



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen

Inhoudsopgave

Neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen	1
Inhoudsopgave	2
Zorgkaders neuropsychiatrische gevolgen NAH	3
Veiligheid van de patiënt, behandelaar en anderen waarborgen bij neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen	6
Diagnostiek bij neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen	12
Ernst van neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen	15
Agressie en agitatie bij NAH (niet-medicamenteus)	23
Agressie (sub)acute fase niet-medicamenteus	25
Agressie chronische fase niet-medicamenteus	30
Agressie en agitatie bij NAH (medicamenteus)	37
Agressie (sub)acute fase medicamenteus	40
Agressie chronische fase medicamenteus	48
Wanen en hallucinaties na NAH bij volwassenen	60
Apathie na NAH bij volwassenen	65
Stemmingstoornissen na NAH bij volwassenen	72
Seksueel ontremd gedrag na NAH bij volwassenen	87

Zorgkaders neuropsychiatrische gevolgen NAH

Uitgangsvraag

Binnen welke kaders dient de zorg te worden verleend?

Aanbeveling

Aanbevelingen ten behoeven van elke interventie

- Er is een baselineperiode, waarbij, zoveel als mogelijk met gebruikmaking van gestandaardiseerde meetinstrumenten, de aard, frequentie en ernst is vastgelegd (zie de module 'Ernst neuropsychiatrische gevolgen NAH'). De duur van de baselineperiode is afhankelijk van wanneer een stabiele baseline is verkregen. Meestal volstaat 14 dagen met bij voorkeur dagelijkse metingen (als de ernst van de problematiek direct ingrijpen noodzakelijk maakt dan kan hiervan worden afgeweken).
- Er is een inventarisatie van de ernst en de impact van het (gedrags)probleem.
- Er is een duidelijke analyse van het probleem die leidt tot een werkhypothese.
- Onderdeel van de afweging is of er naast de neurologische aandoening andere intercurrente somatische aandoeningen zijn of bijwerkingen van medicatie. Bijvoorbeeld een UWI of obstipatie. Als dat het geval is kunnen deze aandoeningen eerst behandeld worden. Mogelijk is dit voldoende om het gedragsprobleem op te lossen. Meerdere interventies tegelijk doen betekent dat men niet weet waaraan veranderingen zijn toe te schrijven. Dit voorkomt ingrijpende interventies als lichtere interventies werkzaam kunnen zijn.
- Als overprikkeling of overvragen na analyse niet kan worden uitgesloten als oorzaak is het goed om eerst over te gaan tot prikkelarm verplegen en ondervragen, waarbij gestreefd wordt naar veel rusten, ritme en regelmaat.
- Metingen worden gecontinueerd gedurende de interventie en enige tijd na het stoppen daarvan.
- Start één interventie tegelijk en houd intussen andere variabelen zoveel mogelijk gelijk.

Aanbevelingen ten behoeven van medicamenteuze therapie

- Vrijwel alle medicatie die wordt gebruikt ter behandeling van neuropsychiatrische gevolgen van hersenletsel is off-label. De patiënt (of indien noodzakelijk diens wettelijk vertegenwoordiger) en belangrijke anderen moeten hierover geïnformeerd worden en uitleg krijgen over de voor- en nadelen (onder andere bijwerkingen) van de voorgenomen interventie.
- Vervolgens wordt in gezamenlijkheid de beslissing genomen of de interventie wordt ingezet.
- Als begonnen wordt met een medicament: start low, go slow.
- Bij geen effect moet het medicament gestopt worden.
- Als er wel effect is en het is klinisch verantwoord, dan is het wenselijk medicatie weer (een periode) af te bouwen en te stoppen, om vervolgens als de klachten en symptomen terugkomen opnieuw te starten (ABAB design). Op deze manier kan goed beoordeeld worden of een bepaalde medicatie daadwerkelijk effect heeft of niet en of er niet teveel bijwerkingen zijn. Het middel moet wel lang genoeg en in voldoende dosering worden gegeven zodat effect verwacht kan worden. In een dergelijk design is de patiënt zijn eigen controlepersoon. Bij de afweging of deze werkwijze gevolgd wordt moet

het risico dat na stoppen de respons de tweede keer mogelijk anders uitvalt.

- Overweeg altijd om medicatie te verminderen of geheel af te bouwen en bij geen nadelen van vermindering ook te stoppen. Dit om onnodig lange interventies en polyfarmacie te voorkomen.
- Het medicatiebeloop de onderbouwing van start, wijzigen (medicament of doses) of continueren van medicatie en de effecten en de bijwerkingen daarvan moeten goed gedocumenteerd zijn, zodat opeenvolgende behandelaars goed inzicht hebben in deze geschiedenis om hun interventies n.a.v. eventueel veranderende symptomen goed te kunnen afwegen.
- Bij anti-epileptica, tricyclische antidepressiva kan een bloedspiegel bepaling zinnig zijn om te zien of de spiegel zich in de therapeutische range bevindt en of er nog voldoende marge is om medicatie op te hogen.
- Bij lithium moet periodiek een spiegel worden bepaald conform de richtlijn bipolaire stoornissen.
- Voor de noodzakelijke periodieke controles wordt per medicament verwezen naar de productinformatie.
- Elke voorschrijvende arts dient kritisch te zijn omtrent de eigen bekwaamheid om bij deze doelgroep psychofarmaca voor te schrijven.

Overwegingen

Het aantal gerandomiseerde studies (RCT's) en systematische reviews of meta-analyses van goede kwaliteit is beperkt. Vanuit RCT's is het niet altijd duidelijk of het aangetoonde gemiddelde effect in de onderzoekspopulatie ook opgaat voor de individuele patient in de spreekkamer, zeker gezien de heterogeniteit van de populatie.

In de dagelijkse praktijk is er dus behoefte aan grote zorgvuldigheid in uitvoering en evaluatie van de interventies. Dit geldt in het algemeen maar voor deze richtlijn met beperkte bewijslast en de heterogene populatie in het bijzonder.

Bijvoorbeeld geldt bij de meeste in deze richtlijn aanbevolen medicamenteuze interventies dat het off-label gebruik betreft. Dit leidt tot dezelfde noodzaak tot zorgvuldige uitvoering en evaluatie. Onderdeel van de afweging of er naast de neurologische aandoening andere intercurrente somatische aandoeningen zijn. Bijvoorbeeld een urineweginfectie of obstipatie. Als dat het geval is kunnen deze aandoeningen eerst behandeld worden. Mogelijk is dit voldoende om het gedragsprobleem op te lossen. Meerdere interventies tegelijk doen betekent dat men niet weet waaraan veranderingen zijn toe te schrijven. Dit voorkomt ingrijpende interventies als lichtere interventies werkzaam kunnen zijn.

Om niet bij elke module dezelfde tekst te laten terugkeren is ervoor gekozen om een algemene tekst in deze module te formuleren die voor alle interventies in deze richtlijn geldt. Deels zijn het algemeen geldende principes waar consensus over bestaat.

De overwegingen richten zich regelmatig op patienten die opgenomen zijn in een instelling. Het overgrote deel van patienten met NAH woont gewoon thuis en ook deze kunnen neuropsychiatrische problemen hebben, denk aan depressie, angst en verhoogde prikkelbaarheid. Ook deze groep heeft baat bij het volgen van de aanbevelingen van deze richtlijn.

Deels zijn de aanbevelingen in deze module ontleend aan de best practice met betrekking tot de uitvoering van N=1 design in de klinische praktijk (Barlow, 2009).

Onderbouwing

Achtergrond

Bij het schrijven van de verschillende modules van deze richtlijn werd de werkgroep geconfronteerd met beperkte literatuur over de te beschrijven onderwerpen en in het verlengde daarvan ook met beperkte wetenschappelijke bewijslast voor de aanbevelingen.

Zoeken en selecteren

De uitgangsvraag gaat over algemeen geldende principes die bij de behandeling van patiënten met neuropsychiatrische gevolgen in acht dienen te worden genomen. Deze module is opgesteld omdat gedurende de ontwikkeling van de richtlijn bleek dat er zeer weinig evidence over de patiëntgroep van de richtlijn is gepubliceerd. Zodoende heeft de werkgroep deze module opgesteld om kaders te beschrijven waarbinnen de behandeling op een verantwoorde en veilige manier kan plaats vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Barlow DH, Nock MK, Hersen M. Single Case Experimental Designs. Strategies for studying behaviour change. Derde druk. Pearson Education, Inc. New York. 2009.

Veiligheid van de patiënt, behandelaar en anderen waarborgen bij neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Hoe kan de veiligheid van de patiënt, behandelaar en anderen worden geborgd?

Aanbeveling

Overwegingen over wilsbekwaamheid moeten concreet en systematisch in het patiëntendossier worden genoteerd en de wilsbekwaamheid dient periodiek te worden geëvalueerd.

