patisaul e.a., 2003; Somponpun & Sladek, 2002). In de onderzochte onderzoeken betreft het voornamelijk mannelijke participanten.
- Oxytocine heeft farmacokinetisch een korte eliminatiehalfwaardetijd en dient intraveneus of intranasaal te worden toegediend.
- De ecologische validiteit van de maten die toegepast zijn, zijn twijfelachtig.
- Bij dieren resulteert herhaaldelijke toediening in andere effecten dan eenmalige toediening.

Melatonine

- De wetenschappelijke evidentie voor ASS is beperkt tot een observationeel onderzoek bij kinderen.
- In Nederland is een melatonine-analoog geregistreerd (Circadin®) voor de behandeling van primaire insomnie.
- In de beschikbare onderzoeken is de slaapkwaliteit met drie verschillende meetmethoden vergeleken.

- De langetermijnveiligheid is onbekend. Uit casuïstische onderzoeken komt naar voren dat melatonine mogelijk schade kan veroorzaken bij patiënten met epilepsie en bij patiënten die anticoagulantia gebruiken.
- Het is onduidelijk of melatonine in het algemeen effect heeft op slaapproblemen. Het lijkt zinvol om zo goed mogelijk vast te stellen of er sprake is van stoornissen in het circadiane ritme en om de effecten van melatonine hierop te evalueren.
- Mogelijk werkt melatonine via herstel van een verstoord circadiaan ritme, hoewel ook slaapproblemen verbeteren die hier los van lijken te staan (Gordon, 2000).
- Omdat melatonine zonder recept verkregen kan worden via verschillende kanalen, zijn de kwaliteit en dosering niet altijd betrouwbaar.
- Praktijkervaring leert dat melatoninegebruik op korte termijn niet leidt tot ernstige bijwerkingen.
- De gebruikte dosering van melatonine die in de literatuur wordt gerapporteerd, varieert van 0,75 mg tot 15 mg (in enkele gevallen zelfs 25 mg).

Secretine

- Er werden geen onderzoeken gevonden die betrekking hadden op de effecten van secretine bij volwassenen met een ASS.
- In de meeste onderzoeken wordt een *single dose* toegepast.
- De negatieve bijwerkingen overschaduwden de positieve effecten.
- In de drie geïnccludeerde onderzoeken bij kinderen werden geen significante behandel-effecten op de kernsymptomen gevonden na eenmalige secretinetoediening.

Adrenocorticotrop hormoon (ACTH)

- De twee gevonden RCT's zijn uitgevoerd bij kinderen met ASS, maar tonen ernstige methodologische beperkingen.
- HPA-as-secretiepatronen zijn seksespecifiek: vooral bij meisjes zijn deze hoger dan bij jongens.

13.9 Aanbevelingen

Aanbevelingen oxytocine

- Aangezien het bewijs onvolledig is, bijwerkingen van oxytocine nog onvoldoende bekend zijn en er onvoldoende informatie beschikbaar is over geneesmiddelinteracties in combinatie met andere medicatie, raadt de werkgroep het gebruik van oxytocine vooralsnog af.
- De werkgroep beveelt de ontwikkeling aan van valide en sensitieve instrumenten om het sociaal-cognitieve domein accuraat in kaart te brengen.

Aanbevelingen melatonine

- Secundaire oorzaken van slaapproblemen (zoals sensorische hypersensitiviteit) dienen bij volwassenen met ASS uitgesloten te worden door een grondige slaapanamnese, voordat er over wordt gegaan tot het voorschrijven van hypnotica.
- Volgens de evidence zijn er onvoldoende redenen om het gebruik van melatonine voor insomnie bij volwassenen met een ASS aan te bevelen. Echter: op grond van klinische praktijk ervaring zijn er onvoldoende redenen om het gebruik af te raden.
- Aangezien behandeling voor slaapproblemen deels niet specifiek is voor mensen met een ASS, verwijst de werkgroep naar de algemene richtlijnen voor slaapproblemen: de *NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen* (M23) (oktober 2005) en de *Richtlijn Zorg bij een verstoord slaap-waak ritme* (AVVV/CBO, 2004).

Aanbevelingen secretine

- De werkgroep raadt de toepassing van secretine in de medische behandeling van ASS-kernsymptomen bij volwassenen af.

Aanbevelingen adrenocorticotroop hormoon (ACTH)

- De werkgroep ziet geen plaats voor ACTH in de medische behandeling van ASS-kernsymptomen bij volwassenen.

13.10 Onderzoeksaanbevelingen

Onderzoeksaanbevelingen oxytocine

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- praktisch gebruik van oxytocine als geneesmiddel. Dit farmacologische onderzoek zou zich moeten richten op de effectiviteit en veiligheid van oxytocineagonisten, en de ontwikkeling van orale preparaten, dan wel intranasale middelen met een langere halfwaardetijd. Verder onderzoek is aanbevolen naar welke symptoomdomeinen beïnvloed worden door oxytocine.

Onderzoeksaanbevelingen melatonine

De werkgroep beveelt aan (meer) onderzoek te doen naar:

- de effectiviteit van melatonine voor het slaappatroon bij volwassenen met een ASS, vastgesteld met objectieve slaapparameters en -instrumenten, op basis van een robuuste methodologisch opzet;
- de langetermijneffecten van melatonine bij volwassenen met een ASS: hier is onvoldoende informatie over;
- de aan te bevelen dosering, het moment van toediening en de vorm van slapeloosheid waarbij melatonine geïndiceerd is.

14 Anxiolytica

Vershillende onderzoeken tonen aan dat angststoornissen vaak voorkomen bij personen met een ASS (Bellini, 2004; Gillott e.a., 2001; Green e.a., 2000; Kim e.a., 2000). Tantam (2000) meldt dat angst in het algemeen bijna altijd comorbide aanwezig is naast het syndroom van Asperger en dat er bij individuen met een ASS vaak sprake is van angst die zich symptomatisch voornamelijk uit als sociale angst, paniek en obsessieve-compulsieve rituelen.

Anxiolytica, benzodiazepinen en buspiron zijn psychofarmaca die angstsymptomen onderdrukken. In tegenstelling tot wat de naam anxiolytica suggereert, worden deze psychofarmaca bij geen enkele angststoornis als eerste stap in de farmacotherapie aanbevolen (*Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen*: Van Balkom e.a., 2011).

De onderzoeksuitkomsten over anxiolytica werden door de Nederlandse werkgroep niet separaat beschouwd. Zoals aangegeven in hoofdstuk 2, beperkte de Nederlandse werkgroep zich tot een beoordeling of de overwegingen en aanbevelingen van de Engelse werkgroep overgenomen konden worden (*adopt*) en besloot in dit geval tot aanpassing (*adapt*).

14.1 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er werden drie onderzoeken gevonden waarin het effect van anxiolytica en buspiron bestudeerd werd in de behandeling van autismespectrumstoornissen (Buitelaar e.a., 1998; Edwards e.a., 2006; Realmuto e.a., 1989). Al deze onderzoeken werden echter geëxcludeerd, omdat de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de steekproeven kleiner was dan 15 jaar, of omdat het aantal participanten per behandelarm kleiner was dan tien.

Wetenschappelijk bewijs

De klinische evidentie voor anxiolytica in de behandeling voor autismespectrumstoornissen voldeed niet aan de inclusiecriteria.

14.2 Conclusie

Klinische evidentie voor effectiviteit van anxiolytica bij mensen met een ASS ontbreekt.

14.3 Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van anxiolytica, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

14.4 Overige overwegingen

Zoals vermeld was er geen klinisch bewijs voor het gebruik van anxiolytica bij volwassenen met een ASS. Bovendien beveelt de Nederlandse *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen* (Van Balkom e.a., 2011) het gebruik van anxiolytica niet aan, tegenstelling tot de bestaande NICE-richtlijnen voor angststoornissen. In de praktijk blijkt dat kortdurend gebruik van benzodiazepinen als crisisinterventie heel effectief kan zijn. Langdurig gebruik van benzodiazepinen leidt echter vaak tot afhankelijkheid, tolerantie, dosisescalatie en ongewenste bijwerkingen (sedatie, vergeetachtigheid, valrisico).

14.5 Aanbeveling

- Behandeling met anxiolytica van volwassenen met een ASS wordt niet aanbevolen, omdat wetenschappelijke evidentie hiervoor ontbreekt en er vooral aan het langdurige gebruik van benzodiazepinen ongewenste risico's verbonden zijn.

15 Eeg-neurofeedback

De behandelmethode eeg-neurofeedback (zie voor beschrijving onder andere Loo & Barkley, 2005; Lubar & House, 1976; Luitema & Eling, 2008; Serman & Friar, 1972) is gebaseerd op het idee dat patiënten door operante conditionering controle krijgen over de activiteit in hun hersenen. Tijdens de behandeling wordt de patiënt geleerd bepaalde eeg-frequenties (elektro-encefalografiefrequenties) te versterken en andere eeg-frequenties te onderdrukken. Tijdens een therapiesessie wordt de hersenactiviteit gemeten met behulp van een eeg, en de hersenactiviteit wordt auditief of visueel teruggekoppeld naar de patiënt. Het eeg-sigitaal bestaat uit meerdere frequentiebanden (alfa, beta, theta, gamma, enzovoort).

Voorafgaand aan de daadwerkelijke behandeling wordt eerst een *Quantitative* eeg (Q-eeg) afgenomen. Daarop zouden dan afwijkingen in het eeg kunnen worden geconstateerd. Vervolgens kan de behandeling starten. De patiënt zit achter een beeldscherm en speelt een computerspelletje. Als de juiste activiteit in het juiste frequentiegebied van het eeg wordt gemeten, krijgt de patiënt positieve feedback. Hierdoor zouden de hersenen getraind worden zonder dat de patiënt dit bewust merkt. Er wordt verondersteld dat ongeveer 30 tot 40 sessies nodig zijn. Aanvankelijk werd eeg-neurofeedback ingezet voor de reductie van epileptische insulsten (Lubar & House, 1976; Serman & Friar, 1972) en nu voor vrijwel alle diagnoses uit de DSM waaronder ADHD (De Hen & Geurts, 2008) en autisme. Het idee is namelijk dat afhankelijk van de diagnose er een andere afwijking is in het Q-eeg en dat je dus andere frequenties moet gaan trainen. Hierbij is de aanname dat iedere frequentie even goed trainbaar is.

15.1 Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Uit de literatuur-search zijn in totaal 1.519 artikelen meegenomen over psychologische interventies. Al deze artikelen zijn op titel en samenvatting (*abstract*) bekeken en op basis van vooraf gemaakte in- en exclusiecriteria geïncludeerd of geëxcludeerd (zie bijlage 11 voor de geëxcludeerde onderzoeken). Na deze eerste selectie zijn 906 artikelen geëxcludeerd en 613 artikelen geïncludeerd. Van deze 613 artikelen waren er slechts 6 artikelen die over eeg-neurofeedback gingen. Vervolgens zijn 4 van deze artikelen geëxcludeerd omdat ze geen originele data bevatten of omdat ze te weinig respondenten hadden ($N < 10$, of een *case study*) (Coben (2010): geen originele onderzoeken; Krouijzer (2009) en Scolnick (2005): te weinig respondenten).

Twee onderzoeken werden geïncludeerd: Coben, 2007 en Kouijzer, 2010. Daarnaast was er nog een systematische review gevonden (Coben, 2010), waaruit één artikel gehaald is: Jarusiewicz (2002).

Wetenschappelijk bewijs

Alle drie de onderzoeken die geïncludeerd zijn, gingen over kinderen.

Tabel 5.31 geeft een korte samenvattingen van de onderzoeken.

Tabel 5.31 Onderzoeken eeg-neurofeedback

<i>Study</i>	<i>Jarusiewicz, 2002</i>	<i>Coben, 2007*</i>	<i>Kouijzer, 2010</i>
Design	RCT with matched control group	Controlled trial with matched control group	RCT
N	24	49	20
Age	4-13 years	4-15 years	8-12 years
Interventions	Neurofeedback (symptom-based approach)	Neurofeedback (assessment/connectivity guided based approach)	Neurofeedback training
Control	Waiting list	Waiting list	Waiting list/no training
Outcome	ATEC for core symptoms of ASC.	ATEC for core symptoms of ASC.	Social behavior, executive functions, neurophysiological measures.
Results	Better outcomes in intervention group (speech, socialization, health).	Reduction in core ASC symptomatology.	Better outcomes in intervention group (reciprocal social interaction and communication; cognitive executive functions e.g. set-shifting tasks).

* Extended the study of Jarusiewicz (2002)

ASC: autism spectrum conditions; ATEC: Autism Treatment Evaluation Checklist; RCT: randomised controlled trial

15.2 Conclusie wetenschappelijk bewijs

De gemiddelde leeftijd van de kinderen in de geïncludeerde onderzoeken is laag (en de leeftijden variëren sterk). Kinderen hebben meer langzame hersenactiviteit dan volwassenen en als men ouder wordt, wordt dit sneller. Om die reden is het extrapoleren van onderzoeken bij kinderen naar volwassenen onbetrouwbaar. De effecten bij volwassenen die eeg-neurofeedback ondergaan, zullen anders zijn dan bij kinderen, en bij volwassenen zijn andere frequenties van belang dan bij kinderen. Er is dus geen evidentie voor volwassenen met een ASS voor het al dan niet inzetten van eeg-neurofeedback.

15.3 Kosteneffectiviteit

Er zijn geen onderzoeken gevonden over de kosteneffectiviteit van neurofeedback met behulp van een systematische search van de economische literatuur die is ondernomen voor deze richtlijn. Details over de methoden die werden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

15.4 Overige overwegingen

- De geïncludeerde onderzoeken zijn te klein om voldoende zeggingskracht te hebben.
- De deelnemers in de geïncludeerde onderzoeken zijn allen nog in de kinderleeftijd en het leeftijdsbereik is breed. In onderzoeken bij volwassenen (en/of ouderen) blijkt dat eeg-neurofeedback (NF) de hersenfrequenties kan moduleren, maar er zijn tot op heden geen onderzoeken die het ontwikkelingsaspect hebben onderzocht (persoonlijke communicatie met dr. H. Slagter en dr. A. Keijzer). Er is geen evidentie dat de verkregen gegevens bij kinderen geëxtrapoleerd kunnen worden naar volwassenen. Aangezien de hersenen in ontwikkeling zijn, is het onzeker of eeg-neurofeedback bij volwassenen dezelfde (positieve dan wel negatieve) effecten zal hebben als bij kinderen.
- De controleconditie is vaak een wachtlijst waardoor vragen over de rol van het placebo-effect en/of verwachtingen van deelnemers zelf en bijvoorbeeld ouders (indien betrokken) niet beantwoord kunnen worden. De vraag blijft hierdoor of het de regelmatige training in het concentreren, het ontvangen van neurale feedback, of juist het intensieve contact met de therapeut is wat bij deze deelnemers geleid heeft tot de verbetering in gedrag en aandachtsfunctie.
- Er wordt in de onderzoeken niet aangegeven wat de relatie is tussen een eventuele frequentiebandreductie en de eventuele reductie in symptomen.

- Het is vaak niet helder welke frequentie nu getraind wordt, terwijl de vraag is of er bij het trainen van verschillende frequenties andere verwachtingen zullen zijn over de resultaten op gedragsniveau.
- Er zijn vaak 30-40 sessies nodig. Hoe verhouden de kosten zich ten opzichte van de effecten?
- Worden de ASS-symptomen daadwerkelijke gereduceerd, of is er een reductie van de comorbide symptomen (bijvoorbeeld hyperactief en impulsief gedrag) waardoor ouders ook het ASS-gedrag anders beoordelen?
- Bij het al dan niet toepassen van eeg-neurofeedback lijkt in de klinische praktijk het idee te heersen: 'Baat het niet dan schaadt het niet.' Het is de vraag of hier evidentie voor bestaat. Daarvoor dienen eventuele negatieve effecten systematisch gemeten te worden.
- Langetermijneffecten zijn nauwelijks tot niet onderzocht.

15.5 Aanbeveling

- De werkgroep vindt voornamelijk onvoldoende aanwijzingen om eeg-neurofeedback als behandeling voor volwassenen met een ASS aan te bevelen.

15.6 Onderzoeksaanbeveling

- De werkgroep beveelt aan dat bij eventuele eeg-neurofeedbackonderzoeken bij volwassenen met een ASS een actieve controleconditie wordt geïncorporeerd en dat zowel de voordelen als eventuele nadelen op korte en langere termijn in kaart worden gebracht.

16 Overige biomedische behandelingen

Deze paragraaf betreft een aantal overige biomedische behandelingen voor ASS, die in de praktijk door sommigen gepropageerd worden:

- restrictieve diëten, vitaminen, mineralen en supplementen;
- chelatietherapie;
- hyperbare-zuurstoftherapie;
- testosteronregulatie.

De onderzoeksuitkomsten voor deze behandelingen heeft de Nederlandse werkgroep niet afzonderlijk beschouwd: zoals aangegeven in hoofdstuk 2, beperkte de Nederlandse werkgroep zich tot een beoordeling of de overwegingen en aanbevelingen van de Engelse werkgroep overgenomen (*adopted*) konden worden.

16.1 Restrictieve diëten, vitaminen, mineralen en supplementen

De groeiende interesse in dieetinterventies voor individuen met een ASS stamt onder andere uit onderzoeken die een toegenomen incidentie van gastro-intestinale problemen rapporteren bij kinderen met een ASS (Horvath & Perman, 2002; White, 2003). Zo wordt bijvoorbeeld een gluten- en caseïnevrij dieet gepropageerd als een therapeutische interventie voor een ASS. Dit restrictieve dieet elimineert, zoals de naam al zegt, de inname van gluten (ingrediënt van bloem, gerst en rogge) en caseïne (voornamelijk aanwezig in melk) uit het voedingspatroon.

Het gluten- en caseïnevrije dieet is gebaseerd op de hypothese dat de intestinale barrière abnormaal permeabel is in individuen met een ASS, waardoor de afbraakproducten van gluten en caseïne de bloedbaan kunnen binnendringen door de lekkende mucosa van de dunne darm. De geïnduceerde immuunrespons die hierdoor wordt gegenereerd, kan rechtstreeks het centrale zenuwstelsel beïnvloeden (White, 2003). Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een toegenomen intestinale permeabiliteit bij kinderen met een ASS (D'Eufemia e.a., 1996). Er wordt verondersteld dat peptiden afkomstig van gluten en caseïne een etiologische rol spelen in de pathogenese van een ASS (Reichelt e.a., 1981) en dat de fysiologie en psychologie van autismespectrumstoornissen mogelijk verklaard kunnen worden door excessieve opioïdenactiviteit die verband zou houden met deze peptiden (Israngkun e.a., 1986). De *opioid excess*-theorie van autismespectrumstoornissen postuleert dat autistiform gedrag analoog is aan de invloed die opioïden uitoefenen op menselijke hersenactiviteit (White, 2003).

In anecdotische rapportages en kleine *single blind* onderzoeken wordt beweerd dat er bij mensen met een ASS die een gluten- en caseïnevrij dieet gebruiken, een verbetering van sociale, communicatieve en cognitieve vaardigheden te zien is (White, 2003). Daarentegen wordt in een Cochranereview geconcludeerd dat de evidentie voor effectiviteit van een gluten- en/of caseïnevrij dieet bij individuen met een ASS laag is en dat kwalitatief hoogwaardige RCT's noodzakelijk zijn (Millward e.a., 2008).

Een alternatief restrictief dieet dat gepropageerd wordt in de behandeling van autismespectrumstoornissen, is het ketogene dieet. Het betreft een vetrijk dieet met een adequaat eiwit- en laag koolhydraatgehalte, dat oorspronkelijk geïntroduceerd werd voor de behandeling van epilepsie (Wilder, 1921). Het lage koolhydraatgehalte van dit dieet simuleert een toestand van uithongering, wat ertoe leidt dat in de lever vetten worden geconverteerd in vetzuren en ketonlichamen. In het brein substitueren deze ketonlichamen glucose als energiebron. De uiteindelijke toename van ketonlichamen in het bloed (ketose) culmineert in een afname in de frequentie van epileptische aanvallen (Freeman e.a., 2007).