Ook als een patiënt wilsonbekwaam is ten aanzien van een medische beslissing moet gezocht worden naar de optimale behandeling die proportioneel, doelmatig en het minst ingrijpend is. Eveneens dient met de wettelijk vertegenwoordiger overlegd te worden ten aanzien van toestemming voor medische beslissingen.

Het kan zinvol zijn een psychiater bij de beoordeling te betrekken als tweede en onafhankelijke beoordelaar van de wilsbekwaamheid. De psychiater kan daarnaast beoordelen of een psychiatrische of cognitieve stoornis de wilsbekwaamheid beïnvloedt.

Bespreek vrijheidsbeperkingen met de patiënt (en diens vertegenwoordiger).

Bij vrijheidsbeperkingen dienen altijd de volgende zaken in acht genomen te worden:

- kenbaar maken van instellingsbeleid;
- voldoende verzorgend en verpleegkundig personeel;
- beschikbaarheid van noodzakelijke medicatie;
- afspraken met consultant psychiater;
- verslaglegging;
- inzetten familieleden.

Scholing personeel op gebied van:

- medicatie;
- preventieve maatregelen bij onrustig/agressief gedrag;
- gedragstherapeutische aanpak/bejegening.

Overwegingen

Juridisch kader

Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst WGBO

Het juridisch kader wordt primair gevormd door de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO). Op grond van deze wet mag een behandeling alleen worden ingezet als een patiënt ermee instemt. Dat geldt ook voor maatregelen die nodig zijn om gevaar te voorkomen.

Als een patiënt wilsonbekwaam is, kan een vertegenwoordiger namens de patiënt toestemming geven voor de behandeling. In dat geval mag de behandeling worden verricht, tenzij de patiënt zich daartegen verzet.

De WGBO laat in een beperkt aantal situaties bij wilsonbekwame patiënten ook behandeling onder dwang toe. Het moet dan gaan om situaties waarin sprake is van een behandeling van ingrijpende aard, de behandeling nodig is om kennelijk ernstig nadeel voor de patiënt weg te nemen en de vertegenwoordiger met de behandeling heeft ingestemd. De behandeling is ook mogelijk als de vertegenwoordiger niet instemt, maar de hulpverlener de behandeling noodzakelijk acht op grond van de zorg van een goede hulpverlener. Die laatste situatie moet goed beargumenteerd worden.

De grens van een dwangbehandeling op grond van de WGBO is daar waar vrijheidsbeperking overgaat in vrijheidsbeneming. Structurele maatregelen die de vrijheid beperken mogen formeel niet worden toegepast. Bij vrijheidsbeperking/beneming moet niet alleen gedacht worden aan opsluiting of afzondering, maar ook aan andere maatregelen die de feitelijke mogelijkheid om te gaan en staan beperken.

Wilsbekwaamheid/wilsonbekwaamheid

Een belangrijk uitgangspunt van de WGBO is dat een behandeling pas mag worden ingezet als de patiënt daarvoor toestemming heeft gegeven. Die toestemming moet zijn gebaseerd op voldoende informatie over de voorgenomen behandeling. Gezamenlijk wordt dit vaak aangeduid als informed consent. Het uitgangspunt van de WGBO is daarbij dat de patiënt wilsbekwaam wordt geacht om dergelijke behandelbeslissingen te nemen totdat anders is gebleken. Daarbij geldt dat de patiënt zo lang mogelijk wilsbekwaam moet worden geacht en derhalve betrokken moet worden bij beslissingen. De regels van informatie en toestemming die uit de WGBO voortvloeien moeten op het begripsniveau van de patiënt worden toegepast.

Volgens de WGBO is een patiënt volledig wilsbekwaam als hij/zij voldoet aan de volgende vier criteria:

1. patiënt is in staat om keuzes kenbaar te maken;
2. de patiënt begrijpt relevante informatie;
3. er is besef en waardering van de betekenis van de informatie in relatie tot de eigen situatie;
4. de patiënt kan logisch redeneren en informatie betrekken in het overwegen van behandelopties.

De WGBO spreekt van wilsonbekwaamheid bij patiënten die niet in staat kunnen worden geacht tot redelijke waardering van hun belangen ter zake. De wilsonbekwaamheid kan fluctueren in de tijd en variëren per beslissing of behandeling. Hiertoe is regelmatige herbeoordeling noodzakelijk.

In het algemeen is er sprake van wilsonbekwaamheid wanneer een persoon niet in staat is bepaalde informatie te begrijpen en te waarderen en tot een geïnformeerde beslissing te komen (Vinkers, 2014).

Vrijheidsbeneming/vrijheidsbeperking

Vrijheidsbeneming betreft de onmogelijkheid om een instelling of afdeling daarvan te verlaten.

Vrijheidsbeperkende maatregelen betreffen beperking en/of belemmering van de bewegingsvrijheid.

Vrijheidsbeneming is alleen op grond van de Wet BOPZ mogelijk en alleen binnen een BOPZ-instelling.

Vrijheidsbeperking is binnen de grenzen van de WGBO toegestaan mits die beperking nodig is om ernstig nadeel voor de gezondheidstoestand van de patiënt te voorkomen. Dit kan ook op een reguliere afdeling van een ziekenhuis of revalidatiecentrum. Binnen de WGBO bestaat ruimte voor vrijheidsbeperking op basis van de algemene zorgplicht (zorg van een goed hulpverlener).

Voor vrijheidsbeperking op grond van de WGBO gelden een aantal voorwaarden:

- de maatregel moet onvermijdelijk zijn om lijden te verhelpen of te voorkomen;
- de beperking moet in het dossier aangetekend en verantwoord worden;
- de vertegenwoordiger van de wilsonbekwame patiënt heeft ingestemd;
- de noodzaak om de maatregel te continueren wordt regelmatig beoordeeld;
- de beperking wordt zo kort mogelijk toegepast;
- de beperking mag niet tot vrijheidsbeneming leiden.

De grens tussen vrijheidsbeneming en vrijheidsbeperking is in de praktijk niet altijd duidelijk.

Toepassen van dwangbehandeling

Uit het recht op onaantastbaarheid van het menselijk lichaam vloeit voort dat een behandeling onder dwang in beginsel niet toegestaan is. Dat is ook de reden dat de WGBO vereist dat de patiënt toestemming geeft voor een behandeling. Het is evenwel mogelijk om in bepaalde situaties onder dwang te behandelen. Allereerst is dat mogelijk op grond van de Wet BOPZ. Daarvoor gelden wel verschillende vereisten. Daarbij geldt in het algemeen dat dwangbehandeling alleen mag in een instelling met een BOPZ-aanmerking en de patiënt met een inbewaringstelling (IBS) of een rechterlijke machtiging (RM) is opgenomen en de toepassing van de dwangbehandeling in het behandelplan is opgenomen. In het kader van de IBS of de RM moet er altijd een behandelplan zijn opgesteld. De dwangbehandeling mag alleen worden toegepast als deze absoluut noodzakelijk is om de patiënt of anderen te beschermen.

Daarnaast is dwangbehandeling mogelijk als sprake is van gevaar voor de patiënt of voor anderen, bijvoorbeeld omdat hij door een psychose agressief is tegen mensen op de afdeling.

Adviezen

Bij de hiervoor genoemde voorbeelden speelt de vraag of deze middelen ingezet mochten worden en in hoeverre er sprake is van vrijheidsbeperkende middelen ingezet om gevaar voor de patiënt te voorkomen.

Kenbaarmaken van beleid instelling

Een instelling die behandeling en/of ondersteuning van mensen met hersenletsel biedt dient vóór opname en/of behandeling zijn beleid ten aanzien van neuropsychiatrische gevolgen schriftelijk kenbaar te maken aan patient en familie.

Hierin worden de mogelijke problemen en betrokken maatregelen beschreven onder vermelding van het juridisch kader. Zo kan bijvoorbeeld aangegeven worden dat opname in de instelling vrijwillig is en er geen vrijheidsbenemende maatregelen genomen worden. Dit geeft aan dat er grenzen zijn aan de geboden veiligheid. Maar dat er ter afwending van gevaar, in overleg met patient en familie, middelen als

dwaaldetectie, rolstoelwerkbladen, rooming in van familie, ed ingezet kunnen worden. Maatregelen die altijd in overleg, zoveel mogelijk met betrokkenen zelf of anders wettelijk vertegenwoordiger, genomen worden.

Preventie

Om de veiligheid voor mensen met NAH te waarborgen staat preventie voorop. Dit betekent dat geprobeerd moet worden om vanaf het moment van opname op individueel niveau een goede inschatting te maken van de risico's die uit de neuropsychiatrische aandoening kunnen voortvloeien en in welke mate zij geaccepteerd worden. Uitgangspunt daarbij is dat zo min mogelijk vrijheidsbeperkende maatregelen worden toegepast, of alleen met toestemming van de patiënt. Als er sprake is van structurele toepassing van de maatregelen, dan moet overwogen worden om de patiënt naar een instelling over te plaatsen waar op grond van de BOPZ meer maatregelen mogelijk zijn.

Als er een patiënt wordt opgenomen na een doorverwijzing is een overdracht van alle relevante medische, psychiatrische, psychologische en verpleegkundige informatie van groot belang om een zeker risico vroegtijdig te kunnen onderkennen. Overleg tussen arts en verwijzers is wenselijk bij mogelijk te verwachten neuropsychiatrische problematiek. Daarbij moet informatie over risicofactoren, luxerende momenten en mogelijke vrijheidsbeperkende maatregelen worden overgedragen en besproken.

Met het oog op de verplichting om goede zorg te verlenen, zoals dat voortvloeit uit de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz), moet de instelling ook zorgen voor adequate ruimtelijke voorzieningen/middelen en voldoende personeel en geschoold op het gebied van neuropsychiatrische diagnostiek en behandeling. Tevens moet worden gezorgd voor een heldere verantwoordelijkheidsverdeling en bevoegdheidstoedeling tussen betrokken behandelaren.

Indien bepaalde vrijheidsbeperkende maatregelen kortdurend noodzakelijk zijn om gevaar voor de patiënt af te wenden, dan moet rekening worden gehouden met de volgende zaken:

- bekijk goed wat je met de patiënt zelf nog kan afspreken, leg uit wat er noodzakelijk is. Zo nodig vooraf afspraken met de patiënt maken over de maatregelen die in bepaalde gevallen ingezet kunnen worden. Betrek de vertegenwoordigers indien patiënt wilsonbekwaam is;
- als maatregelen worden genomen, zorg dat dat deze subsidiair, proportioneel en doelmatig zijn. Met andere woorden, staat de maatregel in verhouding tot het gedrag, wordt er gebruik gemaakt van minst ingrijpend naar meest ingrijpende maatregel, en helpt de maatregel voor het bedoelde gedrag;
- maak een goede risicoafweging. Door een maatregel in te zetten worden vaak niet alle risico's afgedekt. Bedenk dus goed wat er verkeerd kan gaan;
- zorg voor een goede interne registratie van de toepassing van de maatregelen en het effect hiervan. Een middelen- en maatregelenformulier met omschrijving maatregel, duur en handtekening arts, patient/familie dient in het patientdossier opgenomen te worden;
- bedenk dat gebrek aan personeel geen reden is om vrijheidsbeperking te legitimeren.

Verantwoordelijkheden

De behandelend arts (zorgverlener) is verantwoordelijk voor de diagnostiek en de behandeling van mensen met NAH die in een instelling verblijven. Daarbij moet de arts handelen in overeenstemming met de op hem

rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de professionele standaard. Dit vloeit ook voort uit de WGBO op grond waarvan de hulpverlener de zorg van een goed hulpverlener in acht moet nemen. Dit betekent dat de hulpverlener de zorg moet betrachten die een redelijk bekwaam en redelijk handelend beroepsgenoot in dezelfde omstandigheden zou hebben betracht. De hulpverlener hanteert de medisch-inhoudelijke standaarden.

Het is de verantwoordelijkheid van de zorgaanbieder om goede zorg aan te bieden zoals omschreven in de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz). Dat betekent onder meer dat er een veiligheidsmanagementsysteem moet zijn en dat de instelling voldoende ruimtelijke voorzieningen heeft voor het bieden van de zorg. Tevens dient de instelling zoals eerder vermeld adequate informatie te geven over het beleid ten aanzien van neuropsychiatrische gevolgen van NAH.

Doorverwijzing

Als een patiënt gevaar veroorzaakt dat niet weggenomen kan worden onder het regime van de WGBO, dan kan een IBS aangevraagd worden. Een Bijzondere Opnemingen in Psychiatrische Ziekenhuizen (BOPZ-instelling) zal de patiënt dan moeten opnemen. Deze IBS kan door de rechter verlengd worden middels een rechterlijke machtiging.

Deze maatregel is een uiterste daar meestal opname plaatsvindt in een reguliere psychiatrische setting met geen of geringe kennis van hersenletsel. Daarnaast kan er vaak geen paramedische behandeling geboden worden.

Indien van tevoren ingeschat kan worden dat opname in een BOPZ-instelling geïndiceerd is wordt bij voorkeur vrijwillige opname aangevraagd in een BOPZ-instelling met een neuropsychiatrische afdeling voor mensen met NAH. Hiervan zijn er slechts een beperkt aantal aanwezig in Nederland. Er zal dan ook vaak sprake zijn van een wachtlijst met alle problemen vandien.

Onderbouwing

Achtergrond

Mensen met hersenletsel lopen, zeker in de (sub)acute fase, gevaar zichzelf of anderen schade toe te brengen door gedrag en/of beslissingen die voortvloeien uit hun aandoening. Vaak ontbreekt ziektebesef bij patiënten en kunnen zij als gevolg van de hersenaandoening de gevolgen van hun handelen niet overzien. Dit kan leiden tot gevaarlijke situaties. Hierbij kan gedacht worden aan: valgevaarlijkheid, zwerf- of dwaalgedrag, agressiviteit, weigeren of hinderen van zorg.

In de zorginstellingen waar mensen met hersenletsel verblijven (ziekenhuis, revalidatiecentrum, verblijfsinstelling) moeten vaak extra (veiligheids) maatregelen worden ingezet om patiënt en omgeving voor schade te behoeden. Maar ook in de thuissituatie kunnen maatregelen noodzakelijk zijn om gevaar voor de patiënt of zijn omgeving te voorkomen. Het gaat dan om maatregelen zoals aanbrengen van bedhekken, het aanbrengen van een cijfercode op de deur, het hanteren van alarmering als iemand de deur uitloopt. Het inzetten van dergelijke maatregelen betekent in sommige gevallen dat sprake is van vrijheidsbeperking of zelfs van vrijheidsbeneming. Dergelijke maatregelen mogen alleen onder strenge regels toegepast worden,

hetgeen betekent dat in sommige gevallen geen maatregelen getroffen mogen worden. Dit levert in de praktijk een spanningsveld op tussen 'goed hulpverlenerschap' en het zorgen voor veiligheid van de patiënt, behandelaar en omgeving en het recht op zelfbeschikking van de patiënt.

Doel van deze module is de juridische kaders te schetsen waarbinnen een instelling zijn beleid dient te formuleren. Behandelaren dienen zich bewust te zijn van dit beleid en de middelen/maatregelen welke voorhanden zijn om gevaar voor patiënt en/of omgeving af te wenden. In het bijzonder wordt ingegaan op de volgende situaties:

- valgevaarlijkheid;
- zwerf- en dwaalgedrag;
- agressie en agitatie;
- weigeren of hinderen van zorg en obstructie van medisch noodzakelijk handelen.

Voor uitgebreide ondersteuning bij de besluitvorming en het zorgvuldig toepassen van preventieve, alternatieve of vrijheidsbeperkende interventies binnen een ziekenhuis wordt verwezen naar de handreiking van V&VN Vrijheidsbeperking in het ziekenhuis? Nee, tenzij... (V&VN, 2013).

Zoeken en selecteren

De uitgangsvraag gaat over algemeen geldende principes die bij de behandeling van patiënten met neuropsychiatrische gevolgen in acht dienen te worden genomen. Deze module is opgesteld omdat gedurende de ontwikkeling van de richtlijn bleek dat er zeer weinig evidence over de patiëntgroep van de richtlijn is gepubliceerd. Zodoende heeft de werkgroep deze module opgesteld om kaders te beschrijven waarbinnen de behandeling op een verantwoorde en veilige manier kan plaats vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. Handreiking Vrijheidsbeperking in het ziekenhuis? Nee, tenzij. Utrecht. 2013.
Vinkers CH, Van de Kraats GB, Biesart MC, et al. Is mijn patiënt wilsbekwaam? Volg de leidraad. NTVG. 2014;158:A7229.

Diagnostiek bij neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient diagnostiek plaats van een neuro-psychiatrisch gevolg van NAH plaats te vinden gedurende de acute- en revalidatiefase?

Aanbeveling

Beschrijf systematisch het probleemgedrag in etiologisch neutrale termen.

Onderzoek systematisch factoren die van belang zijn om het ontstaan en het beloop van het probleemgedrag te verklaren met specifieke aandacht voor het verband tussen neurologisch letsel en het gestelde probleemgedrag.

Verricht systematisch een evaluatie van de behandeling en doe zo nodig een her-evaluatie van de eerder gestelde diagnose/werkhypothese.

Overwegingen

In het gehele diagnostische proces is het nuttig om te starten met een concrete omschrijving van het probleemgedrag, een etiologisch neutrale beschrijving van de symptomen:

- duur en frequentie;
- plaats en omstandigheden;
- provocerende/ escalerende factoren;
- factoren die het gedrag doen afnemen of verdwijnen;
- voor wie is het gedrag een probleem.