Met de komst van de moderne anti-epileptica heeft dit dieet echter aan populariteit ingeboet. Mogelijk heeft het dieet een gunstig effect op gedrag

en hyperactiviteit wanneer het wordt toegepast bij de behandeling van epilepsie bij patiënten met het rettsyndroom (Haas e.a., 1986). Later werd het ketondieet voorgesteld als een potentiële therapeutische interventie voor mensen met een ASS volgens de hypothese dat er bij individuen met een ASS sprake is van een deficiënte glucose-oxidatie (Siegel e.a., 1995). Hieruit volgt dat tijdens een ketondieet de toename in ketonlichamen gebruikt kan worden als alternatieve energiebron in de hersenen (Evangeliou e.a., 2003). De vraag hoe dit dieet werkt en of het een specifieke uitwerking heeft op autistiform gedrag, blijft echter onbeantwoord. Naast het gluten- en caseïnevrije dieet en het ketogene dieet propageert men voedingssupplementen, inclusief vitamines en mineralen zoals magnesium en vitamine B6, bij de behandeling van autismespectrumstoornissen. Het gebruik hiervan is gebaseerd op de hypothese dat individuen met een ASS nutritionele deficiënties hebben die in oorzakelijk verband gebracht worden met ASS-symptomen. Dieetsupplementen worden, als een toevoeging aan of alternatief voor een restrictief dieet, ook voorgesteld als therapeutische interventie voor autismespectrumstoornissen. Zo wordt bijvoorbeeld suppletie van spijsverteringsenzymen aangewend als alternatief of als supplement naast het gluten- en caseïnevrije dieet. Hierbij wordt gebruikgemaakt van peptidase-enzymen die exorfines afbreken in kleinere peptiden die geen opioïde activiteit hebben. Er zijn niet-gecontroleerde gegevens die suggereren dat dieetsuppletie met peptidase enzymen autistische symptomen gunstig beïnvloeden (Brudnak e.a., 2002). Er zijn nog andere supplementen die gebruikt worden om bepaalde disfunctionele hersengebieden bij mensen met een ASS te beïnvloeden. Zo wordt verondersteld dat het aminozuur L-carnosine accumuleert in de enterorhinale subfrontale cortex en een effect sorteert ter hoogte van het frontale hersensysteem. De theorie dat frontale afwijkingen een rol spelen bij autismespectrumstoornissen, is niet nieuw (Damasio & Maurer, 1978; zie Mundy, 2003). Frontale regio's zijn betrokken bij de regulatie van hogere-orde- cognitieve, linguïstische, sociale en emotionele functies (Stuss & Knight, 2002), die bij mensen met een ASS afwijkend zijn (Baron-Cohen, 1991; Kanner, 1943; Ozonoff e.a., 1991). Het exacte werkingsmechanisme van carnosine is echter onbekend, en een alternatieve verklaring is gerelateerd aan de chelerende eigenschappen van dit dipeptide. Zink en koper zijn endogene overgangsmetalen die tijdens neuronale activiteit uit de synaps vrijkomen. Deze transitielementen zijn noodzakelijk voor het normaal functioneren van het zenuwstelsel. Ze hebben echter ook een neurotoxische werking, dat door het neuroprotectief effect van carnosine gemoduleerd wordt (Horning e.a., 2000). Deze hypothesen zijn echter speculatief; daarnaast is er zeer weinig onderzoek uitgevoerd naar de effecten van L-carnosine als interventie bij mensen bij een ASS. Voedingssupplementen zijn ook voorgesteld bij de behandeling van

comorbide stoornissen bij een ASS. Onderzoeken wijzen op een laag ferritinegehalte in het serum van kinderen met een ASS (Dosman e.a., 2006; Latif e.a., 2002), wat suggereert dat er sprake is van ijzerdeficiëntie. Onderzoek duidt verder op een relatie tussen lage ferritineconcentratie en rustelozebenen syndroom (RBS) (Connor e.a., 2003; Earley, 2003; Earley e.a., 2000), een parasomnia waarbij symptomen verminderen met activiteit, maar gedurende de avond verslechteren, resulterend in inslaapproblemen (Walters, 1995). De slaapproblemen die ervaren worden door kinderen met een ASS, zoals een verlengde slaaplatentieduur, spierbewegingen, toename van spieractiviteit gedurende remslaap (Elia e.a., 2000; Patzold e.a., 1998; Thirumalai e.a., 2002), in combinatie met lage ferritinespiegels, suggereren een associatie tussen slaapproblemen bij autismespectrumstoornissen en RBS. Hieruit volgt de hypothese dat ijzersuppletie een positieve invloed kan hebben op bepaalde slaapparameters bij individuen met een ASS. Samengevat is er uit de literatuur weinig bewijsvoering over de veiligheid en effectiviteit van restrictieve diëten, vitaminen, mineralen en supplementen voor de behandeling van ASS. Van groot belang in deze context is de overweging dat voedingssupplementen niet onderworpen zijn aan dezelfde stringente eisen die het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen stelt bij de registratie van een geneesmiddel. Bovendien dient de behandelaar zich ervan te vergewissen dat voedingssupplementen potentiële bijwerkingen kunnen veroorzaken of kunnen interacteren of interfereren met het werkingsmechanisme van andere supplementen of geneesmiddelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Er waren geen RCT's, quasi-experimentele, observationele of casuïstische onderzoeken die relevante klinische gegevens opleverden en die voldoen aan criteria voor diëten, vitaminen, mineralen of supplementen bij volwassenen met autisme. Vanwege het gebrek aan primaire gegevens en in overeenstemming met de regels voor extrapolatie is besloten om te extrapoleren vanuit kinderen met autisme. Drie RCT's (N = 94) die aan de extrapolatiecriteria voldoen, werden gevonden bij kinderen met autisme. Er werden 5 observationele onderzoeken (N = 195), inclusief een case-controlonderzoek gevonden. Alle onderzoeken werden gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften tussen 1988 in 2010. Daarnaast werden 15 onderzoeken uitgesloten van de analyse (Adams & Holloway, 2004; Amminger e.a., 2007; Bertoglio e.a., 2010; Danfors e.a., 2005; Dolske e.a., 1993; James e.a., 2009; Johnson e.a., 2010; Jyonouchi e.a., 2005; Kern e.a., 2001; Lelord e.a., 1981; Lonsdale e.a., 2002; McDougale e.a., 1996; Meguid

e.a., 2008; Nazni e.a., 2008; Politi e.a., 2008). Dit was voornamelijk vanwege de kleine steekproefomvang van minder dan 10 deelnemers per subgroep, of omdat geen gegevens konden worden geëxtraheerd die zouden kunnen worden opgenomen in een meta-analyse of in een narratieve synthese. Een overzicht van de geëxcludeerde onderzoeken is te vinden in bijlage 11. Van de drie RCT's (zie tabel 5.32) vergeleek de ene een gluten- en caseïne-vrij dieet met een treatment-as-usual-controlegroep (Knivsberg e.a., 2003); een RCT vergeleek een spijsverteringsenzym-suppletie met een placebo (Munasinghe e.a., 2010), en een RCT vergeleek L-carnosine met placebo (Chez e.a., 2002).

Tabel 5.32 Samenvatting van kenmerken van de geïncludeerde placebogecontroleerde of treatment-as-usual-gecontroleerde onderzoeken over dieet, vitaminen of voedingssupplementen bij kinderen met autisme

	<i>Gluten-and-casein free diet</i>	<i>Digestive enzyme supplementation</i>	<i>L-carnosine</i>
Studys	Knivsberg e.a., 2003	Munasinghe e.a., 2010	Chez e.a., 2002
No. trials (total participants)	1 (20)	1 (43)	1 (31)
N/% female	Not reported	7/16	10/32
Mean age	7	6	7
IQ	Range not reported (means 81 & 85)	Not reported	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism	100% autism (88% Autistic disorder; 12% PDD-NOS)	100% autism
Dose	Not reported	1/2-9 capsules per day according to manufacturer's recommended dose	400mg twice daily
Comparator	Treatment-as-usual control	Placebo	Placebo
Length of treatment	1 year	3 months	8 weeks
Length of follow-up	1 year	6 months	8 weeks

Tabel 5.33 Samenvatting van onderzoeksenmerken van geïncludeerde observationele trials over diëten, vitaminen, of supplementen in kinderen met autisme

	<i>Micronutrients</i>	<i>Magnesium-vitamin B6</i>	<i>Iron supplement</i>	<i>Ketogenic diet</i>
Study	Mehl-Madrona e.a., 2010	Martineau1988*	Mousain-Bosc e.a., 2006*	Dosman, 2007*
No. trials (Total participants)	1 (88)	2 (44)	1 (33)	1 (30)
N/% female	20/23	6/55	6/18	14/47
Mean age	8-9	6	7	Median = 7
IQ	Range not reported (means 89 & 91)	30-80 (mean 50)	Not reported	Not reported
Axis I/II disorders	100% autism	100% autism	100% autism	100% autism
Dose	Not reported	30mg/kg per day pyridoxine hydrochloride and 10mg/kg per day magnesium lactate	6mg/kg/day Mag; 0,6mg/kg/day vit. B6	John Radcliffe diet, which distributes daily energy intake as follows: 30% of energy as medium-chain triglyceride oil, 30% as fresh cream, 11% as saturated fat, 19% as carbohydrates, and 10% as protein
Comparator	Standard medication management	No comparator	No comparator	No comparator
Length of treatment	3-98 months (means: experimental group mean: 24 months; control group mean: 18 months)	8 weeks	8 weeks	6 months (with continuous administration for 4 weeks at a time, interrupted by 2-week intervals that were diet free)
Length of follow-up	3-98 months (means: experimental group mean: 24 months; control group mean: 18 months)	14 weeks	8 weeks	6 months

* Efficacy data not extractable

Van de vijf observationele onderzoeken (zie tabel 5.33) vergeleek het case-controleonderzoek microvoedingsstoffen met standaardmedicatie (Mehl-Madrona e.a., 2010). Van de vier observationele onderzoeken met een voor-en-navergelijking onderzochten er twee de effecten van magnesium-vitamine B6-supplement (Martineau e.a., 1988, Mousain-Bosc e.a., 2006), een onderzocht het effect van ijzersuppletie (Dosman e.a., 2007), en een onderzocht de effecten van een ketogeen dieet (Evangelidou e.a., 2003).

Wetenschappelijk bewijs restrictieve diëten voor autistisch gedrag

Er waren geen geïncludeerde RCT's, quasi-experimentele, of observationele onderzoeken die restrictieve diëten met de treatment-as-usual vergeleken, of die restrictieve diëten vergeleken die geen controlegroep hadden, bij volwassenen met autisme. Op basis van een expertbeslissing in de richtlijn-werkgroep zijn gegevens geïncludeerd uit een populatie van kinderen met autisme. Een RCT-onderzoek vergeleek een gluten- en caseïnevrij dieet met de gebruikelijke behandeling (zie tabel 5.34); een observationele onderzoek met voor-en-nameting onderzocht de effecten van een ketogeen dieet op autistisch gedrag (Evangelidou, 2003). Dit wordt in het volgende narratief beschreven.

Knivsberg e.a. (2003) hebben bewijs gevonden voor een significant effect van de behandeling met een gluten- en caseïnevrij dieet in vergelijking met treatment-as-usual (test voor de algehele effect: $Z = 3,19$; $p = 0,001$). Knivsberg stelde autistisch gedrag vast met de DIPAB (Diagnose af Psykotisk Atfærd hos Børn [diagnostiek van psychotisch gedrag bij kinderen]), subschaal 'sociale isolatie en bizar gedrag'. Knivsberg nam minder autistisch gedrag waar bij kinderen die een gluten- en caseïnevrij dieet volgden ten opzichte van de controlegroep. Echter, er was een grote kans op performancebias in dit onderzoek, omdat het onduidelijk is of de controlegroep dezelfde zorg ontving naast de interventie. Ook waren de deelnemers die zorg ontvingen en de individuen die de zorg aanboden, niet blind toegekend aan de onderzoeks- en controlegroep.

Evangelidou (2003) onderzocht de effecten van een ketogeen dieet op autistisch gedrag in een observationeel voor-en-na onderzoek. Echter, er was geen controlegroep en gegevens over de werkzaamheid konden niet worden geëxtraheerd voor dit onderzoek. De auteurs rapporteren bewijs wijzend op een algemene verbetering van autistisch gedrag zoals gemeten door de Childhood Autism Rating Scale post-ketogeendieetinterventie ($t = 5,347$; $p < 0,001$).

Samenvattend leveren deze onderzoeken gegevens die wijzen op significante positieve effecten van de behandeling met restrictieve diëten op autistisch gedrag. Echter, dit bewijs is van zeer lage kwaliteit en de toevoeging van aandacht-placebocontrolegroepen zou belangrijk zijn om het risico op bias in deze onderzoeken te verminderen.

Tabel 5.34 Samenvatting van het bewijsprofiel voor een gluten-vrij en caseïnevrij dieet versus controlegroep bij kinderen met autisme

<i>Outcome</i>	<i>Autistic behaviours</i>
Study	Knivsberg e.a., 2003
Effect size	MD = -5,60 (-9,04, -2,16)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 20)
Forest plot	Biomedical

- 1 Downgraded for risk of performance bias as unclear if intervention groups received same care apart from treatment, and non-blind
- 2 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism
- 3 Downgraded for imprecision as the sample size is small

Grade: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

Wetenschappelijk bewijs vitaminen, mineralen en supplementen voor autistisch gedrag

Geen van de geselecteerde RCT's, quasi-experimentele, of observationele onderzoeken vergeleken vitaminen, mineralen of supplementen met de gebruikelijke behandeling of een placebo, of onderzochten voedingssupplementen zonder controlegroep, bij volwassenen met autisme. Op basis van de regels voor extrapolatie werden gegevens geïncorporeerd vanuit een populatie van kinderen met autisme. Een reeks supplementen is onderzocht bij kinderen met autisme. Eén RCT vergeleek de effecten van een spijsverteringsenzym-supplement met een placebo (zie tabel 5.35). Een placebocontroleerd onderzoek vergeleek een aminozuursuppletie (L-carnosine) met een placebo (zie tabel 5.36). Van de observationele onderzoeken die in het volgende narratief zullen worden beoordeeld, is er één open-label-voor-en-naonderzoek zonder controlegroep die de effecten onderzocht van ijzersuppletie (Dosman e.a., 2007); twee open-label-voor-en-naonderzoeken onderzochten de effecten van een magnesium-vitamine B6-supplement (Martineau, 1988; Mousainbosc, 2006) en een observationeel casecontroleonderzoek vergeleek een vitaminen-mineralensupplement (micro-nutriënt) met standaardmedicatiemanagement bij kinderen met autisme (Mehl-Madrona, 2010).

Munasinghe e.a. (2010) vergeleken een spijsverteringsenzym-suppletie (Peptizyde™) met een placebo bij kinderen met autisme. Peptizyde™ is een combinatie van drie proteolytische enzymen die van planten zijn afgesplitst (peptidase, protease 4.5 en papaïne) en is ontworpen als een aanvulling of alternatief voor het gluten- en caseïnevrij dieet. Dit onderzoek kon geen

bewijs vinden voor significante effecten van de behandeling van Peptizyde™ op het belangrijkste autistische communicatiesymptoom zoals beoordeeld door ouders op een schaal van de woordenschat-Language Development Survey (test voor de algehele effect: $Z = 0,16$; $p = 0,88$), op het appelerend probleemgedrag zoals gewaardeerde door ouders op de Global Behaviour Rating Scale (test voor de algehele effect: $Z = 0,78$; $p = 0,44$), of op door ouders gemeten op gastro-intestinale klachten (test voor de algehele effect: $Z = 0,84$; $p = 0,40$).

Chez e.a. (2002) vergeleken L-carnosinesuppletie met een placebo. Dit onderzoek leverde geen bewijs voor een statistisch significant effect van de behandeling op het autistisch gedrag zoals gemeten door de Childhood Autism Rating Scale (test voor de algehele effect: $Z = 1,56$; $p = 0,12$) of op de ernst van de symptomen of de verbetering van autisme zoals beoordeeld op de Clinical Global Impressions Scale (test voor totale effect: $Z = 1,34$; $p = 0,18$). Dus dit onderzoek vond geen bewijzen voor significante verschillen tussen kinderen met autisme die een L-carnosinesuppletie kregen en degenen die een placebo kregen. Daarnaast is dit onderzoek gedegradeerd, omdat het risico bestaat op vertekening als gevolg van baselinegroepsverschillen in autistisch gedrag zoals gemeten door de Gilliam Autism Rating Scale (GARS).

Tabel 5.35 Samenvatting van het bewijsprofiel voor spijsverteringsenzym-supplementen ('digestieve enzymen') versus placebo bij kinderen met autisme

<i>Outcome</i>	<i>Autistic core symptom (communication)</i>	<i>Challenging behaviour</i>	<i>Gastrointestinal symptoms</i>
Study	Munasinghe e.a., 2010	Munasinghe e.a., 2010	Munasinghe e.a., 2010
Effect size	MD = 1,36 (-15,74, 18,46)	MD = 0,18 (-0,27, 0,63)	MD = 0,14 (-0,19, 0,47)
Quality of evidence (GRADE)	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}	Low ^{1,2}
Number of studies/ participants	(K = 1; N = 43)	(K = 1; N = 43)	(K = 1; N = 43)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical

1 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism

2 Downgraded for imprecision as the sample size is small

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean difference

Tabel 5.36 Samenvatting van het bewijsprofiel voor L-carnosine versus placebo bij kinderen met autisme

<i>Outcome</i>	<i>Autistic behaviours</i>	<i>Symptom severity/ improvement</i>
Study	Chez e.a., 2002	Chez e.a., 2002
Effect size	MD = -4,01 (-9,03, 1,01)	MD = 2,14 (-0,99, 5,27)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2,3}	Very low ^{1,2,3}
Number of studies/ participants	(K = 1; N = 31)	(K = 1; N = 31)
Forest plot	Biomedical	Biomedical

- 1 Downgraded for risk of bias due to baseline group differences in autistic behaviours as measured by the Gilliam Autism Rating Scale (GARS)
- 2 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism
- 3 Downgraded for imprecision as the sample size is small

Eén open-label observationeel onderzoek zonder controlegroep onderzocht de effecten van ijzersuppletie op slaapproblemen in samenhang met autisme bij kinderen (Dosman, 2007). Echter, gegevens over werkzaamheid konden niet worden geëxtraheerd voor dit onderzoek. De auteurs meldden bewijzen voor een statistisch significant effect van de behandeling met ijzersuppletie op comorbide slaapproblemen, waarbij de score van de rusteloze slaap een verbetering laat zien tussen pre en post ijzersuppletie ($p = 0,04$). Er werd echter geen significante verandering gemeten op appelerend probleemgedrag tussen de baselinemeting en de meting na de behandeling (zoals gemeten door de Clinical Global Impression ratings van prikkelbaarheid; $p = 0,11$).

Twee observationele open-labelonderzoeken zonder vergelijking (Martineau, 1988; Mousainbosc, 2006) onderzochten de effecten van een magnesium-vitamine B6-supplement op autistisch gedrag en hoewel gegevens over de werkzaamheid niet konden worden geëxtraheerd, rapporteren beide onderzoeken resultaten die wijzen op een statistisch significante verandering van baselinescores na de magnesium-vitamine B6-suppletie. Martineau (1988) rapporteerde een significante verandering vanaf de uitgangswaarde voor ernst van de symptomen ($t = 3,28$, $p < 0,01$). En Mousainbosc (2006) vond verbeterde scores na de behandeling op de belangrijkste communicatiesymptomen bij autisme, op sociale interactie, en op het stereotype gedrag ($p < 0,0001$) zoals vastgesteld door klinische evaluatie met de DSM-IV.

Deze gegevens duiden op significante positieve effecten van de behandeling van magnesium-vitamine B6-supplementen, maar dit bewijs is van

zeer slechte kwaliteit. Het onderzoek van Mousainbosc (2006) is gedegradeerd op grond van het risico van bias (door het ontbreken van een controlegroep, en omdat de gegevens over de werkzaamheid niet kunnen worden geëxtraheerd), door de indirectheid (extrapolatie vanuit kinderen met autisme) en door onnauwkeurigheid (door kleine steekproeven). Daarnaast is Martineau (1988) lager gewaardeerd door het risico van een vertekening, omdat de steekproef werd geselecteerd op basis van eerdere gevoeligheid voor de behandeling. Ook de leeftijd van het onderzoek brengt de generaliseerbaarheid van de bevindingen in twijfel.