Hierbij kunnen observatieschalen ingezet worden als aanvulling (zie de module 'Ernst neuropsychiatrische gevolgen NAH').

Afhankelijk van de aard van de problematiek, de context, de setting en de vraagstelling, is het van belang om over de volgende gebieden gegevens te verzamelen. Indien nodig dient aanvullend onderzoek te gebeuren.

Specifiek:

- kenmerken neurologisch lijden: neurologische diagnose, lokalisatie van het letsel, ernst van het letsel;
- cognitieve stoornissen;
- kritiek en oordeelsstoornissen;
- executief functioneren;
- taalstoornissen: taalproductie, taalbegrip, cognitieve communicatiestoornissen.

Algemeen:

- medicatie en mogelijke invloed op het aanwezige probleemgedrag;
- intoxicaties;
- comorbiditeit (bijvoorbeeld aanwezigheid van infectie, metabole stoornissen, slaapstoornis, pijn, etc.);
- zintuiglijke functies;
- omgevingsfactoren: te veel/te weinig prikkels, bejegening, interactie met systeem;
- premorbide psychisch functioneren waaronder psychiatrische voorgeschiedenis, persoonlijkheid en copingstijl;
- factoren die het beloop zullen beïnvloeden;
- factoren die te verwachten effecten van behandeling zullen beïnvloeden.

Noodzakelijke competenties:

- het vermogen om de methode van het verzamelen van gegevens aan te passen aan de vraagstelling en de context;
- voldoende kennis van neurologie, neuropsychologie en psychopathologie en de (functionele) gevolgen daarvan en vaardigheid in het verrichten van differentiële diagnostiek;
- voldoende kennis van behandeling en prognose van neuropsychiatrische ziektebeelden;
- het vermogen om behandelbeleid gezamenlijk met de patiënt vorm te geven (shared decision making) en om familie of andere voor de patiënt belangrijke personen op passende manier bij de indicatiestelling te betrekken.

Onderbouwing

Achtergrond

Neuropsychiatrische gevolgen van NAH is een verzamelterm voor een breed scala aan psychiatrische stoornissen, waaronder gedragsproblemen en persoonlijkheidsverandering, wordt geschaard. Kenmerkend is de directe of indirecte relatie met de aanwezige schade aan het brein. Vrijwel altijd is er een complexe verwevenheid met de aanwezigheid van neuropsychologische- en/of communicatiestoornissen.

Zoals in elk medisch diagnostisch proces dient op systematische wijze informatie verzameld te worden waarna een werkhypothese/conclusie wordt geformuleerd. Deze werkhypothese/conclusie kan dan als vertrekpunt dienen om tot een behandeladvies te komen. Het vaststellen van de indicatie voor behandeling is een gedeelde activiteit van de patiënt en de behandelaar waarbij met de wensen en vragen van de patiënt rekening gehouden wordt. Het resultaat van een behandeling moet ook steeds getoetst worden aan de geformuleerde werkhypothese/conclusie en indien nodig bijgesteld te worden op basis van de nieuw verkregen informatie.

Kenmerkende en specifieke elementen in de diagnostiek van neuropsychiatrische problematiek bij patiënten met NAH zijn: het onderliggende neurologische lijden, de specifieke lokalisatie hiervan in het brein en de aanwezige cognitieve stoornissen. Aard van het letsel is van belang in het bepalen van prognose. Lokalisatie van het letsel is van belang omdat een samenhang kan bestaan met het gedrag dat vertoond wordt. Bijvoorbeeld: de samenhang tussen een amotivatie syndroom en een letsel gelokaliseerd in de mediofrontale regio van het brein. Wat betreft cognitieve stoornissen dienen naast stoornissen in kritiek en

oordeelsfuncties en executief functioneren, ook alle aspecten van taal beschouwd te worden (taalproductie, taalbegrip en de cognitieve communicatiestoornissen) aangezien stoornissen in taal op zijn minst secundair van invloed kunnen zijn op gedrag (bijvoorbeeld begripsproblemen die leiden tot onrust en agitatie).

Het verzamelen van heteroanamnestische gegevens is essentieel. Vaak is er namelijk als onderdeel van de neurologische aandoening of door de neuropsychologische functiestoornissen sprake van onvoldoende zicht op en inzicht in het eigen functioneren. Voorbeelden zijn anosognosie bij rechts hemisferisch letsel of het ontbreken van ziekteinzicht en bijkomende oordeel- en kritiekstoornissen bij orbitofrontaal letsel die aanleiding geven tot gedragsproblemen in de thuissituatie of op het werk.

De wijze waarop diagnostiek verricht dient te worden is niet afhankelijk van de fase waarin de patiënt zich bevindt (acuut versus chronisch).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is kennisgenomen van bestaande richtlijnen, leerboeken en relevante artikelen die bekend waren bij de richtlijncommissie (zie literatuurlijst). Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn Psychiatrische diagnostiek. 2014.

Vereniging voor Revalidatieartsen. Richtlijn Neuropsychiatrische gevolgen. 2007.

Verenso. Richtlijn Probleemgedrag. 2008.

Ernst van neuropsychiatrische gevolgen na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de ernst van neuropsychiatrische gevolgen gemeten te worden bij mensen met NAH?

Aanbeveling

Het is van belang om een systematische aanpak in diagnostiek en evaluatie van symptomen te hanteren. Daarom is het van belang om te meten. Hiervoor zijn de volgende instrumenten beschikbaar:

- Meetinstrumenten die ingezet worden voor het meten van neuropsychiatrische gevolgen in zijn algemeenheid zijn: Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Nederlandse versie beschikbaar), Overt Behavioral Scale (OBS), Neurobehavioral Functioning Inventory (NFI), Neurobehavioral Rating Scale (NRS).
- Meetinstrumenten die ingezet worden voor het meten van agressie zijn: Agitated Behavior Scale (ABS), Overt Aggression Scale (OAS) (Nederlandse versie beschikbaar).
- Meetinstrumenten die ingezet worden voor het meten van apathie zijn: Apathy Evaluation Scale (AES) (Nederlandse versie beschikbaar).
- Meetinstrumenten die ingezet worden voor het meten van frontale symptomen zijn: Frontal Systems Behavior Scale (FrBE).
- Meetinstrumenten die ingezet worden als screening voor de aanwezigheid van angst en depressie zijn: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Nederlandse versie beschikbaar).

Overwegingen

Het GRADE-systeem is minder informatief wanneer het gaat om beoordelen van studies die psychometrische eigenschappen van vragenlijsten onderzoeken aangezien er geen gouden standaard voorhanden is voor het meten van de aanwezigheid of ernst van neuropsychiatrische gevolgen van hersenletsel.

De genoemde vragenlijsten zijn psychometrisch goed onderbouwde instrumenten en zijn onzes inziens een waardevolle hulpmiddelen voor het systematisch meten van neuropsychiatrische symptomatologie en als dusdanig een aanvulling op de algemene diagnostische methodiek zoals beschreven in de module diagnostiek. De gebruiker kan uit de genoemde lijsten kiezen naargelang de gewenste focus in het observeren (breed versus symptoom-specifiek). Het gebruiken van vragenlijsten heeft geen negatieve consequenties.

Wanneer er geen Nederlandse versie beschikbaar is, kan overwogen worden om een Engels instrument te vertalen. Voor het beoordelen van een delier kan gebruik worden gemaakt van de Delirium Observatie Screening Schaal (DOSS) (zie richtlijn delier: meetinstrument voor diagnose delier: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/delier_bij_volwassenen_en_ouderen/meetinstrumenten_voor_scr

Onderbouwing

Achtergrond

Aansluitend bij de diagnostiek van neuropsychiatrische gevolgen van NAH kunnen vragenlijsten gebruikt worden voor het opsporen van de aard en voor het meten van de ernst van de stoornis. In deze module wordt

uitgezocht welke vragenlijsten kunnen worden ingezet om de ernst van de symptomen te meten.

Conclusies

Geen GRADE	<p>Er zijn verschillende meetinstrument beschikbaar om de aanwezigheid en de ernst van neuropsychiatrische gevolgen te bepalen bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel. De focus van deze meetinstrumenten is verschillend. De klinimetrische eigenschappen van deze instrumenten zijn wisselend doch overwegend goed te noemen.</p> <p><i>Bronnen (Monsalve, 2014)</i></p>
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De systematische review uitgevoerd door Monsalve includeerde negentig primaire studies waarin in 37 verschillende schalen zijn onderzocht bij matig ernstige en ernstige traumatische hersenletsel. Zeven schalen waren onderzocht in ten minste vijf primaire studies wat neer kwam op 65% van de geselecteerd literatuur. De overige 35% van de studies richtten zich op 30 andere schalen. Er is gekozen om te focussen op de meetinstrumenten waarvoor de meeste literatuur beschikbaar is of onderzocht was onder tenminste n=200 patiënten. Deze instrumenten zijn de Neurobehavioral Functioning Inventory (NFI), Neurobehavioral Rating Scale (NRS), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Overt Behavioral Scale (OBS), Overt Aggression Scale (OAS), Agitated Behavior Scale (ABS), Apathy Evaluation Scale (AES) Frontal Systems Behavior Scale (FrBe) en de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Er is geen gouden standaard beschikbaar wat een beperking is voor de interpretatie van de uitkomsten op gebied van accuratesse. De beperking hierbij is dat enkel de klinimetrische eigenschappen van de meetinstrumenten zijn onderzocht bijvoorbeeld of de uitkomst reproduceerbaar is (inter-rater, intra-rater). De eigenschappen en betrouwbaarheid van elke test is per instrument uitgewerkt. Van elke schaal is gemeten of de items van de schaal samen één schaal vormen en is voor enkel domeinen een factoranalyse gedaan. Dit is uitgedrukt met de Cronbach's alpha. De Cronbach's alpha kijkt naar de onderlinge correlaties tussen de items van een schaal en zegt dus iets over de betrouwbaarheid van de schaal maar niets over de validiteit (meet het instrument hetgeen het geacht wordt te meten). De norm is dat de waarde hoger moet zijn dan 0,7 om de verschillende items samen te nemen en er een schaal van te maken.

Resultaten

Neurobehavioral Functioning Inventory (NFI)

Over het gebruik van de NFI is gerapporteerd in dertien studies onder 2157 patiënten met matig ernstig en ernstig traumatisch hersenletsel. De NFI wordt gebruikt om verschillende domeinen van het neuropsychiatrische beeld te onderzoeken, waaronder depressie, somatisch, geheugen/concentratie, communicatie, agressie en motorisch. De lijst bestaat uit 76 items die op een 5-punts Likertschaal worden onderzocht welke voor een gedeelte wordt afgenomen bij de patiënt en een gedeelte bij een familielid. De afnametijd varieert tussen twintig en veertig minuten.

De NFI is onderzocht op betrouwbaarheid onder 520 opeenvolgende THL-patiënten van een neuropsychiatrische afdeling. De testresultaten werden gevalideerd door zij af te zetten tegen de resultaten van 520 familieleden. Evaluatie van de testeigenschappen gaf aan dat de interne consistentie (internal reliability) voor alle schalen hoog was (Cronbach's $\alpha=0,86$ tot $0,95$). Later verschenen literatuur toonde aan dat er sterke relatie is tussen de uitkomsten gescoord door familieleden en de patiënt-gerapporteerde scores (Seel, 1997).

Neurobehavioral rating scale (NRS)

De NRS is ontwikkeld in 1987 specifiek voor patiënten met traumatisch hersenletsel. In 2000 is de schaal aangepast door enkele items aan te passen en twee items toe te voegen (NRS-R). Daarnaast is de 7-punts Likert schaal aangepast tot een 4-punts Likert schaal. Over de NRS wordt gerapporteerd in twaalf studies onder 1404 THL-patiënten. Het instrument bestaat uit 29 items waarin acht domeinen worden geadresseerd: aandacht, oriëntatie, geheugen, ziekte-inzicht, taal, gedragsregulatie, post-constitutionele symptomen en emotioneel welbevinden. Het instrument kan worden afgenomen als een semigestructureerd interview met de patiënt. Een derde van de items is gebaseerd op de observatie van de behandelaar over angst, ontremd gedrag, agitatie, vijandigheid, communicatieproblemen en stemmingsproblemen. Onderzoek onder 210 patiënten zes maanden na traumatisch hersenletsel toonde bij exploratieve factoranalyse een 5-factor model (executief/cognitie, positieve symptomen, negatieve symptomen, stemming/affect en oraal/motorisch). De factoren hadden een gemiddelde tot hoge interne betrouwbaarheid (Cronbach's $\alpha=0,62$ tot $0,88$) en er was sprake van een lage tot matige interfactor correlatie ($r=0,19$ tot $0,61$).

Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Over de NPI is gerapporteerd in zes studies onder 455 patiënten. De originele versie beslaat tien sub-schalen waarin gedragsproblemen worden onderzocht.

De NPI wordt afgenomen als interview met een familielid van de patiënt, gericht op het inventariseren van neuropsychiatrische symptomen die zich in de afgelopen maand hebben voorgedaan. De NPI omvatte aanvankelijk tien neuropsychiatrische domeinen: wanen, hallucinaties, agitatie/agressie, depressie/dysforie, angst, euforie/opgetogenheid, apathie/onverschilligheid, ontremd gedrag, prikkelbaarheid/labiliteit, doelloos repetitief gedrag. Twee andere items, nachtelijke onrust/slaapstoornissen en veranderingen in eetlust/eetgedrag, zijn nadien toegevoegd. Een andere recente wijziging van de NPI betreft de toevoeging van een schaal voor de Emotionele belasting voor de verzorger, waarmee wordt nagegaan in welke mate de aanwezige symptomen het psychisch functioneren van de verzorger beïnvloeden. De NPI-Q bevat beide aanvullingen. De consistentie van het meetinstrument is hoog (Cronbach's $\alpha=0,88$ en voor sub-schalen tussen $0,87$ en $0,88$). Factor analyse toonde een 5-factor structuur (wanen/hallucinaties/slaapstoornissen, agitatie/prikkelbaarheid/afwijkend motorisch gedrag, depressie/angst/apathie, en euforie/ontremming).

Overt Aggression Scale (OAS)

Over de OAS wordt gerapporteerd in zestien studies onder 768 patiënten. Het instrument heeft vier items waarmee het type, ernst (vier categorieën) en frequentie van verschillende vormen van agressief gedrag worden gemeten, zoals verbale agressie, fysieke agressie tegen objecten, fysieke agressie tegen eigen individu gericht en fysieke agressie tegen anderen gericht. De OAS is een observatieschaal waarvoor de

afnemer getraind moet zijn. Invullen van de lijst duur drie tot vijf minuten. Een aangepaste versie van het instrument (OAS-Modified for Neurorehabilitation), is specifiek bedoeld voor de post-acute setting. De interbeoordeelaar betrouwbaarheid van het instrument is hoog (intraclass correlatiecoëfficiënt (ICC)=0,87).

Overt Behavioral Scale (OBS)

De OBS is gebaseerd op de OAS van Yudofsky, 1986. Deze bestaat uit de sub-schalen van de OAS aangevuld met vijf additionele sub-schalen: ongepast seksueel gedrag, herhalingsdrang, dwaalgedrag, ongepast sociaal gedrag en apathie. Van deze negen sub-schalen kan met 34 vragen de ernst, frequentie en impact worden gemeten. Kelly (Kelly, 2008; Kelly 2006;) onderzochten en valideerden dit instrument in een populatie met niet-aangeboren hersenletsel die zelfstandig woonden. De interbeoordeelaar betrouwbaarheid van het instrument is matig (intraclass correlatiecoëfficiënt (ICC) binnen clusters=0,72; ICC totaal=0,77).

Agitated Behavior Scale (ABS)

De ABS is een observatieschaal die agitatie in de vroege fase na doormaken van NAH meet. Over de ABS wordt gerapporteerd in elf studies onder 684 patiënten. Het instrument bestaat uit veertien items die betrekking hebben op drie domeinen: ontremming, agressie en labiliteit. Scores per item worden gemeten op een 4-punts Likert schaal, variërend van 1 (het gedrag in het item is niet aanwezig) tot 4 (het gedrag in het item is maximaal aanwezig) met scores per domein tussen 14 en 56. Een totaalscore onder 21 is een indicatie voor normaal gedrag, 22 tot 28 is een indicatie van lage agitatie, 29 tot 35 is een indicatie voor matige agitatie en hoger dan 35 is een indicatie van ernstige agitatie. De interne consistentie van de drie subschalen is hoog (Cronbach's alpha=0,83 tot 0,92). Factoranalyse in een groep van 212 patiënten met NAH bevestigde de 3-factor structuur.

Apathy Evaluation Scale (AES)

De AES is onderzocht in zeven studies onder 211 patiënten. Het instrument werd in 1998 gevalideerd voor gebruik in NAH-patiënten. Hij bestaat uit achttien items voor drie domeinen: te observeren activiteit, gedachteninhoud en emotionele responsiviteit. Er zijn drie versies van de lijst beschikbaar, elk voor een andere respons-doelgroep (patiënten, informanten en behandelaars). Behandelaars nemen de lijst af als een semigestructureerd interview. Uitkomsten worden gemeten op een 4-punts Likert schaal. Afnemen en invullen van de lijst duurt ongeveer dertig minuten. De interne consistentie van alle versies van het gehele meetinstrument is hoog (Cronbach's alpha=0,86 tot 0,94). De inter-beoordeelaars betrouwbaarheid is alleen onderzocht bij behandelaars en is hoog (ICC=0,94). Factoranalyse bevestigde de 3-factor structuur. Gegevens over divergente betrouwbaarheid suggereren dat de AES niet voldoende discrimineert tussen depressie en apathie ($r=0,36$ tot $0,65$).