Een observationeel case-controleonderzoek vergeleek micronutriënten met standaardmedicatiemanagement bij kinderen met autisme (zie tabel 5.37). De experimentele groep kreeg een breedspectrummicronutriëntsupplement, EMPOWERplus, dat bestond uit alle 14 van de bekende vitamines, 16 dieetmineralen, 3 aminozuren en 3 anti-oxidanten. Mehl-Madrona (2010) vond geen bewijzen voor een statistisch significant effect van de behandeling op de autistisch gedrag zoals gemeten door de Childhood Autism Rating Scale (test voor de algehele effect: $Z = 0,16$; $p = 0,87$). Echter, er was bewijs voor statistisch significante effecten van de behandeling op appelerend probleemgedrag zoals gemeten door de prikkelbaarheid-subschaal van de Aberrant Behaviour Checklist (test voor de algehele effect: $Z = 5,77$; $p < 0,00001$) en op ernst van de symptomen of de verbetering gemeten met de Clinical Global Impressions Scale (test voor totale effect: $Z = 4,11$;

Tabel 5.37 Samenvatting van het bewijsprofiel voor micronutriënten versus standaardmedicatie bij kinderen met autisme

Outcome	Autistic behaviours	Challenging behaviour Symptom severity (irritability)	
Study	Mehl-Madrona, 2010	Mehl-Madrona, 2010	Mehl-Madrona, 2010
Effect size	MD = 0,50 (-5,62, 6,62)	MD = -7,40 (-9,91, -4,89)	MD = -1,38 (-2,04, -0,72)
Quality of evidence (GRADE)	Very low ^{1,2}	Very low ^{1,2}	Very low ^{1,2}
Number of studies/participants	(K = 1; N = 88)	(K = 1; N = 88)	(K = 1; N = 88)
Forest plot	Biomedical	Biomedical	Biomedical

1 Downgraded for risk of bias as this is a non-randomised and non-blinded study

2 Downgraded for indirectness as extrapolating from children with autism

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MD: mean differende

$p < 0,0001$). Dus het bewijs van dit onderzoek suggereert dat de kinderen met autisme met micronutriënten minder appelerend probleemgedrag vertoonden, en minder ernstige symptomen dan de deelnemers die standaardmedicatie gebruikten. Echter, dit onderzoek werd gedegradeerd naar een zeer lage kwaliteit vanwege de indirectheid van het bewijsmateriaal en het hoge risico van een vertekening als gevolg van het ontbreken van randomisatie en blinde toewijzing.

Conclusie wetenschappelijk bewijs

Er konden geen onderzoeken worden geïncludeerd die restrictieve diëten, vitaminen, mineralen of supplementen bij volwassenen met autisme onderzoeken en daarom zijn alle onderzochte data indirect betrokken vanuit extrapolatie van onderzoeken van kinderen met autisme. De enige RCT naar de effecten van restrictieve diëten bij kinderen met autisme vond beperkt bewijs voor een positief effect van een gluten- en caseïnevrij dieet op autistisch gedrag. Daarnaast meldde een observationeel voor-en-na onderzoek naar de effecten van een ketogeen dieet op autistisch gedrag bij kinderen met autisme ook beperkt bewijs voor gunstige effecten van dit beperkende dieet. Echter, de kwaliteit van dit bewijs werd gedegradeerd vanwege een hoog risico op een vertekening, als gevolg van het ontbreken van blinde toewijzing. Dit is een onderwerp dat nog niet is aangepakt, maar dit zou effectief kunnen worden gedaan door middel van het opnemen van een controlegroep met een aandacht-placebo.

Het bewijs voor vitaminen, mineralen en supplementen is meer gemengd. De twee RCT's die de effecten van voedingssupplementen onderzochten bij kinderen met autisme, waarvan één een aminozuursupplement (L-carnosine) met een placebo vergeleek en een ander een spijsverterings-enzym-suppletie vergeleek met een placebo, vonden geen van beide bewijs voor statistisch significante effecten van de behandeling op de autistische gedragingen. De observationele onderzoeken van vitaminen, mineralen en supplementen waren over het algemeen positiever. Bijvoorbeeld: het enige gecontroleerde observationele onderzoek vergeleek micronutriënten met standaardmedicatie voor kinderen met autisme en vond bewijzen voor significante effecten van de behandeling op appelerend gedrag en de ernst van de symptomen/verbetering, hoewel er geen significante effecten van de behandeling werden waargenomen voor autistisch gedrag, zoals beoordeeld gemeten met de Childhood Autism Rating Scale. De observationele voor-en-na onderzoeken (zonder controlegroep) laten resultaten zien die wijzen op vermindering van slaapproblemen als gevolg van ijzersuppletie en op de ernst van de symptomen en de belangrijkste autistische symptomen als gevolg van post-magnesium-vitamine B6-suppletie.

Samengevat is het bewijs voor de restrictieve diëten bij kinderen met autisme veelbelovend. Echter, het risico op vertekening en de indirectheid van de gegevens heeft als gevolg dat er een zeer lage kwaliteit van evidentie is. Terwijl ook het bewijs voor vitaminen, mineralen en supplementen niet consistent is, bestaat de indruk dat er gunstige effecten zijn van micronutriënten op gedragsproblematiek, van ijzersuppletie op comorbide slaapproblemen en van magnesium-vitamine B6-suppletie op autistisch gedrag. Er zijn echter gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken nodig ter bevestiging van de bestaande lage tot zeer lage kwaliteit van bewijs voor diëten, vitaminen, mineralen en supplementen bij mensen met autisme.

Kosteneffectiviteit

Er zijn geen onderzoeken gevonden over de kosteneffectiviteit van restrictieve diëten, vitaminen, mineralen of supplementen met behulp van een systematische search van de economische literatuur die is ondernomen voor deze richtlijn. Details over de methoden die werden gebruikt voor de systematische search naar de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

Overige overwegingen

Het bewijs voor het gebruik van restrictieve diëten, vitaminen, mineralen en supplementen bij autisme is indirect (geëxtrapoleerd vanuit gegevens over kinderen) en slechts van lage tot zeer lage kwaliteit. Van de vier onderzoeken waaruit gegevens geëxtraheerd konden worden over de werkzaamheid, geven twee positieve effecten van de behandeling aan, één voor een restrictief dieet (glutenvrij en caseïnevrij dieet) en één voor een voedingssupplement (micronutriënten). Echter, de twee andere onderzoeken vinden geen significante effecten van de behandeling van de supplementen: voor zowel het aminozuur L-carnosine als voor een spijsverteringsenzym-suppletie. De laatste van deze onderzoeken is van een relatief hogere kwaliteit dan de andere onderzoeken en is de enige geblindeerde trial. Ook dit onderzoek heeft echter nog altijd een lage kwaliteit. Op basis van dit bewijs werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs was voor de veiligheid en werkzaamheid van restrictieve diëten of vitaminen, mineralen of supplementen.

Aanbevelingen

- Het gebruik van restrictieve diëten (zoals het gluten- en caseïnevrij dieet of het ketogene dieet), vitaminen, mineralen en voedingssupplementen (ijzersuppletie) kan op grond van het huidige wetenschappelijke bewijs niet aanbevolen worden voor de behandeling van kernsymptomen bij volwassenen met een ASS.

Onderzoeksaanbevelingen

- De werkgroep beveelt aan gerandomiseerde en geblindeerde placebo-gecontroleerde onderzoeken te doen naar de effecten bij volwassenen met ASS van het gebruik van de diëten, vitaminen, mineralen of supplementen op de ASS-kernsymptomen en de geassocieerde symptomen.

16.2 Chelatietherapie

Chelatie, ook bekend als detoxificatie, maakt gebruik van een of meerdere substanties (chelerende producten) om toxische materialen uit het lichaam te verwijderen, inclusief zware metalen zoals kwik. Er is een groot scala aan chelerende agentia, elk met hun eigen effectiviteit en bijwerkingenprofiel. Het betreft onder andere alfa-liponzuur; cysteine, dimercaptosuccinaat, natriumdimercaptopropaansulfonaat, ethyleen-dinitrilo-tetra-acetaat-dinatrium; nanocolloïdale detoxificatiefactoren; thiamine-tetra-hydrofurfuryl-disulfide; en zeoliet. Er is momenteel geen klinische bewijsvoering voor de effectiviteit van chelatie voor individuen met een ASS (zie zie Research Autism: www.researchautism.net/autism_treatments_therapies_intervention.ikml?print&ra=25), bovendien zijn er vragen over de veiligheid van deze interventie (Fombonne, 2008).

Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Drie onderzoeken naar de effecten van ontgiftingsmiddelen, meso-2,3-dimercaptosuccinic-zuur (DMSA), of thiamine-tetra-hydrofurfuryl-acrylaat-disulfide (TTFD) bij de behandeling van mensen met ASS werden gevonden bij de eerste zoekpoging (Adams e.a., 2009a; 2009b; Geier & Geier, 2006; Lonsdale e.a., 2002). Maar deze onderzoeken werden allemaal bij de eerste schifting geëxcludeerd (op basis van de samenvatting) omdat leeftijd van de steekproef gemiddeld lager dan 15 jaar was.

Wetenschappelijk bewijs

Zoals in het voorafgaande besproken, was er geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van chelatie bij volwassenen met ASS die aan de criteria voldeden.

Conclusie wetenschappelijk bewijs

Er was geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van chelatie bij volwassenen met een ASS.

Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van chelatie, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

Overige overwegingen

Zoals in het voorafgaande beschreven was er geen klinisch bewijs voor het gebruik van chelatie bij volwassenen met ASS. Maar bij bespreking door de richtlijnwerkgroep werd benadrukt dat de behandeling zeer omstreden is. Mensen met ASS of hun familie of verzorgers vragen naar chelatie als geneesmiddel, maar naar het oordeel van de richtlijnwerkgroep kan dit ernstige risico's voor de gezondheid opleveren. Vanwege gebrek aan bewijs en de zorgen van de richtlijnwerkgroep over de veiligheid werd besloten dat chelatietherapie niet moet worden aanbevolen voor de behandeling van autisme.

Aanbeveling

- De werkgroep kan het gebruik van chelatietherapie (bijvoorbeeld zink-chelatie) bij de behandeling van kernsymptomen, dan wel aan de ASS verbonden gedragsproblemen, niet aanbevelen.

16.3 Hyperbare-zuurstofbehandeling

Hyperbare-zuurstofbehandeling maakt gebruik van zuurstof die het individu inademt in een cabine waarin de druk hoger is dan de atmosferische druk. De therapie beoogt een verhoogde opname van zuurstof in het lichaamswefsel. Hyperbare-zuurstofbehandeling wordt gebruikt bij hoge drukken (hoger dan 2,0 bar) bij de behandeling van decompressieziekte, arteriële-gasembolie, koolstofmonoxidevergiftiging (Leach e.a., 1998), amyotrofe laterale sclerose (ALS) (Steele e.a., 2004) en complexe regionale pijnsyndromen (Kiralp e.a., 2004). Voor de behandeling van standaard medische problemen wordt hyperbare-zuurstofbehandeling als veilig beschouwd, ervan uitgaand dat (trainings)technische voorwaarden en de beschikbaarheid van expertise vervuld zijn (zie Research Autism: www.researchautism.net/autism_treatments_therapies_intervention.ikml?print&ra=67&infolevel=4). Hyperbare-zuurstofbehandeling is ook gebruikt bij lagere drukken (1,5 bar) voor de behandeling van het foetale-alcoholsyndroom (Stoller, 2005) en ischemische hersenletsels (Neubauer e.a., 1992).

Het voorstel om hyperbare-zuurstofbehandeling in te zetten bij de behandeling van autismespectrumstoornissen is gebaseerd op bevindingen van beeldvormend onderzoek, waar hypoperfusie in verscheidene hersengebieden, vooral de temporale regio's, werd aangetoond bij individuen met een ASS. Hieruit volgt de hypothese dat hyperbare-zuurstofbehandeling de afgenomen bloedflow kan compenseren, door het plasma en weefsels te verrijken met zuurstof, resulterend in een symptoomreductie bij mensen met een ASS (Rossignol & Rossignol, 2006).

Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Zes onderzoeken naar de effecten van hyperbare-zuurstoftherapie voor personen met ASS werden gevonden bij de eerste zoekpoging (Bent e.a., 2012; Chungpaibulpatana e.a., 2008; Granpeesheh, e.a., 2010; Jepson e.a., 2011; Rossignol e.a., 2007; 2009). Maar deze onderzoeken werden uitgesloten bij de eerste schifting (op basis van de samenvatting) als gevolg van een gemiddelde steekproefleeftijd van minder dan 15 jaar oud.

Wetenschappelijk bewijs

Zoals in het voorafgaande besproken, was er geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van hyperbare-zuurstoftherapie bij volwassenen met ASS die aan de toelatingscriteria voldeden.

Conclusie wetenschappelijk bewijs

Er was geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van hyperbare-zuurstoftherapie bij volwassenen met ASS.

Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van hyperbare-zuurstoftherapie, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

Overige overwegingen

Zoals in het voorafgaande beschreven was er geen klinisch bewijs voor het gebruik van hyperbare-zuurstoftherapie bij volwassenen met ASS. Maar tijdens bespreking door de richtlijnwerkgroep werd benadrukt dat er risico's zijn verbonden aan het gebruik van deze behandeling voor volwassenen met ASS en dat die niet gerechtvaardigd zijn als de werkzaamheid van de behandeling voor autistisch gedrag niet is vastgesteld. Op basis van het gebrek aan bewijs heeft de richtlijnwerkgroep besloten dat hyperbare-

zuurstoftherapie niet moet worden aanbevolen voor de behandeling van autisme.

Aanbeveling

- De werkgroep kan het gebruik van hyperbare-zuurstoftherapie bij de behandeling van kernsymptomen, dan wel aan de ASS verbonden gedragsproblemen, niet aanbevelen.

16.4 Testosteronregulatie

Leuprolide is een middel dat de hoeveelheid testosteron en oestrogenen in het lichaam kan verlagen. Geier en Geier (2005) suggereerden dat dit middel effectief is voor de behandeling van autismespectrumstoornissen, ervan uitgaand dat kwiktoxiciteit – verhoogd door een overmaat aan testosteron – de voornaamste oorzaak is van een ASS. De veronderstelde verbanden tussen autismespectrumstoornissen en testosteron en tussen autismespectrumstoornissen en vaccinaties die het kwikbevattende conserveringsmiddel thimerosal bevatten, zijn inmiddels implausibel gebleken (Allen, 2007; Parker e.a., 2004). Er bestaat geen bewijs voor het aanwenden van testosteronregulatie in de behandeling van een ASS (zie Research Autism: www.researchautism.net/autism_treatments_therapies_intervention.ikml?print&ra=24&infolevel=4). Bovendien zou leuprolide, als het door kinderen en adolescenten gebruikt zou worden, de seksuele ontwikkeling en het seksuele functioneren ernstig een onomkeerbaar kunnen beschadigen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Selectie van onderzoeken

Bij de eerste zoekpoging werd een onderzoek gevonden naar het effect van testosteronregulering met behulp van anti-androgeentherapie bij de behandeling van mensen met ASS (Geier & Geier, 2006). Maar dit onderzoek werd bij de eerste schifting uitgesloten (op basis van de samenvatting) als gevolg van een gemiddelde steekproefleeftijd van minder dan 15 jaar oud.

Wetenschappelijk bewijs

Zoals in het voorafgaande besproken was er geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van testosteronregulering bij volwassenen met ASS die aan de toelatingscriteria voldoen.

Conclusie

Er was geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van testosteronregulering bij volwassenen met ASS.

Kosteneffectiviteit

Voor deze richtlijn werd de economische literatuur systematisch doorzocht op onderzoeken naar de kosteneffectiviteit van testosteronregulering, zonder dat deze werden gevonden. Details over de gebruikte systematische zoekmethoden in de economische literatuur worden beschreven in hoofdstuk 1.

Overige overwegingen

Zoals in het voorafgaande beschreven, was er geen klinisch bewijs voor de effectiviteit van testosteronregulering bij volwassenen met ASS. Maar bij bespreking door de richtlijnwerkgroep werd benadrukt dat testosteronregulering zeer omstreden is en soms wordt aangeboden aan mensen met ASS, soms via hun familie of verzorgers. Vanwege de ernstige gezondheidsrisico's en het gebrek aan bewijs over de werking werd besloten dat testosteronregulering niet moet worden aanbevolen voor de behandeling van autisme.

Aanbeveling

- De werkgroep ziet geen plaats voor testosteronregulatie in de medische behandeling van de ASS-kernsymptomen of in de behandeling van aan de ASS-geassocieerde gedragsstoornissen.

Literatuur

- Adams, J.B., Baral, M., Geis, E., Mitchell, J., Ingram, J., Hensley, A., e.a. (2009a). Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders, part A: Medical results. *BMC Clinical Pharmacology*, 9, 16. Raadpleegbaar via: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6904-9-16.pdf>.
- Adams, J.B., Baral, M., Geis, E., Mitchell, J., Ingram, J., Hensley, A., e.a. (2009b). Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders, part B: Behavioral results. *BMC Clinical Pharmacology*, 9, 17. Raadpleegbaar via: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6904-9-17.pdf>.
- Allen, A. (2007, May 28). Thiomersal on trial: The theory that vaccines cause autism goes to court. Retrieved from: http://www.slate.com/articles/health_and_science/medical_examiner/2007/05/thimerosal_on_trial.html.
- Aman, M.G., Burrow, W.H., & Wolford, P.L. (1995a). The Aberrant Behavior Checklist-Community: Factor validity and effect of subject variables for adults in group homes. *American Journal of Mental Retardation*, 100, 283-292.
- Aman, M.G., Lam, K.S., & Collier-Crespin, A. (2003). Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 527-534.
- Aman, M.G., Singh, N.N., Stewart, A.W., & Field, C.J. (1985). The Aberrant Behavior Checklist. *American Journal of Mental Deficiency*, 89, 492-502.
- Aman, M.G., Van Bourgondien, M.E., Wolford, P.L., Wolford, P.L., & Sarpahre, G. (1995b). Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: Prevalence and patterns of use. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1672-1681.
- Aman, M.G., Lam, K.S., & Van Bourgondien, M.E. (2005). Medication patterns in patients with autism: Temporal, regional, and demographic influences. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 15, 116-26.
- Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 107, 4389-94.
- Antochi, R., Stavrakaki, C., & Emery, P.C. (2003). Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. *Postgraduate Medicine Journal*, 9, 139-146.
- Arendt, J. (1997). Safety of melatonin in long-term use (?). *Journal of Biological Rhythms*, 12, 673-681.
- Arendt, J. (2003). Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 427-431.

- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63-77.
- Balkom, A.L.J.M van, Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Bockting, C.L.H., Spijker, J., Hermens, M.L.M., & Meeuwissen, J.A.C.; namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. (2012). *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Tweede revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Baron-Cohen, S. (1991). The development of a theory of mind in autism: deviance and delay? *Psychiatric Clinics of North America*, 14, 33-51.
- Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Bullmore, E.T., Wheelwright, S., Ashwin, C., & Williams, S.C. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 24, 355-361.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The 'Reading the Mind in the Eyes' test, revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger's syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 241-251.
- Barthelemy, C., Adrien, J.L., Tanguay, P., Garreau, B., Fermanian, J., Roux, S., e.a. (1990). The Behavioral Summarized Evaluation: Validity and reliability of a scale for the assessment of autistic behaviours. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 189-203.
- Bellini, S. (2004). Social skill deficits and anxiety in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 19, 78-86.
- Belsito, K.M., Law, P.A., Kirk, K.S., Landa, R.J., & Zimmerman, A.W. (2001). Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 175-181.
- Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., Nemeth, E., & Hendren, R.L. (2012). Brief report: Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in children with autism spectrum disorder: A clinical trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 1127-1132.
- Bethea, T.C., & Sikich, L. (2007). Early pharmacological treatment of autism: A rationale for developmental treatment. *Biological Psychiatry*, 61, 521-37.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006(1)*, Article CD005593. Retrieved September 15, 2011. The Cochrane Library Database.
- Birks, J., & Harvey, R.J. (2006). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Systematic Reviews 2006(1)*, Article CD001190. Retrieved September 15, 2011. The Cochrane Library Database.

- Birks, J., Grimley Evans, J., Iakovidou, V., Tsolaki, M., & Holt, F.E. (2009). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2009(2), Article CD001191. Retrieved September 15, 2011. The Cochrane Library Database.
- Borre, R. Vanden, Vermote, R., Buttiëns, M., Thiry, P., Dierick, G., Geutjens, J., e.a. (1993). Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87, 167-171.
- Broadstock, M., Doughty, C., & Eggleston, M. (2007). Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. *Autism*, 11, 335-348.
- Brodkin, E.S., McDougle, C.J., Naylor, S.T., Cohen, D.J., & Price, L.H. (1997). Clomipramine in adults with pervasive developmental disorders: A prospective open-label investigation. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 7, 109-21.
- Brudnak, M.A., Rimland, B., Kerry, R.E., Dailey, M., Taylor, R., Stayton, B., e.a. (2002). Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders: Is it worth another look? *Medical Hypotheses*, 58, 422-428.
- Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, 5, 251-261.
- Buitelaar, J.K., Engeland, H. van, Kogel, K. de, Vries, H. de, Hooff, J. van, Ree J. van (1992). The adrenocorticotrophic hormone (4-9). analog ORG 2766 benefits autistic children: Report on a second controlled clinical trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 1149-1156.
- Buitelaar, J.K., Dekker, M.E.M., van Ree, J.M., & Engeland, H. van. (1996). A controlled trial with ORG 2766, an ACTH-(4-9). analog, in 50 relatively able children with autism. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 13-19.
- Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers FE, van Soest MM, e.a. (2008). Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 9.
- Buitelaar, J.K., Gaag, R.J. van der, & Hoeven, J. van der. (1998). Buspirone in the management of anxiety and irritability in children with pervasive developmental disorders: results of an open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 56-59.
- Cai, G., Edelman, L., Goldsmith, J.E., Cohen, N., Nakamine, A., Reichert, JG, e.a. (2008). Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Medical Genomics*, 1, 50. Raadpleegbaar via: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1755-8794-1-50.pdf>.