Frontal Systems Behavior Scale (FrBe)

De FrBe is speciaal ontwikkeld voor het meten van gedragsverandering geassocieerd met frontale letsels van het brein. Deze schaal bestaande uit 46 items is georganiseerd in drie domeinen: apathie, ontremming en executieve dysfunctie. Er zijn twee versies van het instrument beschikbaar, één voor patiënten en één voor familie of behandelaar. De schaal is onderzocht door gedragsverandering over de tijd (pre-morbide en de actuele situatie na NAH) en te vergelijken. Het afnemen en invullen van de FrBe duurt ongeveer dertig minuten. Het instrument is onderzocht in vijf studies onder 436 patiënten. Op basis van 436 patiënten is een normatieve tabel ontwikkeld waaraan verkregen resultaten gespiegeld kunnen worden. De interne

consistentie van de subschalen van het meetinstrument is matig tot hoog voor de patiënt-gerapporteerde versie (Cronbach's $\alpha=0,88$ (totaal), $0,72$ (apathie), $0,75$ (onverschilligheid) en $0,79$ (uitvoering)) en voor de familie/behandelaar versie (Cronbach's $\alpha=0,92$ (totaal), $0,78$ (apathie), $0,80$ (onverschilligheid) en $0,87$ (uitvoering)).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Twee studies onderzochten de HADS-vragenlijst (Schönberger, 2010; Whelan-Goodinson, 2009). Zij evalueerden deze schaal onder 392 patiënten met mild tot ernstig THL. Het instrument onderzoekt met 14 zelf gerapporteerde items de domeinen angst en depressie (voor elk domein zeven items). Elk item wordt gewaardeerd op een 4-puntsschaal. De schaal werd voor de validatie ook ingevuld door behandelaars om een vergelijking te kunnen maken. De betrouwbaarheid was afhankelijk van de ernst van de symptomen hoog of matig. In geval van ernstige symptomen was de betrouwbaarheid het hoogste. De interbeoordeelaar betrouwbaarheid van het instrument was op beide domeinen hoog (intraclass correlatiecoëfficiënt (ICC)= $0,82$ tot $0,92$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is niet gradeerd met GRADE omdat deze methode niet passend is bij klinimetrische vraagstukken. De meetinstrumenten zijn onderzocht in observationeel onderzoek waarin testeigenschappen zijn onderzocht, maar niet de accuratesse.

Instrument	Domein	Taal	Klinimetrische eigenschappen	Beschikbaar	Afnameduur
Neurobehavioral Functioning Inventory N=13 studies (2157 patiënten)	Depressie Somatisch Geheugen/concentratie Communicatie Agressie Motorisch	E	++	Beschikbaar via Pearson USA complete kit: \$204,00 manual \$138,00 25 forms family \$81,00 2 forms patient \$81,00	30 min
Neurobehavioral rating scale N=12 studies (1404 patienten)	Aandacht Oriëntatie Geheugen Ziekte-inzicht Taal Gedragsregulatie Post-constitutionele symptomen Emotioneel Welbevinden	E	- tot ++	Beschikbaar via www.agedcaretests.com , \$4,00 /stuk Engelstalig	5-10 min

Neuropsychiatric Inventory N=6 studies (455 patienten)	Wanen Hallucinaties Agitatie/agressie Depressie/dysforie Angst euforie/opgetogenheid Apathie/onverschilligheid Ontremd gedrag Prikkelbaarheid/labiliteit Doelloos repetitief gedrag Nachtelijke onrust/slaapstoornis Eetlust/eetgedrag verandering	NL	++	Beschikbaar via www.nkop.nl kostenloos	5 min
Overt Aggression Scale N=16 studies (768 patienten)	Verbale agressie Agressief gedrag naar goederen en voorwerpen Agressief gedrag naar zichzelf Fysieke agressie richting anderen	NL	++	Beschikbaar via www.kenniscentrum-kjp.nl kostenloos	5 min
Overt Behavioral Scale N=2 studies (248 patienten)	OAS + Ongepast seksueel gedrag Herhalingsdrang Dwaalgedrag Ongepast sociaal gedrag Apathie	E	+/-	Beschikbaar via www.tbims.org kostenloos Engelstalig	10 min
Agitated Behavior Scale N=11 studies (684 patienten)	Ontremming Agressie Labiliteit	E	++	Beschikbaar via www.tbims.org kostenloos	5 min
Apathy Evaluation Scale N=7 studies (211)	Activiteitsniveau Gedachteninhoud Emotionele responsiviteit	NL	++, maar lage discriminatie tussen depressie en apathie	Beschikbaar via www.nkop.nl kostenloos	5-10 min

Frontal Systems Behavior Scale N=5 studies (436 patienten)	Apathie Ontremming Executieve dysfunctie	E	+/- tot ++	Beschikbaar via PAR (www4.parinc.com): complete kit \$ 258,00; manual \$ 59,00; test booklets \$ 78,00	onbekend
Hospital Anxiety and Depression Scale N=2 studies (392 patienten)	Angst Depressie	NL	++	Beschikbaar via www.meetinstrumentenzorg.nl kostenloos	5-10 min

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat is het meest accurate meetinstrument op de ernst van neuropsychiatrische gevolgen te bepalen bij patiënten met NAH?

P patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na niet-aangeboren hersenletsel;

I in kaart brengen van de aard en de ernst van de neuropsychiatrische gevolgen met behulp van vragenlijst A of observatieschaal A;

C (vragenlijst B of observatieschaal B);

O klinimetrische eigenschappen van het instrument.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is op 2 februari 2015 gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Met relevante zoektermen is gezocht naar systematische reviews die observatieschalen dan wel vragenlijsten onderzoeken om de aard en de ernst van diverse neuropsychiatrische stoornissen ten gevolge van NAH vast te stellen. Hierbij is ook specifiek naar Nederlandse literatuur gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 208 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review, waarbij in tenminste twee databases is gezocht en waarbij meetinstrumenten zijn onderzocht bij patiënten met traumatisch hersenletsel dan wel hersenletsel door andere oorzaken waaronder hersenbloedingen en herseninfarcten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zestien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vijftien studies geëxcludeerd (zie exclusie-tabel), en één studie definitief geselecteerd, een systematische review. Vervolgens is op 1 december 2016 opnieuw gezocht met meer sensitieve zoektermen. De zoekactie leverde 524 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden alle studies geëxcludeerd. Op 1 december 2016 is ook gezocht specifiek met zoektermen van meetinstrumenten bekend bij de werkgroep. Dit resulteerde in 355 treffers. Op basis van titel en abstract werden negentien studies voorgeselecteerd. Eén systematische review voldeed aan de inclusiecriteria en beschreef ook de uitkomsten van onder andere zes voorgeselecteerde studies (Monsalve,

2014). De review is definitief geïnccludeerd om de zoekvraag te beantwoorden. Daarnaast was er één studie geselecteerd en geïnccludeerd (Amato, 2012). Werkgroepleden brachten daarnaast nog vijf relevante studies in uit hun archief (Kelly, 2008; Kelly 2006; Schönberger, 2010; Whelan-Goodinson, 2009; Yudofsky, 1986).

Resultaten

Eén systematische review, waarin negentig primaire studies zijn geanalyseerd, is opgenomen in de literatuuranalyse. De review onderzocht literatuur waarin niet-cognitieve gedragsproblemen is onderzocht bij patiënten met mild tot ernstig traumatisch hersenletsel. Daarnaast zijn zes studies geïnccludeerd waarin additionele meetinstrumenten zijn onderzocht (Amato, 2012, Kelly, 2008; Kelly 2006; Schönberger, 2010; Whelan-Goodinson, 2009; Yudofsky, 1986).

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De evidence-tabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn opgenomen onder het tabblad Onderbouwing.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Amato S, Resan M, Mion L. The feasibility, reliability, and clinical utility of the agitated behavior scale in brain-injured rehabilitation patients. *Rehabil Nurs.* 2012;37(1):19-24. PubMed PMID: 22271217.

Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Millox V, et al. Ecological validity of the Dysexecutive Questionnaire: Results from the PariS-TBI study. *Neuropsychol.* 2015;25(6):864-78

Castaño Monsalve B, Laxe S, Bernabeu Guitart M, et al. Behavioral scales used in severe and moderate traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(1):67-76. PMID:24990011.

Kelly G, Brown S, Todd J, et al. Challenging behaviour profiles of people with acquired brain injury living in community settings. *Brain Inj.* 2008;22(6):457-70. PMID: 18465387.

Kelly G, Todd J, Simpson G, et al. The Overt Behaviour Scale (OBS): a tool for measuring challenging behaviours following ABI in community settings. *Brain Inj.* 2006;20(3):307-19. PMID: 16537272.

Schönberger M, Ponsford J. The factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with traumatic brain injury. *Psychiatry Res.* 2010;30;179(3):342-9. PMID: 20483471.