- Cajochen, C., Krauchi, K., & Wirz-Justice, A. (2003). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of Neuroendocrinology*, *15*, 432-437.
- Canitano, R. (2007). Epilepsy in autism spectrum disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *16*, 61-66.
- Canitano, R., & Scandurra V. (2011). Psychopharmacology in autism: An update. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*, 18-28.
- Casanova, M.F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for ASD. *Neuroscientist*, *9*, 496-507.
- Charlton, C.G., Miller, R.L., Crawley, J.N., Handelman, G.E., O'Donohue, T.L. (1983). Secretin modulation of behavioural and physiological functions in the rat. *Peptides*, *4*, 739-742.
- Chez, M.G., Buchanan, C.P., Bagan, B.T., Hammer, M.S., McCarthy, K.S., Ovrutskaya, I., e.a. (2000). Secretin and autism: A two-part clinical investigation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*, 87-94.
- Chez, M.G., Buchanan, C.P., Aimonovitch, M.C., Handelman, G.E., & O'Donohue TL. (2002). Micronutrients versus standard medication management in autism: A naturalistic case-control study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *17*, 833-837.
- Chez, M.G., Buchanan, T.M., Becker, M., Kessler, J., Aimonovitch, M.C., & Mrazek, S.R. (2003). Donepezil hydrochloride: A double-blind study in autistic children. *Journal of Pediatric Neurology*, *1*, 83-88.
- Chez, M.G., Burton, Q., Dowling, T., Chang, M., Khanna, P., & Kramer, C. (2007). Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability. *Journal of Child Neurology*, *22*, 574-579.
- Chungpaibulpatana, J., Sumpatanarax, T., Thadakul, N., Chantharatreerat, C., Konkaew, M., & Aroonlimsawas, M. (2008). Hyperbaric oxygen therapy in Thai autistic children. *Journal of the Medical Association of Thailand*, *91*, 1232-1238.
- Coben, R., & Padolsky, I. (2007). Assessment-guided neurofeedback for autistic spectrum disorder. *Journal of Neurotherapy*, *11*, 5-23.
- Connor, J.R., Boyer, P.J., Menzies, B.S., Dellinger, B., Allen, R.P., Ondo, W.G., & Earley, C.J. (2003). Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, *61*, 304-309.
- Constantino, J.N., Hudziak, J.J., & Todd, R.D. (2003). Deficits in reciprocal social behaviour in male twins: Evidence for a genetically independent domain of psychopharmacology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*, 458-467.

- Cook, E.H. Jr., Rowlett, R., Jselskis, C., & Leventhal BL. (1992). Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 739-745.
- Cook, E.H., & Leventhal, B.L. (1996). The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics*, 8, 348-354.
- Croonenberghs, J., Wauters, A., Deboutte, D., Verkerk, R., Scharpe, S., & Maes, M. (2007). Central serotonergic hypofunction in autism: Results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge test. *Neuro Endocrinology Letters*, 28, 449-55.
- D'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M., e.a. (1996). Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatrica*, 85, 1076-1079.
- Damasio, A.R., & Maurer, R.G. (1978). A neurological model for childhood autism. *Archives of Neurology*, 35, 777-786.
- Daniels, J.L., Forssen, U., Hultman, C.M., Cnattingius, S., Savitz, D.A., Feychting, M., & Sparen, P. (2008). Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*, 121, e1357-e1362.
- DeLong, G.R., Ritch, C.R., & Burch, S. (2002). Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: Correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44, 652-9.
- Dhumad, S., & Markar, D. (2007). Audit on the use of antipsychotic medication in a community sample of people with learning disability. *The British Journal of Developmental Disabilities*, 53, 47-51.
- Di Simplicio, M., Massey-Chase, R., Cowen, P.J., & Harmer, C.J. (2009). Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 241-248.
- Domes, G., Heinrichs, M., Gläscher, J., Büchel, C., Braus, D.F., & Herpertz, S.C. (2007). Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biological Psychiatry*, 62, 1187-1190.
- Donaldson, Z.R., & Young, L.J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322, 900-904.
- Dosman, C., Drmic, I., Brian, J., Senthilselvan, A., Harford, M., Smith, R., & Roberts, S.W. (2006). Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: Prevalence of low serum ferritin concentration. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 1008-1009.
- Dosman, C.F., Brian, J.A., Drmic, I.E., Senthilselvan, A., Harford, M.M., Smith, R.W., e.a. (2007). Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatric Neurology*, 36, 152-158.

- Drago, F., Pedersen, C.A., Caldwell, J.D., & Prange, A.J. Jr. (1986). Oxytocin potently enhances novelty-induced grooming behaviour in the rat. *Brain Research*, 368, 287-295.
- Dunn-Geier, J., Ho, H.H., Auersperg, E., Doyle, D., Eaves, L., Matsuba, C., e.a. (2000). Effect of secretin on children with autism: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 796-802.
- Earley, C.J. (2003). Restless legs syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348, 2103-2109.
- Earley, C.J., Connor, J.R., Beard, J.L., Malecki, E.A., Epstein, D.K., & Allen, R.P. (2000). Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 54, 1698-1700.
- Edwards, D.J., Chugani, D.C., Chugani, H.T., Chehab, J., Malian, M., & Aranda, J.V. (2006). Pharmacokinetics of buspirone in autistic children. *Journal of Clinical Pharmacology*, 46, 508-514.
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S.A., Del Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., e.a. (2000). Sleep in subjects with autistic disorder: A neurophysiological and psychological study. *Brain Development*, 22, 88-92.
- Erickson, C.A., Posey, D.J., Stigler, K.A., Mullett, J., Katschke, A.R., & McDougle, C.J. (2007). A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology*, 191, 141-147.
- Esbensen, A.J., Greenberg, J.S., Seltzer, M.M., & Aman, M.G. (2009). A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 1339-1349.
- Evangelidou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., Spilioti, M., Skarpalezou, A., Makaronas, N., e.a. (2003). Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: Pilot study. *Journal of Child Neurology*, 18, 113-118.
- Fatemi, S.H., Halt, A.R., Stary, J.M., Kanodia, R., Schulz, S.C., & Realmuto, G.R. (2002). Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in the autistic parietal and cerebellar cortices. *Biological Psychiatry*, 52, 805-810.
- Findling, R.L. (2005). Pharmacological treatment of behavioural symptoms in autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 26-31.
- Findling, R.L., Steiner, H., & Weller, E.B. (2005). Use of antipsychotics in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 29-40.
- Fish, B. (1985). Children's psychiatric rating scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 753-770.
- Fischer-Shofty, M., Shamay-Tsoory, S.G., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2010). The effect of intranasal administration of oxytocin on fear recognition. *Neuropsychologia*, 48, 179-184.

- Fombonne, E. (2008). Thimerosal disappears but autism remains. *Archives of General Psychiatry*, 65, 15-16.
- Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., & Wilcock, G.K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 137-147.
- Freeman, J.M., Kossoff, E.H., & Hartman, A.L. (2007). The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*, 119, 535-543.
- Freeman, B.J., Ritvo, E.R., Yokota, A., & Ritvo, A. (1986). A scale for rating symptoms of patients with the syndrome of autism in real life settings. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25, 130-136.
- Fremeau, R.T. Jr., Jensen, R.T., Charlton, C.G., Miller, R.L., O'Donohue, T.L., & Moody, T.W. (1983). Secretin: specific binding to rat brain membranes. *Journal of Neuroscience*, 3, 1620-1625.
- Gagiano, C., Read, S., Thorpe, L., Eerdeken, M., & Hove, I. van. (2005). Short- and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behaviour disorders. *Psychopharmacology*, 179, 629-636.
- Geier, D.A., & Geier, M.R. (2006). A clinical trial of combined anti-androgen and anti-heavy metal therapy in autistic disorders. *Neuroendocrinology Letters*, 27, 833-838.
- Geier, M., & Geier, D. (2005). The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. *Medical Hypotheses*, 64, 946-54.
- Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., & Greden, J. (2002). Depression in persons with autism: Implications for research and clinical care. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32, 299-306.
- Ghaziuddin, M., & Greden, J. (1998). Depression in children with autism/pervasive developmental disorders: a case-control family history study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 111-115.
- Gillberg, C., & Billstedt, E. (2000). Autism and Asperger syndrome: Co-existence with other clinical disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 321-330.
- Gillott, A., Furniss, F., & Walter, A. (2001). Anxiety in high-functioning children with autism. *Autism*, 5, 277-286.
- Gimpl, G. (2008). Oxytocin receptor ligands: a survey of the patent literature. *Expert Opinion*, 18, 1239-1251.
- Gispen, W.H. (1980). On the neurochemical mechanism of action of ACTH. *Progress in Brain Research*, 53, 193-206.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., e.a. (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006-1011.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., & Charney, D.S. (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. validity. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1012-1016.

- Gordon N. (2000). The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain & Development*, 22, 213-7.
- Goyette, C.H., Conners, C.K., & Ulrich, R.F. (1978). Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6, 221-236.
- Granpeesheha, D., Tarbox, J., Dixon, D.R., Wilke, A.E., Allen, M.S., & Bradstreet, J.J. (2010). Randomized trial of hyperbaric oxygen therapy for children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 268-275.
- Green, J., Gilchrist, A., Burton, D., & Cox, A. (2000). Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 279-293.
- Green, V.A., Pituch, K.A., Itchon, J., Choi, A., O'Reilly, M., & Sigafos, J. (2006). Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Research in Developmental Disabilities*, 27, 70-84.
- Greenhill, L.L., Swanson, J.M., Vitiello, B., Davies, M., Clevenger, W., Wu, M., e.a. (2001). Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: The MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 180-187.
- Gregory, S.G., Connelly, J.J., Towers, A., Johnson, J., Biscocho, D., Markunas, C.A., e.a. (2009). Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Medicine*, 7, 62.
- Gualtieri, C.T. (2002). *Psychopharmacology of brain injured and mentally retarded patients*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Gualtieri, T., Chandler, M., Coons, T.B., & Brown, L.T. (1989). Amantadine: A new clinical profile for traumatic brain injury. *Clinical Neuropharmacology*, 12, 258-270.
- Guastella, A.J., Mitchell, P.B., & Dadds, M.R. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological Psychiatry*, 63, 3-5.
- Guastella, A.J., Einfeld, S.L., Gray, K.M., Rinehart, N.J., Tonge, B.J., Lambert, T.J., & Hickie, I.B. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 67, 692-4.
- Guérolé, F., Godbout, R., Nicolas, A., Franco, P., Claustrat, B., & Baleyte, J.M. (2011). Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: Systematic review and discussion. *Sleep Medicine Reviews*, 15, 379-87.
- Guy, W. (1976a). Clinical Global Impressions. In W. Guy, *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised* (DHEW Publ No ADM 76-338) (pp. 218-222). Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
- Guy, W. (1976b). Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms scale (DOTES). In W. Guy, *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised* (DHEW Publ No ADM 76-338) (pp. 223-244). Rockville, MD: National Institute of Mental Health.

- Haas, R.H., Rice, M.A., Trauner, D.A., & Merritt, T.A. (1986). Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics, 1*, 225-246.
- Haessler, F., Glaser, T., Beneke, M., Pap, A.F., Bodenschatz, R., Reis, O.; Zuclophen-thixol Disruptive Behaviour Study Group. (2007). Zuclophen-thixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours: Discontinuation study. *The British Journal of Psychiatry, 190*, 447-448.
- Hallett, V., Ronald, A., & Happe, F. (2009). Investigating the association between autistic-like and internalizing traits in a community-based twin sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 48*, 618-627.
- Hampson, D., Gholizadeh, S., & Pacey, L. (2012). Pathways to drug development for autism spectrum disorders. *Clinical Pharmacology and Therapeutics, 91*, 189-200.
- Handen, B.L., Feldman, H., Gosling, A., Breaux, A.M., & McAuliffe, S. (1991). Adverse side effects of Ritalin among mentally retarded children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 30*, 241-245.
- Handen, B.L., & Hardan, A.Y. (2006). Open-label, prospective trial of olanzapine in adolescents with subaverage intelligence and disruptive behavioral disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 45*, 928-935.
- Haracopos, D., & Kelstrup, A. (1975). *Psykotisk adfærd* [Psychotisch gedrag]. København: Så-materialer.
- Hardan, A.Y., Jou, R.J., & Handen, B.L. (2004). A retrospective assessment of topiramate in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 14*, 426-432.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychological stress. *Biological Psychiatry, 54*, 1389-1398.
- Hellings, J.A., Weckbaugh, M., Nickel, E.J., Cain, S.E., Zarccone, J.R., Reese, R.M., e.a. (2005). A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 15*, 682-692.
- Hellings, J.A., Zarccone, J.R., Reese, R.M., Valdovinos, M.G., Marquis, J.G., Fleming, K.K., & Schroeder, S.R. (2006). A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 36*, 401-411.
- Hemert, J.C.J. van. (1975). Pipamperone (Dipiperon, R3345). in troublesome mental retardates: A double-blind placebo controlled cross-over study with long-term follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 52*, 237-245.
- Hen, M.H. de, & H.M. Geurts. (2008). Is neurofeedback effectief bij kinderen met ADHD? *Tijdschrift voor Neuropsychologie, 2*, 14-27.

- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., e.a. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, *10*, 9:35.
- Hollander, E., Cartwright, C., Wong, C.M., DeCaria, C. M., DelGuidice-Asch, G., Buchsbaum, M.S., e.a. (1998). A dimensional approach to the autism spectrum. *CNS Spectrums*, *3*, 22-39.
- Hollander, E., Tracy, K., Swann, A.C., Coccaro, E.F., McElroy, S.L., Wozniak, P., e.a. (2003). Divalproex in the treatment of impulsive aggression: Efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology*, *28*, 1186-1197.
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., e.a. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological Psychiatry*, *61*, 498-503.
- Hollander, E., Chaplin, W., Soorya, L., Wasserman, S., Novotny, S., Russoff, J., e.a. (2010). Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 990-998.
- Hollander, E., Soorya, L., Chaplin, W., Anagnostou, E., Taylor, B.P., Ferretti, C.J., e.a. (2011). A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, *169*, 292-299.
- Honigfeld, G., Gillis, R.D., & Klett, C.J. (1966). NOSIE-30: a treatment-sensitive ward behavior scale. *Psychological Reports*, *19*, 180-182.
- Horning, M.S., Blakemore, L.J., & Trombly, P.Q. (2000). Endogenous mechanisms of neuroprotection: Role of zinc, copper, and carnosine. *Brain Research*, *852*, 56-61.
- Horvath, K., & Perman, J.A. (2002). Autism and gastrointestinal symptoms. *Current Gastroenterology Reports*, *4*, 251-258.
- Horvath, K., Stefanatos, G., Sokolski, K.N., Wachtel, R., Nabors, L., & Tildon, J.T. (1998). Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *Journal of the Association for Academic Minority Physicians*, *9*, 9-15.
- Howlin, P. (2000). Outcome in adult life for more able individuals with autism or Asperger Syndrome. *Autism*, *4*, 63-83.
- Huitema, R., & Eling, P. (2008). Neurofeedback: Wat is het waard? *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, *2*, 3-13.
- Hyman, S.E., & Nestler, E.J. (1996). Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 151-162.
- Insel, T.R., & Winslow, J.T. (1991). Central administration of oxytocin modulates the infant rat's response to social isolation. *European Journal of Pharmacology*, *203*, 149-152.

- Israngkun, P.P., Newman, H.A.I., Patel, S.T., Duruibe, V.A., & Abou-Issa, H. (1986). Potential biochemical markers for infantile autism. *Neurochemical Pathology*, 5, 51-70.
- Izmeth, M.G.A., Khan, S.Y., Kumarajeewa, D.I., Shivanathan, S., Veall, R.M., & Wiley, Y.V. (1988). Zuclopenthixol decanoate in the management of behavioural disorders in mentally handicapped patients. *Pharmatherapeutica*, 5, 217-227.
- Jahromi, L.B., Kasari, C.L., McCracken, J.T., Lee, L.S., Aman, M.G., McDougle, C.J., e.a. (2009). Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 395-404.
- Jamain, S., Betancur, C., Quach, H., Philippe, A., Fellous, M., Giros, B., e.a. (2002). Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Molecular Psychiatry*, 7, 302-310.
- Jan, J.E., Freeman, R.D., & Fast, D.K. (1999). Melatonin treatment of sleep/wake cycle disorders in children and adolescents. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 491-500.
- Jan, J.E., & O'Donnell, M.E. (1996). Use of melatonin in the treatment of pediatric sleep disorders. *Journal of Pineal Research*, 21, 193-199.
- Jarusiewicz, B. (2002). Efficacy of Neurofeedback for Children in the Autistic Spectrum: A Pilot Study. *Journal of Neurotherapy*, 6, 39-49.
- Jepson, B., Granpeesheh, D., Tarbox, J., Olive, M.L., Stott, C., Braud, S., e.a. (2011). Controlled evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy on the behavior of 16 children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41, 575-588.
- Jonsson, L., Ljunggren, E., Bremer, A., Pedersen, C., Landen, M., Thureson, K. e.a. (2010). Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Medical Genomics*, 3, 10. Raadpleegbaar via: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1755-8794-3-10.pdf>.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Karsten, D., Kivimäki, T., Linna, S.L., Pollari, L., & Turunen, S. (1981). Neuroleptic treatment of oligophrenic patients: A double-blind clinical multi-centre trial of cis(Z)-clopenthixol and haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 294, 39-45.
- Kemp, J.A., & McKernan, R.M. (2002). NMDA receptor pathways as drug targets. *Nature Neuroscience*, 5, 1039-1042.
- Kemper, T., & Bauman, M. (1993). The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurologic Clinics*, 11, 175-187.
- Kendall, T. (2011). The rise and fall of the atypical antipsychotics. *The British Journal of Psychiatry*, 199, 266-268.

- Kim, J.A., Szatmari, P., Bryson, S.E., Streiner, D.L., & Wilson, F.J. (2000). The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism, 4*, 117-132.
- King, B.H., Wright, D.M., Handen, B.L., Sikich, L., Zimmerman, A.W., McMahon, W., e.a. (2001). Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 40*, 658-665.
- Kiralp, M.Z., Yildiz, S., Vural, D., Keskin, I., Ay, H., & Dursun, H. (2004). Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complex regional pain syndrome. *Journal of International Medical Research, 32*, 258-262.
- Kirsch I., Deacon B.J., Huedo-Medina T.B., Scoboria A., Moore T.J., Johnson B.T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med, 5*: 260-8.
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., e.a. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of Neuroscience, 25*, 11489-11493.
- Klin, A., Pauls, D., Schultz, R., & Volkmar, F. (2005). Three diagnostic approaches to Asperger syndrome: implications for research. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 35*, 221-34.
- Knivsberg, A-M., Reichelt, K-L., Høien, T., & Nødland, M. (2003). Effect of dietary intervention on autistic behavior. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 18*, 247-256.
- Kolevzon, A., Mathewson, K.A., & Hollander, E. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: A review of efficacy and tolerability. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 407-414.
- Kooij, J.J.S. (2009). *ADHD bij volwassenen: Diagnostiek en behandeling*. Pearson Assessment and Information.
- Korkmaz, B. (2000). Infantile autism: adult outcome. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry, 5*, 164-170.
- Kornhuber, J., Weller, M., Schoppmeyer, K., & Riederer, P. (1994). Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *Journal of Neural Transmission, 43*, 91-104.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P.J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature, 435*, 673-676.
- Krug, D., Arick, J., & Almond, P. (1993). *Autism screening instrument for educational planning* (2nd ed.). Austin, TX: PRO-ED, Inc.
- Lainhart, J.E., & Folstein, S.E. (1994). Affective disorders in people with autism: A review of published cases. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 24*, 587-601.

- Langworthy-Lam, K.S., Aman, M.G., & Van Bourgondien, M.E. (2002). Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *12*, 311-322.
- Larsen, F.W., & Mouridsen, S.E. (1997). The outcome in children with childhood autism and asperger syndrome originally diagnosed as psychotic: A 30-year follow-up study of subjects hospitalized as children. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *6*, 181-190.
- Latif, A., Heinz, P., & Cook, R. (2002). Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism*, *6*, 103-114.
- Leach, R.M., Rees, P.J., & Wilmshurst, P. (1998). ABC of oxygen: hyperbaric oxygen therapy. *British Medical Journal*, *317*, 1140-1143.
- Leu, R.M., Beyderman, L., Botzolakis, E.J., Surdyka, K., Wang, L., & Malow, B.A. (2010). Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 427-433.
- Levy, S.E., Souders, M.C., Wray, J., Jawad, A.F., Gallagher, P.R., Coplan, J., e.a. (2003). Children with autistic spectrum disorders I: comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Archives of Disease in Childhood*, *88*, 731-736.
- Levy, S.E., Mandell, D.S., & Schultz, R.T. (2009). Autism. *Lancet*, *374*, 1627-1638.
- Lipton, S.A. (2006). Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, *5*, 160-170.
- Lonsdale, D., Shamberger, R.J., & Audhya, T. (2002). Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: A pilot study. *Neuroendocrinology Letters*, *23*, 303-308.
- Loo, S.K., & Barkley, R.A. (2005). Clinical utility of eeg in attention deficit hyperactivity disorder. *Applied Neuropsychology*, *12*, 64-76.
- Lubar, J.F., & Shouse, M.N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): A preliminary report. *Biofeedback and Self Regulation*, *1*, 293-306.
- Lubetsky, M.J., & Handen, B.L. (2008). Medication treatment in autism spectrum disorder. *Speaker's Journal*, *8*, 97-107.
- Luteijn, E.F., Serra, M., Jackson, S., Steenhuis, M.P., Althaus, M., Volkmar, F., & Minderaa, R. (2000). How unspecified are disorders of children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified? A study of social problems in children with PDD-NOS and ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *9*, 168-179.
- MacDonald, E., Dadds, M.R., Brennan, J.L., Williams, K., Levy, F., Cauchi, A.J. (2011). A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology*, *36*, 1114-1126.

- Maelicke, A., Samochocki, M., Jostock, R., Fehrenbacher, A., Ludwig, J., Albuquerque, E.X., e.a. (2001). Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 49, 279-288.
- Magnuson, K.M., & Constantino, J.N. (2011). Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 32, 332-340.
- Malone, R.P., Gratz, S.S., Delaney, M.A., Hyman, S.B. (2005). Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. *CNS Drugs*, 19, 923-934.
- Marshall, T. (2004). Audit of the use of psychotropic medication for challenging behaviour in a community learning disability service. *The Psychiatrist*, 28, 447-450.
- Marshall, C., & Scherer, S. (2012). Detection and characterization of copy number variation in autism spectrum disorder. *Methods in Molecular Biology*, 838, 115-135.
- Martin, A., Koenig, K., Anderson, G.M., & Scahill, L. (2003). Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 77-85.
- Martin, A., Scahill, L., Klin, A., & Volkmar, F.R. (1999). Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 923-931.
- Martineau, J., Barthelemy, C., Cheliakine, C., & Lelord, G. (1988). Brief report: An open middle-term study of combined vitamin B6-magnesium in a subgroup of autistic children selected on their sensitivity to this treatment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 435-447.
- Masters, K.J. (1997). Alternative medications for ADHD [letter]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 301.
- Matson, J.L., & Hess, J.A. (2011). Psychotropic drug efficacy and side effects for persons with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 230-236.
- Matson, J.L., & Neal, D. (2009). Psychotropic medication use for challenging behaviours in persons with intellectual disabilities: an overview. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 572-586.
- Matson, J.L., & Shoemaker, M. (2009). Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 1107-1114.
- Matson, J.L., Sipes, M., Fodstad, J.C., & Fitzgerald, M.E. (2011). Issues in the management of challenging behaviour of adults with autism spectrum disorder. *CNS Drugs*, 25, 597-606.

- McDougle, C.J., Naylor, S.T., Cohen, D.J., Volkmar, F.R., Heninger, G.R., & Price, L.H. (1996). A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 1001-1008.
- McDougle, C.J., Brodtkin, E.S., Naylor, S.T., Carlson, D.C., Cohen, D.J., & Price, L.H. (1998a). Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: A prospective open-label investigation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *18*, 62-66.
- McDougle, C.J., Holmes, J.P., Carlson, D.C., Pelton, G.H., Cohen, D.J., & Price, L.H. (1998b). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 633-641.
- McDougle, C.J., Stigler, K.A., & Posey, D.J. (2003). Treatment of aggression in children and adolescents with autism and conduct disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *64*, 16-25.
- McDougle, C.J., Erickson, C.A., Stigler, K.A., & Posey, D.J. (2005). Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 9-18.
- McKenzie, M.E., & Roswell-Harris, D. (1966). A controlled trial of prothipendyl (tolnate) in mentally subnormal patients. *The British Journal of Psychiatry*, *112*, 95-100.
- Meisenberg, G., & Simmons, W.H. (1983). Centrally mediated effects of neurohypophyseal hormones. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, *7*, 263-280.
- Mehl-Madrona, L., Leung, B., Kennedy, C., Paul, S., & Kaplan, B.J. (2010). Micro-nutrients versus standard medication management in autism: A naturalistic case-control study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *20*, 95-103.
- Melke, J., Goubran Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., e.a. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, *13*, 90-98.
- Miano, S., & Ferri, R. (2010). Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Pediatric Drugs*, *12*, 75-84.
- Millward, C., Ferriter, M., Calver, S.J., & Connell-Jones, G. (2008). Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(2), Article CD003498. Retrieved September 15 2011. The Cochrane Library Database.
- Miyamoto, A., Oki, J., Takahashi, S., & Okuno, A. (1999). Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. *Brain Development*, *21*, 59-62.
- Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., e.a. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*, *43*, 270-277.

- Moore, M.L., Eichner, S.F., & Jones, J.R. (2004). Treating functional impairment of autism with selective serotonin-reuptake inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*, 38, 1515-1519.
- Mousain-Bosc, M., Roche, M., Polge, A., Pradal-Prat, D., Rapin, J., & Bali, J.P. (2006). Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. II. pervasive developmental disorder-autism. *Magnesium Research*, 19, 53-62.
- Munasinghe, S.A., Oliff, C., Finn, J., & Wray, J.A. (2010). Digestive enzyme supplementation for autism spectrum disorders: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 1131-1138.
- Mundy, P. (2003). Annotation, the neural basis of social impairments in autism: The role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 793-809.
- Mundy, P., Delgado, C., Block, J., Venezia, M., Hogan, A., & Seibert, J. (2003). *A manual for the Abridged Early Social Communication Scales (ESCS)*. Coral Gables, FL: University of Miami.
- Munshi, K.R., Oken, T., Guild D.J., Trivedi, H.K., Wang, B.C., Ducharme, P., e.a. (2010). The use of antiepileptic drugs (AEDs). for the treatment of pediatric aggression and mood disorders. *Pharmaceuticals*, 3, 2986-3004.
- Murphy, G.H., Beadle-Brown, J., Wing, L., Gould, J., Shah, A., & Holmes, N. (2005). Chronicity of challenging behaviours in people with severe intellectual disabilities and/or autism: a total population sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 405-418.
- Murray, M.J. (2011). Attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of autism spectrum disorders. *Current Psychiatry Reports*, 5, 382-388.
- Myers, SM. (2007). The status of pharmacotherapy for autism spectrum disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8, 1579-603.
- Nelson, E., & Alberts, J.R. (1997). Oxytocin-induced paw sucking in infant rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 807, 543-545.
- Neubauer, R.A., Gottlieb, S.F., & Miale, A. (1992). Identification of hypometabolic areas in the brain using brain imaging and hyperbaric oxygen. *Clinical Nuclear Medicine*, 17, 477-481.
- NICE. (2009a). *Attention deficit hyperactivity disorder* [CG72]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- NICE. (2009b). *Depression: The treatment and management of depression in adults* (Update). [CG90]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- NICE. (2009c). *Schizophrenia* (Update). [CG82]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- NICE. (2011). *Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults*. [CG113]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

- NICE. (2008). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in children, young people and Adults*. NICE clinical guideline 72, 2008. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Nicolson, R., Craven-Thuss, B., & Smith, J. (2006). A prospective, open-label trial of galantamine in autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 621-629.
- Niesink, R.J.M., & Ree, J.M. van. (1983). Normalizing effects of an ACTH 4 9 analog (ORG 2766) on 'disturbed' social behaviour of rats: Implication of endogenous opioid systems. *Science*, 221, 960-962.
- Nir, I., Meir, D., Zilber, N., Knobler, H., Hadjez, J., & Lerner, Y. (1995). Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin and cortisol levels in serum of young adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25, 641-654.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., Reichart, C.G., e.a.; Richtlijncommissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. (2008). *Richtlijn bipolaire stoornissen* (2e herz. versie). Utrecht: De Tijdstroom.
- Ottaviano, S., Giannotti, F., Cortesi, F., Bruni, O., & Ottaviano, C. (1996). Sleep characteristics in healthy children from birth to 6 years of age in the urban area of Rome. *Sleep*, 19, 1-3.
- Owley, T., Salt, J., Guter, S., Grieve, A., Walton, L., Avuvao, N. e.a. (2006). A prospective, open-label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral, and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 517-524.
- Ozonoff, S., Pennington, B.F., & Rogers, S.J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 32, 1081-1105.
- Paavonen, E.J., Nieminen-von Wendt, T., Vanhala, R., Aronen, E.T., & Wendt, L. (2003). Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 83-95.
- Palm, L., Blennox, G., & Wetterberg, L. (1997). Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 319-325.
- Parikh, M.S., Kolevzon, A., & Hollander, E. (2008). Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18, 157-178.
- Parker, S.K., Schwartz, B., Todd, J., & Pickering, L.K. (2004). Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published data. *Pediatrics*, 114, 793-804.

- Patisaul, H.B., Scordalakes, E.M., Young, L.J., Rissman, E.F. (2003). Oxytocin, but not oxytocin receptor, is rRegulated by oestrogen receptor beta in the female mouse hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 787-93.
- Patzold, L.M., Richdale, A.L., & Tonge, B.J. (1998). An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorder. *Journal of Paediatric Child Health*, 34, 528-533.
- Pinto, D., Pagnamenta, A., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., e.a. (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 466, 368-372.
- Polimeni, M.A., Richdale, A.L., & Francis, A.J. (2005). A survey of sleep problems in autism, Asperger's disorder and typically developing children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 260-268.
- Posey, D.J., & McDougle, C.J. (2001). Pharmacotherapeutic management of autism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2, 587-600.
- Posey, D.J., Puntney, J.I., Sasher, T.M., Kem, D.L., & McDougle, C.J. (2004). Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 14, 233-242.
- Posey, D.J., Wiegand, R.E., Wilkerson, J., Maynard, M., Stigler, K.A., & McDougle, C.J. (2006). Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 599-610.
- Posey, D.J., Aman, M.G., McCracken, J.T., Scahill, L., Tierney, E., Arnold, L.E., e.a. (2007). Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: An analysis of secondary measures. *Biological Psychiatry*, 61, 538-544.
- Posey, D.J., Stigler, K.A., Erickson, C.A., & McDougle, C.J. (2008). Antipsychotics in the treatment of autism. *The Journal of Clinical Investigation*, 118, 6-14.
- Realmuto, G.M., August, G.J., & Garfinkel, B.D. (1989). Clinical effect of buspirone in autistic children. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9, 122-125.
- Read, S.G., & Rendall, M. (2007). An open-label study of risperidone in the improvement of quality of life and treatment of symptoms of violent and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 20, 256-264.
- Reichelt, K.L., Hole, K., Hamberfer, A, Saelid, G., Edminson, P.D., Braestrup, C.B., e.a. (1981). Biologically active peptide containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 28, 627-643.
- Reisberg, B., Doody, R., Stoffer, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H.J.; Memantine Study Group.(2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 348, 1333-1341.

- Remington, G., Sloman, L., Konstantareas, M., Parker, K., & Gow, R. (2001). Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *21*, 440-444.
- Rescorla, L. (1989). The Language Development Survey: A screening tool for delayed language in toddlers. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, *54*, 587-599.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network (2005). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 1266-1274.
- Richdale, A.L., Francis, A., Gavidia-Payne, S.G., & Cotton, S. (1999). Stress, behaviour and sleep problems in children with an intellectual disability. *Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, *25*, 147-161.
- Richdale, A.L., & Schreck, K.A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, and possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Medicine Reviews*, *13*, 403-411.
- Ritvo, E.R., Ritvo, R., Yuwiler, A., Brothers, A., Freeman, B.J. & Plotkin, S. (1993). Elevated daytime melatonin concentrations in autism: a pilot study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *2*, 75-78.
- Rossignol, D.A., & Frye, R.E. (2011). Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *53*, 783-792.
- Rossignol, D.A., & Rossignol, L.W. (2006). Hyperbaric oxygen therapy may improve symptoms in autistic children. *Medical Hypotheses*, *67*, 216-228.
- Rossignol, D.A., Rossignol, L.W., James, S.J., Melnyk, S. & Mumper, E. (2007). The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study. *BMC Pediatrics*, *7*, 36.
- Rossignol, D.A., Rossignol, L.W., Smith, S., Schneider, C., Logerquist, S., Usman, A. e.a. (2009). Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatrics*, *9*, 21.
- Ruedrich, S., Swales, T.P., Fossaceca, C., Toliver, J., & Rutkowski, A. (1999). Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: A retrospective review. *Journal of Intellectual Disability Research*, *43*, 105-111.
- Rumsey, J.M., Rapoport, J.L., & Sceery, W.R. (1985). Autistic children as adults: psychiatric, social, and behavioural outcomes. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, *24*, 465-473.
- Rutter, M.L. (2011). Progress in understanding autism: 2007-2010. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*, 395-404.

- Sack, R.L., Hughes, R.J., Edgar, D.M., & Lewy, A.J. (1997). Sleep promoting effects of melatonin: at what doses, in whom, under what conditions and by what mechanisms. *Sleep*, 20, 192-197.
- Saebara, M.L.V., Bignotto, M., Pinto, L., Tufik, S. (2000). Randomized double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *Journal of Pineal Research*, 29, 193-200.
- Saxena, P.R. (1995). Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmacology and Therapeutics*, 66, 339-368.
- Scahill, L., McDougle, C.J., Williams, S.K., Dimitropoulos, A., Aman, M.G., McCracken, J.T., e.a. (2006). Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 1114-1123.
- Schneider, L.S., Dagerman, K.S., Higgins, J.P., & McShane, R. (2011). Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 68, 991-998.
- Schopler, E., Reichler, R.J., DeVellis, R.F., & Daly, K. (1980). Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10, 91-103.
- Richtlijn diagnostiek en behandeling autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen
- Schothorst, P.F., Engeland, H. van, Gaag, R.J. van der, Minderaa, R.B., Stockmann, A.P.A.M., Westermann, G.M.A., & Floor-Siebelink, H.A. (2009). *Richtlijn diagnostiek en behandeling autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Shuang, M., Liu, J., Jia, M.X., Yang, J.Z., Wu, S.P., Gong, X.H., e.a. (2004). Family-based association study between autism and glutamate receptor 6 gene in Chinese Han trios. *American Journal of Medical Genetics*, 131B, 48-50.
- Siegel, B.V. Jr., Nuechterlein, K.H., Abel, L., Wu, J.C., & Buchsbaum, M.S. (1995). Glucose metabolic correlates of continuous test performance in adults with a history of infantile autism, schizophrenics, and controls. *Schizophrenia Research*, 17, 85-94.
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 921-929.
- Singh, I., & Owino, J. E. (1992). A double-blind comparison of zuclophenithoxol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped in-patients with associated behavioural disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, 36, 541-549.
- So, E.L. (2010). Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 27, 229-38.

- Somponpun, S., & Sladek, C.D. (2002). Role of estrogen receptor-beta in regulation of vasopressin and oxytocin release in vitro. *Endocrinology*, *143*, 2899-904.
- Sorgi, P., Ratey, J., Knoedler, D.W., Markert, R.J., Reichman, M. (1991). Rating aggression in the clinical setting, a retrospective adaptation of the overt aggression scale: preliminary results. *Journal of Neuropsychiatry*, *3*, 52-56.
- Spreat, S., & Conroy, J. (1998). Use of psychotropic medications for persons with mental retardation who live in Oklahoma nursing homes. *Psychiatric Services*, *49*, 510-512.
- Stahl, S.M. (2000). The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, part 2: Illustrating their mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry*, *61*, 813-814.
- Steele, J., Matos, L.A., Lopez, E.A., Perez-Pinzon, M.A., Prado, R., Busto, R., e.a. (2004). A phase 1 safety study of hyperbaric oxygen therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *5*, 250-254.
- Sterling, L., Dawson, G., Estes, A., & Greenson, J. (2008). Characteristics associated with presence of depressive symptoms in adults with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*, 1011-1018.
- Sterman, M.B., & Friar, L. (1972). Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *33*, 89-95.
- Stewart, M.E., Barnard, L., Pearson, J., Hasan, R., & O'Brien, G. (2006). Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism*, *10*, 103-116.
- Stigler, K.A., & McDougle, C.J. (2008). Pharmacotherapy of irritability in pervasive developmental disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, *17*, 739-52, vii-viii.
- Stoller, K.P. (2005). Quantification of neurocognitive changes before, during, and after hyperbaric oxygen therapy in a case of fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, *116*, 586-91.
- Stuss, D., & Knight, R. (2002). *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press.
- Suarez, G.A., Opfer-Gehrking, T.L., Offord, K.P., Atkinson, E.J., O'Brien, P.C., & Low, P.A. (1999). The Autonomic Symptom Profile: A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*, *52*, 523-528.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1552-1562.
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., Wendt, L. von, Alanko, L., Appelberg, B. e.a. (2003). Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry*, *3*, 12.
- Tantam, D. (2000). Psychological disorder in adolescents and adults with Asperger syndrome. *Autism*, *4*, 47-62.

- Theoharides, T.C., Kempuraj, D., & Redwood, L. (2009). Autism: an emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy. *Expert Opin Pharmacother*, *10*, 2127-2143.
- Thirumalai, S.S., Shubin, R.A., & Robinson, R. (2002). Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children with autism. *Journal of Child Neurology*, *17*, 173-178.
- Toma, C., Rossi, M., Sousa, I., Blasi, F., Bacchelli, E., Alen, R. e.a. (2007). Is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders? A replication study in European populations. *Molecular Psychiatry*, *12*, 977-979.
- Tordjman, S., Anderson, G.M., Pichard, N., Charbuy, H., & Touitou, Y. (2005). Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Journal of Biological Psychiatry*, *57*, 134-138.
- Tsakanikos, E., Sturmey, P., Costello, H., Holt, G., & Bouras, N. (2007). Referral trends in mental health services for adults with intellectual disability and autism spectrum disorders. *Autism*, *11*, 9-17.
- Tulassay, Z., Bodnar, A., Farkas, I., Papp, J. & Gupta, R. (1992). Somatostatin versus secretin in the treatment of actively bleeding gastric erosions. *Digestion*, *51*, 211-216.
- Tyrer, P., Oliver-Africano, P.C., Ahmed, Z., Bouras, N., Cooray, S., Deb, S. e.a. (2008). Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: A randomised controlled trial. *The Lancet*, *371*, 57-63.
- Versteeg, D.H.G. (1980). Interaction of peptides related to ACTH, MSH and β -LPH with neurotransmitters in the brain. *Pharmacology and Therapeutics*, *11*, 535-557.
- Vickerstaff, S., Heriot, S., Wong, M., Lopes, A., & Dossetor, D. (2007). Intellectual ability, self-perceived social competence, and depressive symptomatology in children with high-functioning autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*, 1647-1664.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Gatley, S.J., Logan, J., Ding, Y.S., e.a. (1998). Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1325-1331.
- Walters, A.S. (1995). Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders*, *10*, 634-642.
- Watanabe, Y., Tsumura, H., & Sasaki, H. (1991). Effect of continuous intravenous infusion of secretin preparation (secrepan) in patients with hemorrhage from chronic peptic ulcer and acute gastric mucosal lesion (AGML). *Gastroenterology Japan*, *26*, 86-89.
- Wheeler, B., Taylor, B., Simonsen, K., & Reith, D.M. (2005). Melatonin treatment in Smith-Magenis syndrome. *Sleep*, *28*, 1609-1610.
- White, J.F. (2003). Intestinal psychopathology in autism. *Experimental Biology and Medicine*, *228*, 639-649.