Whelan-Goodinson R, Ponsford J, Schönberger M. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale to assess depression and anxiety following traumatic brain injury as compared with the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):94-102. PMID: 18656266.

Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Eet al. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry.* 1986;143(1):35-9. PMID: 3942284.

Agressie en agitatie bij NAH (niet-medicamenteus)

Uitgangsvraag

Wat is het niet-medicamenteuze beleid voor agressie of agitatie in de sub(acute) en chronische fase bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na NAH?

Aanbeveling

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in twee submodules.

Onderbouwing

Achtergrond

Agitatie en agressie komen bij 10 tot 40% van de patiënten met niet-aangeboren hersenletsel voor. Dit is belastend voor de patiënt, de behandelaar en de omgeving van de patiënt. Agitatie en agressie kunnen sterk negatief interfereren met de gevraagde zorg voor de patiënt. Vaak is er dringend behandeling nodig, los van de fase waarin dit voorkomt.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fasen. De acute fase omvat de periode van de eerste dagen tot weken na het ontstaan van het hersenletsel; de subacute fase is de periode tot drie (maximaal 6 maanden) maanden. Daarna spreekt men over de chronische fase. Soms verschilt de behandeling, doordat bijvoorbeeld in de (sub)acute fase iemand nog in het ziekenhuis is en de mogelijkheid tot controle op toedienen van specifieke medicatie groter is dan wanneer iemand thuis is. Agitatie en agressie kan zich in al deze fasen voordoen. Met name in de (sub)acute fase kan sprake zijn van veranderd of verlaagd bewustzijn (met inprentingsstoornissen), waardoor (sneller) geagiteerd gedrag kan ontstaan.

Agitatie is niet-intentioneel gedrag, waarbij de innerlijke rusteloosheid leidt tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- motorisch agitatie: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoophalen;
- verbale agitatie: continu praten, mompelen;
- vocale agitatie: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotype) geluiden maken.

Agressie daarentegen is intentioneel van karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- verbale agressie: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen;
- handelende agressie: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren maken, automutilatie.

Agitatie kan de voorbode kan zijn van agressief gedrag, maar hoeft niet het gevolg te zijn van interactie met de omgeving, terwijl (vanwege het intentionele karakter) dat bij agressie wel het geval is. Juist daarom zijn bij agressie niet-medicamenteuze interventies nog belangrijker. Ook omdat medicamenteuze behandeling niet altijd effectief is of te veel bijwerkingen geeft. Onder niet-medicamenteuze behandelingen worden onder andere verstaan specifieke aanpassingen in de benadering van de patiënt zoals het bieden van een vaste,

voorspelbare structuur bij zorghandelingen en niet dwingende communicatie, het structureren van de omgeving zoals het prikkelarm verplegen door middel van het reduceren van geluid en licht om de onrust verminderen, deescalerende technieken, minimaliseren van fixatie of meer inzicht-gevende therapie gericht op het tijdig herkennen van verhoogde prikkelbaarheid door de patiënt.

Deze module beschrijft de niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden in de (sub) acute fase en chronische fase.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Aboulafia-Brakha T, Ptak R. Effects of group psychotherapy on anger management following acquired brain injury. *Brain Inj.* 2016;30(9):1121-30.

Alderman N, Wood RL. Neurobehavioral approaches to the rehabilitation of challenging behavior. *NeuroRehabilitation.* 2013;32:761-770.

Beaulieu C, Wertheimer JC, Pickett L, et al. Behavior management on an acute brain injury unit: evaluating the effectiveness of an interdisciplinary training program. *JHTR.* 2008;23(5):304-311.

Carnevale GJ, Anselmi V, Johnston MV, et al. A natural setting behavior management program for persons with acquired brain injury: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2006;87(10):1289-97.

McNett M, Sarver W, Wilczewski P. The prevalence, treatment and outcome of agitation among patients with brain injury admitted to acute care units. *Brain Injury.* 2012;26(9):1155-1162.

Medd J, Tate RL. Evaluation of an anger management therapy program following acquired brain injury: A preliminary study. *Neuropsych Rehabil.* 2000;10(2):185-201.

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). Richtlijn Delier. Te Utrecht. 2013.

Nott MT, Chapparo C, Heard R. Effective occupational therapy intervention with adults demonstrating agitation during post-traumatic amnesia. *Brain injury.* 2008;22(9):669-683.

Ponsford J, Janzen S, McIntyre A, et al. INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury. Part I: Posttraumatic amnesia/delirium *JHTR.* 2014;29(4):307-320.

Smith RB, Tiberi A, Marshall J. The use of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of closed-head-injured patients. *Brain injury.* 1994;8(4):357-61.

Wood RL, Worthington AD. Neurobehavioral rehabilitation in practice. In: Wood RL, McMillan TM, red. Neurobehavioral disability and social handicap following traumatic brain injury. Hove: Psychology Press. 2001;3-24.

Ylvisaker M, Turkstra L, Coehlo C, et al. Behavioural interventions for children and adults with behaviour disorders after TBI: a systematic review of the evidence. *Brain Inj.* 2007;21(8):769-805.

Agressie (sub)acute fase niet-medicamenteus

Uitgangsvraag

Wat is het niet-medicamenteuze beleid voor agressie of agitatie in de sub(acute) fase bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na NAH?

Aanbeveling

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbeveling voor therapie te worden opgevolgd.

Wees alert op geagiteerd gedrag en probeer daarop te interveniëren alvorens dit kan escaleren naar over-agressief gedrag.

De eerste keuze bij de behandeling van agitatie en agressie is een niet-medicamenteuze behandeling.

Zorg voor een prikkelarme omgeving, een vaste en voorspelbare dagstructuur, verzorging en verzorgers, een goede balans tussen inspannende en ontspannende activiteiten (ter voorkoming vermoeidheid en overbelasting bij de patiënten) en een niet dwingende communicatie door behandelaars en verzorgers.

Voer individuele gedragstherapeutische interventies uit voor het verminderen van agressief en geagiteerd gedrag. Grijp daarbij in met antecedente controleprocedures of pas contingente bekrachtigingsprocedures toe. Bij laatst genoemde interventie dient wel enig leervermogen aanwezig te zijn bij de patiënt (zonder dat de patiënt bewust hoeft te leren). Indien er sprake is van meer inzicht (probleembesef) bij de patiënt en ook een redelijk niveau van cognitief functioneren, kunnen cognitief-gedragstherapeutische interventies worden uitgevoerd, waarbij de patiënt inzicht verwerft in wederkerige relaties tussen denken-voelen-gedrag en daarmee meer controle kan verkrijgen over geagiteerde en agressieve gedragingen.

Overwegingen

Acute fase

Er is geen bewijs gevonden inzake de niet-medicamenteuze behandeling van agitatie en agressie in de acute fase in de vorm van vergelijkend onderzoek. Op basis van de mening van deskundigen is aanbevolen om bij patiënten die met NAH worden opgenomen in het ziekenhuis, algemene maatregelen te treffen die aanwezige agitatie en agressie kunnen verminderen en om de zorg en diagnostiek te kunnen optimaliseren. Het is belangrijk een geagiteerde stemming en gedrag vroegtijdig te herkennen en daarop te interveniëren alvorens dit kan escaleren naar agressief gedrag. Bij interventies kan gedacht worden aan het creëren van een prikkelarme verpleging, tijdelijk beperken therapeutische interventies, weinig geluidsprikkelers en het zoveel mogelijk vermijden van fixatie maatregelen omdat deze laatste ook agitatie en agressie kunnen versterken.

Daarnaast is het belangrijk om altijd alert te blijven op andere oorzaken van agressief gedrag zoals pijn of infecties en hiervoor een adequate behandeling voor te starten (pijnstilling, antibiotica). Wanneer deze maatregelen onvoldoende effectief zijn moet worden overwogen om voor een medicamenteuze benadering

te kiezen. Omdat medicatie vaak ongewenste bijwerkingen hebben bij patiënten met hersenletsel (invloed op cognitie, sederend effect), moet eerst gekeken worden naar de mogelijkheden van niet-medicamenteuze behandelingen.

Recent is door Ponsford (2014) een algoritme opgesteld met adviezen over niet-medicamenteuze behandeling van patiënten met traumatisch hersenletsel in de fase van posttraumatische amnesie (PTA). In de fase van PTA vertonen patiënten vaak geagiteerd en agressief gedrag. Bij patiënten met PTA wordt geadviseerd om de volgende maatregelen te nemen:

- een rustige omgeving creëren;
- overstimulatie vermijden;
- geen sedatie gedurende de dag-uren;
- zo weinig mogelijk fixatie.

Bij verdenking op een delier zal de arts zich laten leiden door de richtlijn Delier (NVKG, 2013).