- Wied, D. de, Diamant, M., & Fodor, M. (1993). Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *14*, 251-302.
- Wilder, R.M. (1921). The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Proceedings*, *2*, 307-308.
- Williams, K., Wheeler, D.M., Silove, N., & Hazell, P. (2010). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2010*(8), Article CD004677. Retrieved September 15, 2011. The Cochrane Library Database.
- Wink, L.K., Plawecki, M.H., Erickson, C.A., Stigler, K.A., & McDougle, C.J. (2010). Emerging drugs for the treatment of symptoms associated with autism spectrum disorders. *Expert opinion on emerging drugs*, *15*, 481-494.
- Yoo, J.H., Valdovinos, M.G., & Williams, D.C. (2007). Relevance of donepezil in enhancing learning and memory in special populations: a review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*, 1883-1901.
- Yudofsky, S. C., Silver, J. M., Jackson, W., Endicott, J., & Williams, D. (1986). The overt aggression scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *American Journal of Psychiatry*, *143*, 35-39.
- Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., & Wagstaff, J. (1999). Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *12*, 57-67.
- Zimmerman, I.L., Steiner, V.G., & Pond, R.E. (1992). *PLS-3: Preschool Language Scale-3*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Bijlagen

Multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling van autismespectrum- stoornissen bij volwassenen

Bijlage 1

Afbakening voor de ontwikkeling van de multidisciplinaire richtlijn

De afbakening (*scope*) in deze bijlage is overgenomen van het Britse National Collaborative Centre for Mental Health (NCCMH): het uitvoeringsorgaan van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hier en daar is Nederlandse toelichting toegevoegd.

Overzicht afbakening

1. Guideline title	Autistic spectrum conditions: diagnosis and management of autistic spectrum conditions in adults
Short title	Autistic spectrum conditions in adults
2. The remit	The Department of Health has asked NICE: 'To produce a clinical guideline on the management of autistic spectrum disorders in adults' ¹
3. Clinical need	[Zie voor de informatie over epidemiologie en huidige werkwijze in for the guideline Groot-Brittannië de concepttekst van de Engelse richtlijn ASS op de website van NICE.] [Let op: informatie over epidemiologie en huidige werkwijze in Nederland is te vinden in het inleidende hoofdstuk (hoofdstuk 2) van deze Nederlandse conceptrichtlijn.]
4. The guideline	– The guideline development process is described in detail on the NICE website (see section 6, 'Further information'). – This scope defines what the guideline will (and will not) examine, and what the guideline developers will consider. The scope is based on the referral from the Department of Health. – The areas that will be addressed by the guideline are described in the following sections.

4.1	<i>Groups that will be covered</i>
Population	<ul style="list-style-type: none"> – (a) Adults (18 or older), with suspected or diagnosed high functioning (for example, above average cognitive functioning) or low functioning (for example, profound communication problems) autistic spectrum conditions. – (b) People with autistic spectrum conditions across the range of diagnostic groups, including atypical autism, Asperger’s syndrome, pervasive developmental disorder and Rett’s syndrome. [Let op: De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft besloten het rettsyndroom te excluderen.] – (c) Consideration will be given to the specific needs of: <ul style="list-style-type: none"> • people with coexisting conditions (such as dyslexia, dyspraxia, sensory sensitivity, depression, ADHD, OCD, personality disorders, eating disorders and anxiety disorders); • women; • older people; • people from black or minority ethnic groups; • transgender people.
	<i>Groups that will not be covered</i>
	– (a) Children from birth up to 18 years old.
4.2 Healthcare setting	<ul style="list-style-type: none"> – (a) Primary, secondary, tertiary, health and social care and healthcare settings (including prisons and forensic services). – (b) Other settings in which NHS services are funded or provided, or where NHS professionals are working in multi-agency teams. – (c) The guideline will also comment on and include recommendations about the interface with other services, such as social services, education services and the voluntary sector.

4.3 Clinical management	<p><i>Key clinical issues that will be covered</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – (a) Signs and symptoms that should prompt health, education and social care professionals working with adults and/or their carers to consider the presence of an autistic spectrum condition. These will include signs and symptoms that should trigger referral for specialist assessment. – (b) Validity, specificity and reliability of the components of diagnostic assessment after referral, including: <ul style="list-style-type: none"> • structure for assessment, including strengths and skills; • diagnostic thresholds; • assessment tools, including imaging, genetic and biomedical techniques; • assessment of risk; • the impact of coexisting developmental, mental and physical conditions on the assessment. – (c) Psychosocial interventions, including: applied behavioural analysis, cognitive behavioural therapies, social groups, befriending schemes, mentoring and supported employment programmes. – (d) Pharmacological interventions, including: anticonvulsants, antidepressants, and antipsychotics for the treatment of symptoms that may arise from coexisting conditions. – (e) Physical interventions, such as diet. – (f) Information and day-to-day support (such as a telephone helpline or advocates) for adults with a suspected autistic spectrum condition, and their families and carers, during the process of referral, assessment, diagnosis and the delivery of any interventions. [Let op: deze klinische uitgangsvraag zal voor de Nederlandse richtlijn worden behandeld in de eerstvolgende update van de richtlijn.] – (g) The organisation and delivery of care, and care pathways for the components of treatment and management (including transition planning), based on an ethos of multi-professional working. [Let op: deze klinische uitgangsvraag zal voor de Nederlandse richtlijn worden behandeld in de eerstvolgende update van de richtlijn.]
	<p><i>Clinical issues that will not be covered</i></p>
4.4 Main outcomes	<ul style="list-style-type: none"> – (a) Diagnostic accuracy and the identification of coexisting conditions. – (b) Health-related quality of life. – (c) Functioning in social/occupational/educational settings. – (d) Outcomes for coexisting conditions, such as depression, anxiety and substance misuse. – (e) Continuity of care.

4.5 Economic aspects	Developers will take into account both clinical and cost effectiveness when making recommendations involving a choice between alternative interventions. A review of the economic evidence will be conducted and analyses will be carried out as appropriate. The preferred unit of effectiveness is the quality-adjusted life year (QALY), but a different unit of effectiveness may be used depending on the availability of appropriate clinical and utility data for adults with autistic spectrum conditions. Costs considered will be from an NHS and personal social services (PSS) perspective in the main analyses. In addition, further analyses may be conducted that will consider wider social costs associated with the care of adults with autistic spectrum conditions. Such costs may include for example special education and training costs, voluntary sector respite care costs and costs of housing services. Further detail on the methods can be found in 'The guidelines manual' (see 'Further information').
----------------------	--

4.6 Status Scope	This is the final scope.
------------------	--------------------------

Timing	The development of the guideline recommendations will begin in July 2010 in the United Kingdom. [Let op: het ontwikkelen van de richtlijnaanbevelingen is in Nederland gestart in januari 2011.]
--------	--

5. Related NICE guidance	<i>Guidance under development</i> NICE is currently developing the following related guidance (details available from the NICE website): Autism spectrum disorders in children and young people. NICE clinical guideline. Publication expected August 2013.
--------------------------	---

6. Further information	Information on the guideline development process is provided in: <ul style="list-style-type: none"> · 'How NICE clinical guidelines are developed: an overview for stakeholders the public and the NHS'; · 'The guidelines manual'; · These are available from the NICE website (www.nice.org.uk/GuidelinesManual). Information on the progress of the guideline will also be available from the NICE website (www.nice.org.uk).
------------------------	--

NHS: National Health Service (NHS) [het openbare gezondheidszorgstelsel van Groot-Brittannië]; NICE: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); OCD: obsessive compulsive disorder

Bijlage 2

Samenstelling richtlijnwerkgroep

De ‘richtlijnwerkgroep Autismespectrumstoornissen bij volwassenen’, onder voorzitterschap van dr. Cees C. Kan en vice-voorzitterschap van prof.dr. Hilde M. Geurts, bestond uit psychiaters, psychologen, verpleegkundigen, belangenbehartigers, en ervaringsdeskundigen die door de beroepsverenigingen werden uitgenodigd en zich op persoonlijke titel aan het project verbonden. De richtlijnwerkgroep bestond uit een kerngroep, een klankbordgroep en een adviseur. De richtlijnwerkgroep werd methodologisch en organisatorisch ondersteund door het technische team van het Trimbos-instituut.

Leden kerngroep

<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Functie</i>
1. Cornelis C. Kan, voorzitter	Radboud Universiteit Nijmegen en CASS 18+	Psychiater
2. Hilde M. Geurts, vice voorzitter	Universiteit van Amsterdam en Dr. Leo Kannerhuis	Psycholoog
3. Bram B. Sizoo	Dimence, Overijssel	Psychiater
4. Wim J.C. Verbeeck	Vincent van Gogh Instituut, Centrum voor Autisme en ADHD, Venray	Psychiater
5. Caroline H. Schuurman	Centrum autisme Rivierduinen, Leiden.	Psycholoog
6. Etienne J.M. Forceville	Centrum Autisme, GGZ-Noord-Holland-Noord	Psycholoog
7. Dietske Vrijmoed	GGZ Delfland	Verpleegkundige
8. Evelien Veldboom	GGNet	Verpleegkundige
9. Fred Stekelenburg	Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA)	Directeur NVA
10. Jannie van Manen	Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA)	Vertegenwoordiger perspectief naasten
11. Karin van den Bosch	Vereniging voor Personen uit het Autisme Spectrum (PAS)	Vertegenwoordiger perspectief van de normaal begaafde volwassenen met ASS

Leden klankbordgroep

	<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Functie</i>
1.	Arnold A.J. Bartels	Dr. Leo Kannerhuis; Forensisch Psychiatrisch Centrum (FPC) Dr. S. van Mesdag	Psycholoog
2.	Jiska Bootsma	Centrum Autisme Rivierduinen, Leiden	Psycholoog
3.	Michiel Hengeveld	Erasmus MC	Emeritus psychiater
4.	Ernst H. Horwitz	Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)	Psychiater
5.	Adele Jeuken	De Waag	Psychiater
6.	Annemiek Koster	Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA)	Vertegenwoordiger perspectief van de volwassenen met ASS
7.	Jos Mensink	Dr. Leo Kannerhuis	Verpleegkundige
8.	Ankie M.M. van der Reijken	Centrum autisme, Leiden	Psychiater
9.	Annelies A. Spek	GGz Eindhoven	Psycholoog
10.	Jan Pieter Teunisse	Dr. Leo Kannerhuis	Psycholoog

Adviseur

	<i>Naam</i>	<i>Organisatie</i>	<i>Functie</i>
	Tineke Korswagen	Centrum Autisme, Leiden	Adviseur richtlijnwerkgroep, ingeroepen om advies te geven over Supported Employment bij autisme en de KIRA-methode

Methodologische ondersteuning

Het technische team van het Trimbos-instituut gaf methodologische en organisatorische ondersteuning.

	<i>Naam</i>	<i>Ondersteuning</i>
1.	Danielle van Duin	Projectleider en richtlijnadviseur, Trimbos-instituut
2.	Annemiek van den Bosch	Verslaglegging en reviewer, Trimbos-instituut
3.	Marleen Hermens	Reviewer, Trimbos-instituut
4.	Angita Peters	Informatiespecialist, Trimbos-instituut
5.	M.C. Majo (Cristina)	Health economist, Trimbos-instituut
6.	Laura Shields	Reviewer, Trimbos-instituut en NICE
7.	Nelleke van Zon	Projectassistent, Trimbos-instituut

Bijlage 3

Geraadpleegde onderzoekers voor ongepubliceerde data of onderzoeken

Deze bijlage vermeldt de onderzoekers waaraan informatie is gevraagd over ongepubliceerde data of onderzoeken die op korte termijn gepubliceerd zouden worden.

De reviewers en richtlijnwerkgroep in Groot-Brittannië

- Dr. Adam Guastella.
- Professor Terry Brugha.
- Professor Peter Tyrer.
- Dr. Marco Bertelli.
- Professor Christopher McDougale.
- Dr. Gary Remington.

De reviewers en richtlijnwerkgroep in Nederland

- Dr. Eric Hollander.
- Dr. Mirjam Kouijzer.

De health economist in Nederland ontving informatie van

- Dr. Dennis Stant (Universitair Medisch Centrum Groningen).
- Drs. Maaïke van Vugt (Trimbos-instituut).
- Dr. Harry Michon (Trimbos-instituut).

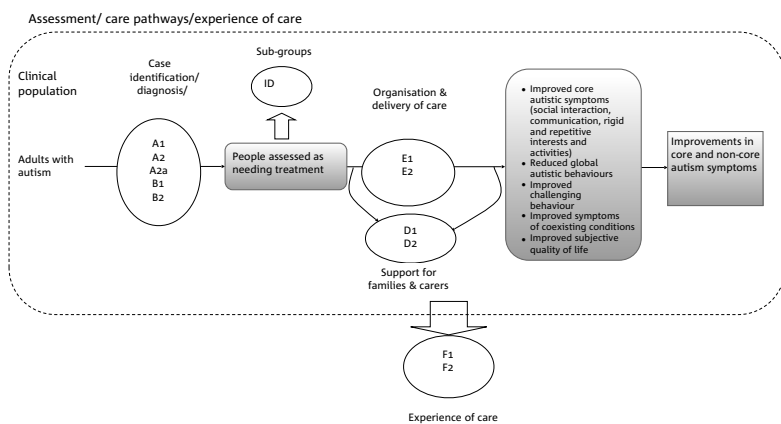
Bijlage 4

Analytisch schema en klinische uitgangsvragen

Deze geeft een overzicht van de oorspronkelijke Engelstalige uitgangsvragen (*primary review questions*) en het bijbehorende analytische schema (*analytic framework*). Deze Britse uitgangsvragen zijn uiteindelijk verwerkt in de reviewprotocollen (A1-A2; B1-B3, C1-C6, D1-D2) en in de Nederlandse uitgangsvragen (zie hoofdstuk 1, paragraaf 3), ofwel er is besloten ze in de volgende herziening van de Nederlandse richtlijn te behandelen (E1-E2, F1-F2).

Hier volgt het analytische schema (*analytic framework*) met de oorspronkelijke Britse uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar case identification (A1-A2), steun aan familie en naasten (D1-D2), naar organisatie en uitvoering van de zorg (E1-2) en ervaringen van patiënten en naasten (F1-F2). Verderop in deze bijlage (figuur B4.2) vindt u het analytische schema en voor het onderzoek naar behandeling (*interventions*) (C1-C6).

Figuur B4.1 Analytisch schema van case identification en assessment, behandeling, en ervaringen van patiënten en naasten



Case identification

Hier volgen de oorspronkelijke Britse uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar *case identification*.

No. Primary review questions

- A1 – What signs or symptoms should prompt any professional who comes into contact with an adult with possible autism to consider referral for further assessment?
-
- A2 & A2a – What are the most effective methods/tools for case identification in adults with autism?
- What amendments, if any, need to be made to the agreed methods for case identification to take into account individual variation [for example, gender, age, intellectual abilities (including cognitive strengths as well as difficulties), communication problems, developmental disorders, coexisting mental health disorders, physical problems including hyper/hypo-sensitivities, motor impairments, and visual and hearing impairments)?
-

Diagnosis and assessment

Hier volgen de oorspronkelijke Britse uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar diagnostiek en assessment.

No. Primary review questions

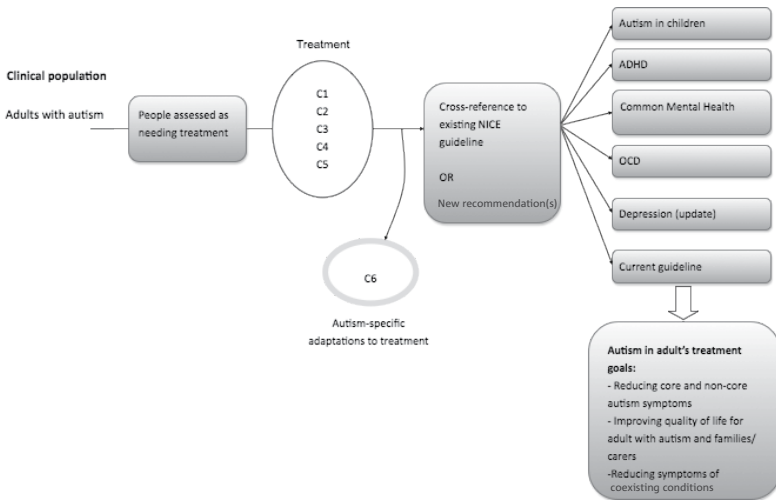
- B1 – In adults with possible autism, what are the key components of, and the most effective structure for, a diagnostic assessment? To answer this question, consideration should be given to:
- the nature and content of the clinical interview and observation (including an early developmental history where possible)
 - formal diagnostic methods/ psychological instruments (including risk assessment)
 - biological measures
 - the setting(s) in which the assessment takes place
 - who the informant needs to be (to provide a developmental history).
-
- B2 – When making a differential diagnosis of autism in adults, what amendments, if any, need to be made to the usual methods to make an:
- assessment of autism itself in light of potential coexisting conditions?
 - assessment of the co-existing conditions (for example, common mental health disorders, ADHD, personality disorder, gender/identity disorders, eating disorders, Tourette syndrome, and drug/alcohol misuse)?
-

B3 – What are the most effective methods for assessing an individual’s needs (for example, their personal, social, occupational, educational, and housing needs) for adults with autism?

Interventions

Hier volgen het analytische schema en de uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar behandeling (*interventions*).

Figuur B4.2 Analytische schema behandeling van volwassenen met ASS in Groot-Brittannië



OCD: obsessive compulsive disorder

No. Primary review question

- C1 – For adults with autism, what are the benefits and/or potential harms associated with different psychosocial interventions (for example, applied behavioural analysis, cognitive behavioural therapy, mentoring, social groups, and befriending schemes)?
-
- C2 – For adults with autism, what is the effectiveness of vocational and supported employment programmes?
-
- C3 – For adults with autism, what is the effectiveness of educational interventions (including specialist programmes, or support within mainstream education)?
-
- C4 – For adults with autism, what is the effectiveness of biomedical interventions (for example, dietary interventions, sensory integration, pharmacotherapy, and physical-environmental adaptations)?
-
- C5 – For adults with autism, is the effectiveness of interventions moderated by:
- the nature and severity of the condition?
 - the presence of coexisting conditions?
 - age?
 - the presence of sensory sensitivities (including pain thresholds)?
 - IQ?
 - language level?
-
- C6 – For adults with autism, what amendments, if any, need to be made to the current recommendations for psychosocial and pharmacological treatment (including the nature of drug interactions and side effects) for coexisting common mental health disorders?
-

Support for family and carers

Hier volgen de oorspronkelijke Britse uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar steun voor familie en naasten (*support for family and carers*).

No. Primary review question

- D1 – What information and day-to-day support do families and carers need:
- during the initial period of assessment and diagnosis?
 - when treatment and care is provided (for example, telephone helpline, information packs, advocates or respite care, interpreters and other language tools)?
 - during periods of crisis?
-
- D2 – What role can families and carers play in supporting the delivery of interventions for people with autism?
-

Organisation & delivery of care

Let op: deze vraag wordt in Nederland in de eerstevolgende update behandeld

Hier volgen de oorspronkelijke Britse uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar organisatie en uitvoering van de zorg (*organisation & delivery of care*).

No.	Primary review questions
-----	--------------------------

- | | |
|----|--|
| E1 | – What are the effective models for the delivery of care to people with autism including: <ul style="list-style-type: none">• the structure and design of care pathways?• systems for the delivery of care (for example, case management)?• advocacy services? |
| E2 | – For adults with autism, what are the essential elements in the effective provision of: <ul style="list-style-type: none">• support services for the individual (including accessing and using services)?• day care?• residential care? |
-

Experience of care

Let op: deze vraag wordt in Nederland in de eerstevolgende update behandeld

Hier volgen de oorspronkelijke Britse uitgangsvragen (*primary review questions*) voor het onderzoek naar ervaringen van patiënten en naasten (*experience of care*).

No.	Primary review questions
-----	--------------------------

- | | |
|----|--|
| F1 | – For people with autism, what are their experiences of having autism, of access to services, and of treatment? |
| F2 | – For families, carers or significant others of people who have autism, what are their experiences of caring for people with autism, and what support is available for families, carers or significant others? |
-

Bijlage 5

DSM-IV-criteria autismespectrumstoornissen

Deze bijlage vermeldt de criteria die de DSM-IV-TR hanteert voor:

- 1 1de autistische stoornis;
- 2 2de stoornis van Asperger;
- 3 PDD-NOS.

1 De autistische stoornis (299.00)

Een totaal van zes (of meer) Ten minste zes (of meer) items van (1), (2), en (3), met ten minste twee van (1), en van (2) en (3) elk één:

- (1) kwalitatieve beperkingen in sociale interacties zoals blijkt uit ten minste twee van de volgende:
 - (a) duidelijke stoornissen in het gebruik van verschillende vormen van non-verbaal gedrag, zoals oogcontact, gezichtsuitdrukking, lichaamshouding, en gebaren om de sociale interactie te bepalen
 - (b) er niet in slagen met leeftijdsgenoten tot relaties te komen die passen bij het ontwikkelingsniveau
 - (c) een tekort in het spontaan proberen met anderen plezier, bezigheden of prestaties te delen (bijvoorbeeld het niet laten zien, brengen of aanwijzen van voorwerpen die van betekenis zijn)
 - (d) afwezigheid van sociale of emotionele wederkerigheid
- (2) kwalitatieve beperkingen in de communicatie zoals blijkt uit ten minste een van de volgende:
 - (a) achterstand in, of volledige afwezigheid van de ontwikkeling van de gesproken taal (niet smanegaand met een poging dit te compenseren met alternatieve middelen zoals gebaren of mimiek)
 - (b) bij individuen met voldoende spraakduidelijke beperkingen in het vermogen een gesprek met anderen te beginnen of te onderhouden
 - (c) stereotiep en herhaald taalgebruik of eigenaardig woordgebruik
 - (d) afwezigheid van gevarieerd, spontaan fantasiespel ('doen-

- alsof spelletjes) of sociaal imiterend spel ('nadoen'-spelletjes) passend bij het ontwikkelingsniveau
- (3) beperkte, zich herhalende stereotiepe patronen van gedrag, belangstelling en activiteiten zoals blijkt uit ten minste een van de volgende:
- (a) sterke preoccupatie met een of meer stereotiepe en beperkte patronen van belangstelling die abnormaal is ofwel in intensiteit ofwel in richting
 - (b) duidelijk rigide vastzitten aan specifieke niet-functionele routines of rituelen
 - (c) stereotiepe en zich herhalende motorische maniërismen (bijvoorbeeld fladderen of draaien met hand of vingers of complexe bewegingen met het hele lichaam)
 - (d) aanhoudende preoccupatie met delen van voorwerpen
- B. Achterstand in of abnormaal functioneren op ten minste een van de volgende gebieden met een begin voor het derde jaar:
- (1) sociale interacties, (2) taal zoals te gebruiken in sociale communicatie, of (3) symbolisch of fantasiespel.
- C. de stoornis is niet eerder toe te schrijven aan de stoornis van Rett of een desintegratiestoornis van de kinderleeftijd.

2 De stoornis van Asperger (299.80)

- A. Kwalitatieve beperkingen in de sociale interactie zoals blijkt uit ten minste twee van de volgende:
- (1) duidelijke stoornissen in het gebruik van veelvuldig non-verbaal gedrag zoals oogcontact, gelaatsuitdrukking, lichaamshoudingen en gebaren om de sociale interactie te bepalen
 - (2) er niet in slagen met leeftijdgenoten tot bij het ontwikkelingsniveau passende relaties te komen
 - (3) tekort in het spontaan proberen met anderen plezier, bezigheden of prestaties te delen (bijvoorbeeld het niet laten zien, brengen of aanwijzen van voorwerpen die van betekenis zijn)
 - (4) afwezigheid van sociale of emotionele wederkerigheid
- B. Beperkte, zich herhalende en stereotiepe patronen van gedrag, belangstelling en activiteiten zoals blijkt uit ten minste een van de volgende:
- (1) sterke preoccupatie met een of meer stereotiepe en beperkte patronen van belangstelling die abnormaal is in ofwel intensiteit of aandachtspunt.

- (2) duidelijk rigide vastzitten aan specifieke niet-functionele routines of rituelen
- (3) stereotiepe en zich herhalende motorische manieren (bijvoorbeeld fladderen of draaien met hand of vingers of complexe bewegingen met het hele lichaam).
- (4) aanhoudende preoccupatie met delen van voorwerpen
- C. De stoornis veroorzaakt in significante mate beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen.
- D. Er is geen significante algemene achterstand in taalontwikkeling (bijvoorbeeld het gebruik van enkele woorden op leeftijd van twee jaar, communicatieve zinnen op de leeftijd van drie jaar).
- E. Er is geen significante achterstand in de cognitieve ontwikkeling of in de ontwikkeling van bij de leeftijd passende vaardigheden om zichzelf te helpen, gedragmatig aanpassen (anders dan binnen sociale interacties) en nieuwsgierigheid naar de omgeving.
- F. Er is niet voldaan aan de criteria voor een andere specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornis of schizofrenie.

3 Pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anderszins omschreven (met inbegrip van Atypisch autisme) (299.80)

Deze categorie moet gebruikt worden als er een ernstige en pervasieve beperking is in de ontwikkeling van de wederkerige sociale interactie samen met de tekortkomingen in ofwel non-verbale communicatieve vaardigheden of door de aanwezigheid van stereotiep gedrag, interesses en activiteiten terwijl niet voldaan wordt aan de criteria voor een specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornis, schizofrenie, schizotypische persoonlijkheidsstoornis of ontwijkende persoonlijkheidsstoornis. Zo behoren tot deze categorie ook de ‘atypische autisme’-beelden die niet voldoen aan de criteria van de autistische stoornis vanwege een begin op latere leeftijd, atypische symptomatologie of te weinig symptomen of deze allemaal.

Bijlage 6

Zoekstrategieën klinisch onderzoek

Deze bijlage vermeldt de zoekstrategieën die zijn gebruikt voor het achterhalen van klinisch onderzoek.

1 Systematic review search filters

a MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, AMED, BNI – Ovid interface

- 1 exp meta analysis/ or exp systematic review/ or exp literature review/ or exp literature searching/ or exp cochrane library/ or exp review literature
- 2 ((systematic or quantitative or methodologic\$) adj5 (overview\$ or review\$)).mp.
- 3 (metaanaly\$ or meta analy\$).mp.
- 4 (research adj (review\$ or integration)).mp.
- 5 reference list\$.ab.
- 6 bibliograph\$.ab.
- 7 published studies.ab.
- 8 relevant journals.ab.
- 9 selection criteria.ab.
- 10 (data adj (extraction or synthesis)).ab.
- 11 ((handsearch\$3 or (hand or manual)) adj search\$).tw.
- 12 ((mantel adj haenszel) or peto or dersimonian or der simonian).tw.
- 13 (fixed effect\$ or random effect\$).tw.
- 14 review\$.pt,mp. and (bids or cochrane or index medicus or isi citation or medlars or psyclit or psychlit or scisearch or science citation or web adj1 science).mp.
- 15 (systematic\$ or meta\$).pt.
- 16 or/1-15

2 Randomised controlled trial search filters (use ‘subtitle 2’ style)

a MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, AMED, BNI – Ovid interface

- 1 exp clinical trials/ or exp clinical trial/ or exp controlled clinical trials/
- 2 exp crossover procedure/ or exp cross over studies/ or exp crossover design/
- 3 exp double blind procedure/ or exp double blind method/ or exp double blind studies/ or exp single blind procedure/ or exp single blind method/ or exp single blind studies/
- 4 exp random allocation/ or exp randomization/ or exp random assignment/ or exp random sample/ or exp random sampling/
- 5 exp randomized controlled trials/ or exp randomized controlled trial/
- 6 (clinical adj2 trials).tw.
- 7 (crossover or cross over).tw.
- 8 (((singles or doubls or trebls or tripls) adj5 (blinds or masks or dummy)) or (singleblinds or doubleblinds or trebleblinds)).tw.
- 9 (placebos or randoms).mp.
- 10 (clinical trials or clinical control trial or randoms).pt,dt.
- 11 animals/ not (animals/ and humans.mp.)
- 12 animals/ not (animals/ and humans/)
- 13 (animal not (animal and human)).po.
- 14 (or/1-10) not (or/11-13)

Bijlage 7

Kwaliteitsbeoordelingsformulieren voor klinisch onderzoek en reviews

De methodologische kwaliteit van elke geïncludeerde studie is geëvalueerd met behulp van NICE-checklists (NICE, 2009). De checklists voor systematische reviews en voor RCT's zijn hieronder geproduceerd (voor overige checklists en verdere informatie over het invullen van deze lijsten, zie *The guidelines manual* [NICE, 2009]). De ingevulde checklists zijn opgenomen in Bijlage 15 Klinisch bewijs: ingevulde methodologische checklists, te raadplegen op www.ggzrichtlijnen.nl.

NICE. (2009). *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Methodologische checklist: systematic reviews en meta-analyses

Study identification <i>Include author, title, reference, year of publication</i>	
Guideline topic: ...	Review question no: ...
Checklist completed by: ...	
SCREENING QUESTIONS	
In a well-conducted, relevant systematic review:	<i>Circle one option for each question</i>
The review addresses an appropriate and clearly focused question that is relevant to the guideline review question	Yes No Unclear
The review collects the type of studies you consider relevant to the guideline review question	Yes No Unclear
The literature search is sufficiently rigorous to identify all the relevant studies	Yes No Unclear
Study quality is assessed and reported	Yes No Unclear
An adequate description of the methodology used is included, and the methods used are appropriate to the question	Yes No Unclear

Methodologische checklist: RCT's

Study identification Include author, title, reference, year of publication		
Guideline topic:		Review question no:
Checklist completed by:		
		<i>Circle one option for each question</i>
A. Selection bias (systematic differences between the comparison groups)		
A1	An appropriate method of randomisation was used to allocate participants to treatment groups (which would have balanced any confounding factors equally across groups)	Yes No Unclear N/A
A2	There was adequate concealment of allocation (such that investigators, clinicians and participants cannot influence enrolment or treatment allocation)	Yes No Unclear N/A
A3	The groups were comparable at baseline, including all major confounding and prognostic factors	Yes No Unclear N/A
Based on your answers to the above, in your opinion was selection bias present? If so, what is the likely direction of its effect?		
Low risk of bias Unclear/unknown risk High risk of bias		
Likely direction of effect:		

B. Performance bias (systematic differences between groups in the care provided, apart from the intervention under investigation)		
B1	The comparison groups received the same care apart from the intervention(s) studied	Yes No Unclear N/A
B2	Participants receiving care were kept 'blind' to treatment allocation	Yes No Unclear N/A
B3	Individuals administering care were kept 'blind' to treatment allocation	Yes No Unclear N/A
Based on your answers to the above, in your opinion was performance bias present? If so, what is the likely direction of its effect?		
Low risk of bias Unclear/unknown risk High risk of bias		
Likely direction of effect:		
C. Attrition bias (systematic differences between the comparison groups with respect to loss of participants)		
C1	All groups were followed up for an equal length of time (or analysis was adjusted to allow for differences in length of follow-up)	Yes No Unclear N/A
C2	a. How many participants did not complete treatment in each group?	
	b. The groups were comparable for treatment completion (that is, there were no important or systematic differences between groups in terms of those who did not complete treatment)	Yes No Unclear N/A

C3	a. For how many participants in each group were no outcome data available?		
	b. The groups were comparable with respect to the availability of outcome data (that is, there were no important or systematic differences between groups in terms of those for whom outcome data were not available).	Yes N/A	No Unclear
Based on your answers to the above, in your opinion was attrition bias present? If so, what is the likely direction of its effect?			
Low risk of bias		Unclear/unknown risk	High risk of bias
Likely direction of effect:			
D. Detection bias (bias in how outcomes are ascertained, diagnosed or verified)			
D1	The study had an appropriate length of follow-up	Yes N/A	No Unclear
D2	The study used a precise definition of outcome	Yes N/A	No Unclear
D3	A valid and reliable method was used to determine the outcome	Yes N/A	No Unclear
D4	Investigators were kept 'blind' to participants' exposure to the intervention	Yes N/A	No Unclear
D5	Investigators were kept 'blind' to other important confounding and prognostic factors	Yes N/A	No Unclear
Based on your answers to the above, in your opinion was detection bias present? If so, what is the likely direction of its effect?			
Low risk of bias		Unclear/unknown risk	High risk of bias
Likely direction of effect: ...			

Bijlage 8

Zoekstrategie health economics

Deze bijlage vermeldt de zoekstrategieën die zijn gebruikt voor het achterhalen van onderzoeken naar *health economics* en onderzoeken naar kwaliteit van leven.

1 General search filters

Health economics and quality-of-life search filters

MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL – Ovid interface

exp “costs and cost analysis”/ or “health care costs”

exp health resource allocation/ or exp health resource utilization

exp economics/ or exp economic aspect/ or exp health economics/

exp value of life

(burden adj5 (disease or illness)).tw.

(costs or economics or expenditures or prices1 or pricing or pharmacoconomics).tw.

(budgets or fiscal or funding or financial or finances).tw.

(resource adj5 (allocations or utilits)).tw.

or/1-8

(value adj5 money).tw.

exp quality of life/

(qualitys adj5 (life or survival)).tw.

(health status or QOL or well being or wellbeing).tw.

or/9-13

Details of additional searches undertaken to support the development of this guideline are available on request.

Bijlage 9

Methodologische checklists voor economisch onderzoek

Study identification <i>Including author, title, reference, year of publication</i>		
Guideline topic: ...		Question no:
Checklist completed by:		
Section 1: Applicability (relevance to specific guideline review question(s) and the NICE reference case). This checklist should be used first to filter out irrelevant studies.		Yes/ Partly/ No/Unclear /NA
Comments		
1.1	Is the study population appropriate for the guideline?	
1.2	Are the interventions appropriate for the guideline?	
1.3	Is the healthcare system in which the study was conducted sufficiently similar to the current UK NHS context?	
1.4	Are costs measured from the NHS and personal social services (PSS) perspective?	
1.5	Are all direct health effects on individuals included?	

1.6	Are both costs and health effects discounted at an annual rate of 3.5%?		
1.7	Is the value of health effects expressed in terms of quality-adjusted life years (QALYs)?		
1.8	Are changes in health-related quality of life (HRQoL) reported directly from patients and/or carers?		
1.9	Is the valuation of changes in HRQoL (utilities) obtained from a representative sample of the general public?		
1.10	Overall judgement: Directly applicable/Partially applicable/Not applicable There is no need to use section 2 of the checklist if the study is considered 'not applicable'.		
Other comments:			

Section 2: Study limitations

Section 2: Study limitations (the level of methodological quality) This checklist should be used once it has been decided that the study is sufficiently applicable to the context of the clinical guideline.		Yes/ Partly /No/ Unclear/ NA	Comments
2.1	Does the model structure adequately reflect the nature of the health condition under evaluation?		
2.2	Is the time horizon sufficiently long to reflect all important differences in costs and outcomes?		
2.3	Are all important and relevant health outcomes included?		
2.4	Are the estimates of baseline health outcomes from the best available source?		
2.5	Are the estimates of relative treatment effects from the best available source?		
2.6	Are all important and relevant costs included?		
2.7	Are the estimates of resource use from the best available source?		
2.8	Are the unit costs of resources from the best available source?		
2.9	Is an appropriate incremental analysis presented or can it be calculated from the data?		

2.10	Are all important parameters whose values are uncertain subjected to appropriate sensitivity analysis?		
2.11	Is there no potential conflict of interest?		
2.12	Overall assessment: Minor limitations/Potentially serious limitations/Very serious limitations		
Other comments:			

Opmerkingen

For all questions:

- answer 'yes' if the study fully meets the criterion
- answer 'partly' if the study largely meets the criterion but differs in some important respect
- answer 'no' if the study deviates substantively from the criterion
- answer 'unclear' if the report provides insufficient information to judge whether the study complies with the criterion
- answer 'NA (not applicable)' if the criterion is not relevant in a particular instance.

For 'partly' or 'no' responses, use the comments column to explain how the study deviates from the criterion.

Section 1: applicability***1.1 Is the study population appropriate for the guideline?***

The study population should be defined as precisely as possible and should be in line with that specified in the guideline scope and any related review protocols. This includes consideration of appropriate subgroups that require special attention. For many interventions, the capacity to benefit will differ for participants with differing characteristics. This should be explored separately for each relevant subgroup as part of the base-case analysis by the provision of estimates of clinical and cost effectiveness. The characteristics of participants in each subgroup should be clearly defined and, ideally, should be identified on the basis of an a priori expectation of differential clinical or cost effectiveness as a result of biologically plausible known mechanisms, social characteristics or other clearly justified factors.

Answer 'yes' if the study population is fully in line with that in the guideline question(s) and if the study differentiates appropriately between important subgroups. Answer 'partly' if the study population is similar to that in the guideline question(s) but: (i) it differs in some important respects; or (ii) the study fails to differentiate between important subgroups. Answer 'no' if the study population is substantively different from that in the guideline question(s).

1.2 Are the interventions appropriate for the guideline?

All relevant alternatives should be included, as specified in the guideline scope and any related review protocols. These should include routine and best practice in the NHS, existing NICE guidance and other feasible options. Answer 'yes' if the analysis includes all options considered relevant for the guideline, even if it also includes other options that are not relevant. Answer 'partly' if the analysis omits one or more relevant options but still contains comparisons likely to be useful for the guideline. Answer 'no' if the analysis does not contain any relevant comparisons.

1.3 Is the healthcare system in which the study was conducted sufficiently similar to the current UK NHS / NL context?

This relates to the overall structure of the healthcare system within which the interventions were delivered. For example, an intervention might be delivered on an inpatient basis in one country whereas in the UK/NL it would be provided in the community. This might significantly influence the use of healthcare resources and costs, thus limiting the applicability of the results to a UK/NL setting. In addition, old UK/NL studies may be severely limited in terms of their relevance to current NHS/NL practice.

Answer 'yes' if the study was conducted within the UK/NL and is sufficiently recent to reflect current NHS/NL practice. For non-UK/NL or older UK/NL studies, answer 'partly' if differences in the healthcare setting are unlikely to substantively change the cost-effectiveness estimates. Answer 'no' if the healthcare setting is so different that the results are unlikely to be applicable in the current NHS/NL.

1.4 Are costs measured from the NHS and personal social services (PSS) perspective?

The decision-making perspective of an economic evaluation determines the range of costs that should be included in the analysis. NICE works in a specific context; in particular, it does not set the budget for the NHS. The objective of NICE is to offer guidance that represents an efficient use of available NHS and PSS resources. For these reasons, the perspective on costs used in the NICE reference case is that of the NHS and PSS. Productivity costs and costs borne by patients and carers that are not reimbursed by the NHS or PSS are not included in the reference case. The reference case also excludes costs to other government bodies, although these may sometimes be presented in additional analyses alongside the reference case.

Answer 'yes' if the study only includes costs for resource items that would be paid for by the NHS and PSS. Also answer 'yes' if other costs have been included in the study, but the results are presented in such a way that the cost effectiveness can be calculated from an NHS and PSS perspective. Answer 'partly' if the study has taken a wider perspective but the other non-NHS/PSS costs are small in relation to the total expected costs and are unlikely to change the cost-effectiveness results. Answer 'no' if non-NHS/PSS costs are significant and are likely to change the cost-effectiveness results. Some interventions may have a substantial impact on non-health outcomes or costs to other government bodies (for example, treatments to reduce illicit drug misuse may have the effect of reducing drug-related crime). In such situations, if the economic study includes non-health costs in such a way that they cannot be separated out from NHS/PSS costs, answer 'no' but consider retaining the study for critical appraisal. If studies containing non-reference-case costs are retained, use the comments column to note why.

1.5 Are all direct health effects on individuals included?

In the NICE reference case, the perspective on outcomes should be all direct health effects, whether for patients or, when relevant, other people (principally carers). This is consistent with an objective of maximising health gain from available healthcare resources. Some features of healthcare delivery that are often referred to as ‘process characteristics’ may ultimately have health consequences; for example, the mode of treatment delivery may have health consequences through its impact on concordance with treatment. Any significant characteristics of healthcare technologies that have a value to people that is independent of any direct effect on health should be noted. These characteristics include the convenience with which healthcare is provided and the level of information available for patients.

This question should be viewed in terms of what is **excluded** in relation to the NICE reference case; that is, non-health effects.

Answer ‘yes’ if the measure of health outcome used in the analysis excludes non-health effects (or if such effects can be excluded from the results).

Answer ‘partly’ if the analysis includes some non-health effects but these are small and unlikely to change the cost-effectiveness results. Answer ‘no’ if the analysis includes significant non-health effects that are likely to change the cost-effectiveness results.

1.6 Are both costs and health effects discounted at an annual rate of 3.5%?

The need to discount to a present value is widely accepted in economic evaluation, although the specific rate varies across jurisdictions and over time. NICE considers it appropriate to discount costs and health effects at the same rate. The annual rate of 3.5%, based on the recommendations of the UK Treasury for the discounting of costs, applies to both costs and health effects.

Answer ‘yes’ if both costs and health effects (for example, quality-adjusted life years [QALYs]) are discounted at 3.5% per year. Answer ‘partly’ if costs and effects are discounted at a rate similar to 3.5% (for example, costs and effects are both discounted at 3% per year). Answer ‘no’ if costs and/or health effects are not discounted, or if they are discounted at a rate (or rates) different from 3.5% (for example, 5% for both costs and effects, or 6% for costs and 1.5% for effects). Note in the comments column what discount rates have been used. If all costs and health effects accrue within a short time (roughly a year), answer ‘NA’.

1.7 Is the value of health effects expressed in terms of quality adjusted life years (QALYs)?

The QALY is a measure of a person's length of life weighted by a valuation of their health-related quality of life (HRQoL) over that period.

Given its widespread use, the QALY is considered by NICE to be the most appropriate generic measure of health benefit that reflects both mortality and effects on HRQoL. It is recognised that alternative measures exist (such as the healthy-year equivalent), but few economic evaluations have used these methods and their strengths and weaknesses are not fully established.

NICE's position is that an additional QALY should be given the same weight regardless of the other characteristics of the patients receiving the health benefit.

Answer 'yes' if the effectiveness of the intervention is measured using QALYs; answer 'no' if not. There may be circumstances when a QALY cannot be obtained or where the assumptions underlying QALYs are considered inappropriate. In such situations answer 'no', but consider retaining the study for appraisal. Similarly, answer 'no' but retain the study for appraisal if it does not include QALYs but it is still thought to be useful for GDG decision-making: for example, if the clinical evidence indicates that an intervention might be dominant, and estimates of the relative costs of the interventions from a costminimisation study are likely to be useful. When economic evaluations not using QALYs are retained for full critical appraisal, use the comments column to note why.

1.8 Are changes in health-related quality of life (HRQoL) reported directly from patients and/or carers?

In the NICE reference case, information on changes in HRQoL as a result of treatment should be reported directly by patients (and directly by carers when the impact of treatment on the carer's health is also important). When it is not possible to obtain information on changes in patients' HRQoL directly from them, data should be obtained from carers (not from healthcare professionals).

For consistency, the EQ-5D is NICE's preferred measure of HRQoL in adults. However, when EQ-5D data are not available or are inappropriate for the condition or the effects of treatment, other multi-attribute utility questionnaires (for example, SF6D, QWB or HUI) or mapping methods from disease-specific questionnaires may be used to estimate QALYs. For studies not reporting QALYs, a variety of generic or disease-specific methods may be used to measure HRQoL.

Answer 'yes' if changes in patients' HRQoL are estimated by the patients themselves. Answer 'partly' if estimates of patients' HRQoL are provided by carers. Answer 'no' if estimates come from healthcare professionals or researchers. Note in the comments column how HRQoL was measured (EQ-5D, QWB, HUI and so on). Answer 'NA' if the cost-effectiveness study does not include estimates of HRQoL (for example, studies reporting 'cost per life year gained' or cost-minimisation studies).

1.9 Is the valuation of changes in HRQoL (utilities) obtained from a representative sample of the general public?

The NICE reference case specifies that the valuation of changes in HRQoL (utilities) reported by patients should be based on public preferences elicited using a choice-based method (such as the time trade-off or standard gamble) in a representative sample of the UK population.

Answer 'yes' if HRQoL valuations were obtained using the EQ-5D UK tariff. Answer 'partly' if the valuation methods were comparable to those used for the EQ-5D. Answer 'no' if other valuation methods were used. Answer 'NA' if the study does not apply valuations to HRQoL (for studies not reporting QALYs). In the comments column note the valuation method used (such as time trade-off or standard gamble) and the source of the preferences (such as patients or healthcare professionals).

1.10 Overall judgement

Classify the applicability of the economic evaluation to the clinical guideline, the current NHS situation and the context for NICE guidance as one of the following:

- **Directly applicable** – the study meets all applicability criteria, or fails to meet one or more applicability criteria but this is unlikely to change the conclusions about cost effectiveness.
- **Partially applicable** – the study fails to meet one or more applicability criteria, and this could change the conclusions about cost effectiveness.
- **Not applicable** – the study fails to meet one or more applicability criteria, and this is likely to change the conclusions about cost effectiveness. Such studies would be excluded from further consideration and there is no need to continue with the rest of the checklist.

Section 2: study limitations**2.1 Does the model structure adequately reflect the nature of the health condition under evaluation?**

This relates to the choice of model and its structural elements (including cycle length in discrete time models, if appropriate). Model type and its structural aspects should be consistent with a coherent theory of the health condition under evaluation. The selection of treatment pathways, whether health states or branches in a decision tree, should be based on the underlying biological processes of the health issue under study and the potential impact (benefits and adverse consequences) of the intervention(s) of interest.

Answer 'yes' if the model design and assumptions appropriately reflect the health condition and intervention(s) of interest. Answer 'partly' if there are aspects of the model design or assumptions that do not fully reflect the health condition or intervention(s) but that are unlikely to change the costeffectiveness results. Answer 'no' if the model omits some important aspect of the health condition or intervention(s) and this is likely to change the cost effectiveness results. Answer 'NA' for economic evaluations based on data from a clinical study which do not extrapolate treatment outcomes or costs beyond the study context or follow-up period.

2.2 Is the time horizon sufficiently long to reflect all important differences in costs and outcomes?

The time horizon is the period of analysis of the study: the length of follow-up for participants in a trial-based evaluation, or the period of time over which the costs and outcomes for a cohort are tracked in a modelling study. This time horizon should always be the same for costs and outcomes, and should be long enough to include all relevant costs and outcomes relating to the intervention. A time horizon shorter than lifetime could be justified if there is no differential mortality effect between options, and the differences in costs and

HRQoL relate to a relatively short period (for example, in the case of an acute infection).

Answer 'yes' if the time horizon is sufficient to include all relevant costs and outcomes. Answer 'partly' if the time horizon may omit some relevant costs and outcomes but these are unlikely to change the cost-effectiveness results. Answer 'no' if the time horizon omits important costs and outcomes and this is likely to change the cost-effectiveness results.

2.3 Are all important and relevant health outcomes included?

All relevant health outcomes should include direct health effects relating to harms from the intervention (adverse effects) as well as any potential benefits.

Answer 'yes' if the analysis includes all relevant and important harms and benefits. Answer 'partly' if the analysis omits some harms or benefits but these would be unlikely to change the cost-effectiveness results. Answer 'no' if the analysis omits important harms and/or benefits that would be likely to change the cost-effectiveness results.

2.4 Are the estimates of baseline health outcomes from the best available source?

The estimate of the overall net treatment effect of an intervention is determined by the baseline risk of a particular condition or event and/or the relative effects of the intervention compared with the relevant comparator treatment. The overall net treatment effect may also be determined by other features of the people comprising the population of interest.

The process of assembling evidence for economic evaluations should be systematic – evidence must be identified, quality assessed and, when appropriate, pooled, using explicit criteria and justifiable and reproducible methods. These principles apply to all categories of evidence that are used to estimate clinical and cost effectiveness, evidence for which will typically be drawn from a number of different sources.

The sources and methods for eliciting baseline probabilities should be described clearly. These data can be based on ‘natural history’ (patient outcomes in the absence of treatment or with routine care), sourced from cohort studies. Baseline probabilities may also be derived from the control arms of experimental studies. Sometimes it may be necessary to rely on expert opinion for particular parameters.

Answer ‘yes’ if the estimates of baseline health outcomes reflect the best available evidence as identified from a recent well-conducted systematic review of the literature. Answer ‘partly’ if the estimates are not derived from a systematic review but are likely to reflect outcomes for the relevant group of patients in routine NHS practice (for example, if they are derived from a large UK-relevant cohort study). Answer ‘no’ if the estimates are unlikely to reflect outcomes for the relevant group in routine NHS practice.

2.6 Are all important and relevant costs included?

Costs related to the condition of interest and incurred in additional years of life gained as a result of treatment should be included in the base-case analysis. This should include the costs of handling non-adherence to treatment and treating side effects. Costs that are considered to be unrelated to the condition or intervention of interest should be excluded. If introduction of the intervention requires additional infrastructure to be put in place, consideration should be given to including such costs in the analysis.

Answer 'yes' if all important and relevant resource use and costs are included given the perspective and the research question under consideration. Answer 'partly' if some relevant resource items are omitted but these are unlikely to affect the cost-effectiveness results. Answer 'no' if important resource items are omitted and these are likely to affect the cost-effectiveness results.

2.7 Are the estimates of resource use from the best available source?

It is important to quantify the effect of the interventions on resource use in terms of physical units (for example, days in hospital or visits to a GP) and valuing those effects in monetary terms using appropriate prices and unit costs. Evidence on resource use should be identified systematically. When expert opinion is used as a source of information, any formal methods used to elicit these data should be clearly reported.

Answer 'yes' if the estimates of resource use appropriately reflect all relevant evidence sources of the best available quality, as identified through a recent well-conducted systematic review of the literature. Answer 'partly' if the estimates of resource use are not derived from a systematic review but are similar in magnitude to the best available estimates. Answer 'no' if the estimates of resource use are likely to differ substantively from the best available estimates.

2.5 Are the estimates of relative treatment effects from the best available source?

The objective of the analysis of clinical effectiveness is to produce an unbiased estimate of the mean clinical effectiveness of the interventions being compared.

The NICE reference case indicates that evidence on outcomes should be obtained from a systematic review, defined as the systematic location, inclusion, appraisal and synthesis of evidence to obtain a reliable and valid overview of the data relating to a clearly formulated question.

Synthesis of outcome data through meta-analysis is appropriate provided that there are sufficient relevant and valid data obtained using comparable measures of outcome.

Head-to-head randomised controlled trials (RCTs) provide the most valid evidence of relative treatment effect. However, such evidence may not always be available. Therefore, data from non-randomised studies may be required to supplement RCT data. Any potential bias arising from the design of the studies used in the assessment should be explored and documented.

Data from head-to-head RCTs should be presented in the base-case analysis, if available. When head-to-head RCTs exist, evidence from indirect or mixed treatment comparison analyses may be presented if it is considered to add information that is not available from the head-to-head comparison. This indirect or mixed treatment comparison must be fully described and presented as additional to the base-case analysis. (A 'mixed treatment comparison' estimates effect sizes using both head-to-head and indirect comparisons.)

If data from head-to-head RCTs are not available, indirect treatment comparison methods should be used. (An 'indirect comparison' is a synthesis of data from a network of trials that compare the interventions of interest with other comparators.)

When multiple interventions are being assessed that have not been compared within a single RCT, data from a series of pairwise head-to-head RCTs should be presented. Consideration should also be given to presenting a combined analysis using a mixed treatment comparison framework if it is considered to add information that is not available from the head-to-head comparison.

Only indirect or mixed treatment comparison methods that preserve randomisation should be used. The principles of good practice for standard meta-analyses should also be followed in mixed and indirect treatment comparisons.

The methods and assumptions that are used to extrapolate short-term results to final outcomes should be clearly presented and there should be documentation of the reasoning underpinning the choice of survival function.

Evidence for the evaluation of diagnostic technologies should normally incorporate evidence on diagnostic accuracy. It is also important to incorporate the predicted changes in health outcomes and costs resulting from treatment decisions based on the test result. The general principles guiding the assessment of the clinical and cost effectiveness of diagnostic interventions should be the same as for other technologies. However, particular consideration of the methods of analysis may be required, particularly in relation to evidence synthesis. Evidence for the effectiveness of diagnostic technologies should include the costs and outcomes for people whose test results lead to an incorrect diagnosis, as well as for those who are diagnosed correctly.

As for other technologies, RCTs have the potential to capture the pathway of care involving diagnostic technologies, but their feasibility and availability may be limited. Other study designs should be assessed on the basis of their fitness for purpose, taking into consideration the aim of the study (for example, to evaluate outcomes, or to evaluate sensitivity and specificity) and the purpose of the diagnostic technology.

Answer 'yes' if the estimates of treatment effect appropriately reflect all relevant studies of the best available quality, as identified through a recent well-conducted systematic review of the literature. Answer 'partly' if the estimates of treatment effect are not derived from a systematic review but are similar in magnitude to the best available estimates (for example, if the economic evaluation is based on a single large study with treatment effects similar to pooled estimates from all relevant studies). Answer 'no' if the estimates of treatment effect are likely to differ substantively from the best available estimates.

2.8 Are the unit costs of resources from the best available source?

Resources should be valued using the prices relevant to the NHS and PSS. Given the perspective of the NICE reference case, it is appropriate for the financial costs relevant to the NHS/PSS to be used as the basis of costing, although these may not always reflect the full social opportunity cost of a given resource. A first point of reference in identifying costs and prices should be any current official listing published by the Department of Health and/or the Welsh Assembly Government.

When the acquisition price paid for a resource differs from the public list price (for example, pharmaceuticals and medical devices sold at reduced prices to NHS institutions), the public list price should be used in the base-case analysis. Sensitivity analysis should assess the implications of variations from this price. Analyses based on price reductions for the NHS will only be considered when the reduced prices are transparent and can be consistently available across the NHS, and if the period for which the specified price is available is guaranteed.

National data based on healthcare resource groups (HRGs) such as the Payment by Results tariff can be used when they are appropriate and available. However, data based on HRGs may not be appropriate in all circumstances (for example, when the definition of the HRG is broad, or the mean cost probably does not reflect resource use in relation to the intervention(s) under consideration). In such cases, other sources of evidence, such as micro-costing studies, may be more appropriate. When cost data are taken from the literature, the methods used to identify the sources should be defined. When several alternative sources are available, a justification for the costs chosen should be provided and discrepancies between the sources explained. When appropriate, sensitivity analysis should have been undertaken to assess the implications for results of using alternative data sources.

Answer 'yes' if resources are valued using up-to-date prices relevant to the NHS and PSS. Answer 'partly' if the valuations of some resource items differ from current NHS/PSS unit costs but this is unlikely to change the cost-effectiveness results. Answer 'no' if the valuations of some resource items differ substantively from current NHS/PSS unit costs and this is likely to change the cost-effectiveness results.

2.9 Is an appropriate incremental analysis presented or can it be calculated from the data?

An appropriate incremental analysis is one that compares the expected costs and health outcomes of one intervention with the expected costs and health outcomes of the next-best non-dominated alternative.

Standard decision rules should be followed when combining costs and effects, and should reflect any situation where there is dominance or extended dominance. When there is a trade-off between costs and effects, the results should be presented as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER): the ratio of the difference in mean costs to the difference in mean outcomes of a technology compared with the next best alternative. In addition to ICERs, expected net monetary or health benefits can be presented using values placed on a QALY gained of £20,000 and £30,000.

For cost-consequence analyses, appropriate incremental analysis can only be done by selecting one of the consequences as the primary measure of effectiveness.

Answer 'yes' if appropriate incremental results are presented, or if data are presented that allow the reader to calculate the incremental results. Answer 'no' if: (i) simple ratios of costs to effects are presented for each alternative compared with a standard intervention; or (ii) if options subject to simple or extended dominance are not excluded from the incremental analyses.

2.10 Are all important parameters whose values are uncertain subjected to appropriate sensitivity analysis?

There are a number of potential selection biases and uncertainties in any evaluation (trial- or model-based) and these should be identified and quantified where possible. There are three types of bias or uncertainty to consider:

- Structural uncertainty – for example in relation to the categorisation of different states of health and the representation of different pathways of care. These structural assumptions should be clearly documented and the evidence and rationale to support them provided. The impact of structural uncertainty on estimates of cost effectiveness should be explored by separate analyses of a representative range of plausible scenarios.
- Source of values to inform parameter estimates – the implications of different estimates of key parameters (such as estimates of relative effectiveness) must be reflected in sensitivity analyses (for example, through the inclusion of alternative scenarios). Inputs must be fully justified, and uncertainty explored by sensitivity analysis using alternative input values.
- Parameter precision – uncertainty around the mean health and cost inputs in the model. Distributions should be assigned to characterise the uncertainty associated with the (precision of) mean parameter values. Probabilistic sensitivity analysis is preferred, as this enables the uncertainty associated with parameters to be simultaneously reflected in the results of the model. In non-linear decision models – when there is not a straight-line relationship between inputs and outputs of a model (such as Markov models) – probabilistic methods provide the best estimates of mean costs and outcomes. Simple decision trees are usually linear.

The mean value, distribution around the mean, and the source and rationale for the supporting evidence should be clearly described for each parameter included in the model.

Evidence about the extent of correlation between individual parameters should be considered carefully and reflected in the probabilistic analysis. Assumptions made about the correlations should be clearly presented.

Answer ‘yes’ if an extensive sensitivity analysis was undertaken that explored all key uncertainties in the economic evaluation. Answer ‘partly’ if the sensitivity analysis failed to explore some important uncertainties in the economic evaluation. Answer ‘no’ if the sensitivity analysis was very limited and omitted consideration of a number of important uncertainties, or if the range of values or distributions around parameters considered in the sensitivity analysis were not reported.

2.11 Is there no potential conflict of interest?

The BMJ defines competing interests for its authors as follows: “A competing interest exists when professional judgment concerning a primary interest (such as patients’ welfare or the validity of research) may be influenced by a secondary interest (such as financial gain or personal rivalry). It may arise for the authors of a BMJ article when they have a financial interest that may influence, probably without their knowing, their interpretation of their results or those of others.”

Whenever a potential financial conflict of interest is possible, this should be declared.

Answer ‘yes’ if the authors declare that they have no financial conflicts of interest. Answer ‘no’ if clear financial conflicts of interest are declared or apparent (for example, from the stated affiliation of the authors). Answer ‘unclear’ if the article does not indicate whether or not there are financial conflicts of interest.

2.12 Overall assessment

The overall methodological study quality of the economic evaluation should be classified as one of the following:

- **Minor limitations** – the study meets all quality criteria, or the study fails to meet one or more quality criteria but this is unlikely to change the conclusions about cost effectiveness.
- **Potentially serious limitations** – the study fails to meet one or more quality criteria and this could change the conclusions about cost effectiveness.
- **Very serious limitations** – the study fails to meet one or more quality criteria and this is highly likely to change the conclusions about cost effectiveness. Such studies should usually be excluded from further consideration.

Bijlage 10

Belangenverklaringen van leden van de richtlijnwerkgroep

Nederlandse werkgroepleden

De belangenverklaringen van de leden van Nederlandse werkgroep zijn op te vragen bij de Nederlandse Vereniging voor Psychiaters (NVvP).

Toelichting vanuit NICE

To minimise and manage any potential conflicts of interest, and to avoid any public concern that commercial or other financial interests have affected the work of the GDG and influenced guidance, members of the GDG must declare as a matter of public record any interests held by themselves or their families which fall under specified categories (see below). These categories include any relationships they have with the healthcare industries, professional organisations and organisations for people with autism and their families/carers.

Individuals invited to join the GDG were asked to declare their interests before being appointed. To allow the management of any potential conflicts of interest that might arise during the development of the guideline, GDG members were also asked to declare their interests at each GDG meeting throughout the guideline development process. The interests of all the members of the GDG are listed below, including interests declared prior to appointment and during the guideline development process.

GDG: Guideline Development Group

Categorieën die van belang zijn

<i>Paid employment</i>	
Personal pecuniary interest	Financial payments or other benefits from either the manufacturer or the owner of the product or service under consideration in this guideline, or the industry or sector from which the product or service comes. This includes holding a directorship, or other paid position; carrying out consultancy or fee paid work; having shareholdings or other beneficial interests; receiving expenses and hospitality over and above what would be reasonably expected to attend meetings and conferences.
Personal family interest	Financial payments or other benefits from the healthcare industry that were received by a member of your family.
Non-personal pecuniary interest	Financial payments or other benefits received by the GDG member's organisation or department, but where the GDG member has not personally received payment, including fellowships and other support provided by the healthcare industry. This includes a grant or fellowship or other payment to sponsor a post, or contribute to the running costs of the department; commissioning of research or other work; contracts with, or grants from, NICE.
Personal non-pecuniary interest	These include, but are not limited to, clear opinions or public statements you have made about individuals with psychosis and substance misuse problems, holding office in a professional organisation or advocacy group with a direct interest in psychosis and substance misuse, other reputational risks relevant to psychosis and substance misuse.

- 1 We are using the term 'autistic spectrum conditions' rather than 'autistic spectrum disorders' because this is the terminology more recently used in the Department of Health's Autism Strategy, and is preferred by many (but not all) adults on the autistic spectrum.