Onderbouwing

Achtergrond

Agitatie en agressie komen bij 10 tot 40% van de patiënten met niet-aangeboren hersenletsel voor. Dit is belastend voor de patiënt, de behandelaar en de omgeving van de patiënt. Agitatie en agressie kunnen sterk negatief interfereren met de gevraagde zorg voor de patiënt. Vaak is er dringend behandeling nodig, los van de fase waarin dit voorkomt.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fasen. De acute fase omvat de periode van de eerste dagen tot weken na het ontstaan van het hersenletsel; de subacute fase is de periode tot drie (maximaal 6 maanden) maanden. Daarna spreekt men over de chronische fase. Soms verschilt de behandeling, doordat bijvoorbeeld in de (sub)acute fase iemand nog in het ziekenhuis is en de mogelijkheid tot controle op toedienen van specifieke medicatie groter is dan wanneer iemand thuis is. Agitatie en agressie kan zich in al deze fasen voordoen. Met name in de (sub)acute fase kan sprake zijn van veranderd of verlaagd bewustzijn (met inprentingsstoornissen), waardoor (sneller) geagiteerd gedrag kan ontstaan.

Agitatie is niet-intentioneel gedrag, waarbij de innerlijke rusteloosheid leidt tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- motorisch agitatie: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoophalen;
- verbale agitatie: continu praten, mompelen;
- vocale agitatie: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotype) geluiden maken.

Agressie daarentegen is intentioneel van karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- verbale agressie: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen;
- handelende agressie: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren

maken, automutilatie.

Agitatie kan de voorbode kan zijn van agressief gedrag, maar hoeft niet het gevolg te zijn van interactie met de omgeving, terwijl (vanwege het intentionele karakter) dat bij agressie wel het geval is. Juist daarom zijn bij agressie niet-medicamenteuze interventies nog belangrijker. Ook omdat medicamenteuze behandeling niet altijd effectief is of te veel bijwerkingen geeft. Onder niet-medicamenteuze behandelingen worden onder andere verstaan specifieke aanpassingen in de benadering van de patiënt zoals het bieden van een vaste, voorspelbare structuur bij zorghandelingen en niet dwingende communicatie, het structureren van de omgeving zoals het prikkelarm verplegen door middel van het reduceren van geluid en licht om de onrust verminderen, deescalerende technieken, minimaliseren van fixatie of meer inzicht-gevende therapie gericht op het tijdig herkennen van verhoogde prikkelbaarheid door de patiënt.

Deze module beschrijft de niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden in de (sub) acute fase.

Conclusies

Geen GRADE	Er is geen bewijs gevonden inzake effect van niet-medicamenteuze therapie bij de behandeling van agitatie of agressie bij patiënten met traumatische hersenschade in de acute fase.
-------------------	---

Samenvatting literatuur

(Sub)Acute fase

Er zijn geen RCT's gevonden over de effectiviteit van niet medicamenteuze therapie bij behandeling van agressie of agitatie in de (sub)acute fase.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van niet-medicamenteuze therapieën op agitatie of agressie bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na niet-aangeboren hersenletsel in de (sub)acute fase?

P patiënten (>18 jaar) met neuropsychiatrische gevolgen (agitatie of agressie) na niet-aangeboren hersenletsel in de (sub)acute fase;

I niet-medicamenteus;

C andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O ernst van agitatie en agressie, bijwerkingen, behandelduur.

Zoeken en selecteren (Methode)

Geïnccludeerde studies uit de richtlijn uit 2005 werden nagelopen op de in- en exclusiecriteria zoals gesteld voor de huidige richtlijn. Dit leverde vijf studies op. Deze vijf studies werden geëxcludeerd. De redenen zijn

beschreven in de exclusie-tabel. Er is een update uitgevoerd van de richtlijn uit 2005. In de databases Medline (OVID), en Embase is op 23 maart 2015 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews over behandeling bij patiënten met NAH en agitatie of agressie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 426 treffers op. Reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een helder synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie dertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle dertien studies geëxcludeerd (zie exclusie-tabel onder het tabblad Verantwoording). Eén systematische review (Ylvisaker, 2007) voldeed niet volledig aan de inclusiecriteria maar leek toch relevant. Deze review onderzocht alle mogelijke behandelingen voor alle mogelijke gedragsproblemen bij zowel kinderen als volwassenen met traumatisch hersenletsel. De referenties van de review zijn bekeken en gecontroleerd op de inclusiecriteria. Op basis hiervan werden twee studies (Medd, 2000; Smith, 1994) geïncludeerd.

Daarnaast is er op 1 december 2016 gezocht naar aanvullend primair onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 246 treffers op. (Gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek (RCT) werd geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: beschrijving van resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Studies bij patiënten met epilepsie of dierstudies werden uitgesloten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie elf artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen artikelen geëxcludeerd (zie exclusie-tabel onder het tabblad Verantwoording), en twee trials definitief geselecteerd (Carnevale, 2006; Aboulafia-Brakha, 2016). In totaal werden vier trials opgenomen in de literatuursamenvatting. De resultaten zijn verdeeld in twee fasen van het hersenletsel, namelijk de acute fase en de chronische fase.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Aboulafia-Brakha T, Ptak R. Effects of group psychotherapy on anger management following acquired brain injury. *Brain Inj.* 2016;30(9):1121-30.

Alderman N, Wood RL. Neurobehavioral approaches to the rehabilitation of challenging behavior. *NeuroRehabilitation.* 2013;32:761-770.

Beaulieu C, Wertheimer JC, Pickett L, et al. Behavior management on an acute brain injury unit: evaluating the effectiveness of an interdisciplinary training program. *JHTR.* 2008;23(5):304-311.

Carnevale GJ, Anselmi V, Johnston MV, et al. A natural setting behavior management program for persons with acquired brain injury: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2006;87(10):1289-97.

McNett M, Sarver W, Wilczewski P. The prevalence, treatment and outcome of agitation among patients with brain injury

admitted to acute care units. *Brain Injury*. 2012;26(9):1155-1162.

Medd J, Tate RL. Evaluation of an anger management therapy program following acquired brain injury: A preliminary study. *Neuropsych Rehabil*. 2000;10(2):185-201.

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). Richtlijn Delier. Te Utrecht. 2013.

Nott MT, Chapparo C, Heard R. Effective occupational therapy intervention with adults demonstrating agitation during post-traumatic amnesia. *Brain injury*. 2008;22(9):669-683.

Ponsford J, Janzen S, McIntyre A, et al. INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury. Part I: Posttraumatic amnesia/delirium *JHTR*. 2014;29(4):307-320.

Smith RB, Tiberi A, Marshall J. The use of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of closed-head-injured patients. *Brain injury*. 1994;8(4):357-61.

Wood RL, Worthington AD. Neurobehavioral rehabilitation in practice. In: Wood RL, McMillan TM, red. Neurobehavioral disability and social handicap following traumatic brain injury. Hove: Psychology Press. 2001;3-24.

Ylvisaker M, Turkstra L, Coehlo C, et al. Behavioural interventions for children and adults with behaviour disorders after TBI: a systematic review of the evidence. *Brain Inj*. 2007;21(8):769-805.

Agressie chronische fase niet-medicamenteus

Uitgangsvraag

Wat is het niet-medicamenteuze beleid voor agressie of agitatie in de chronische fase bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na NAH?

Aanbeveling

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbeveling voor therapie te worden opgevolgd.

Wees alert op geagiteerd gedrag en probeer daarop te interveniëren alvorens dit kan escaleren naar over-agressief gedrag.

De eerste keuze bij de behandeling van agitatie en agressie is een niet-medicamenteuze behandeling.

Zorg voor een prikkelarme omgeving, een vaste en voorspelbare dagstructuur, verzorging en verzorgers, een goede balans tussen inspannende en ontspannende activiteiten (ter voorkoming vermoeidheid en overbelasting bij de patiënten) en een niet dwingende communicatie door behandelaars en verzorgers.

Voer individuele gedragstherapeutische interventies uit voor het verminderen van agressief en geagiteerd gedrag. Grijp daarbij in met antecedente controleprocedures of pas contingente bekrachtigingsprocedures toe. Bij laatst genoemde interventie dient wel enig leervermogen aanwezig te zijn bij de patiënt (zonder dat de patiënt bewust hoeft te leren). Indien er sprake is van meer inzicht (probleembesef) bij de patiënt en ook een redelijk niveau van cognitief functioneren, kunnen cognitief-gedragstherapeutische interventies worden uitgevoerd, waarbij de patiënt inzicht verwerft in wederkerige relaties tussen denken-voelen-gedrag en daarmee meer controle kan verkrijgen over geagiteerde en agressieve gedragingen.

Overwegingen

Chronische fase

Over de niet-medicamenteuze behandeling van agitatie en agressie in de chronische fase zijn werd in de richtlijn uit 2007 opgemerkt dat het opmerkelijk was dat er in de literatuur geen onderzoeken waren aangetroffen waarin gekeken is naar de effectiviteit van een gecombineerde aanpak van medicatie en gedragsinterventies. Sinds het verschijnen van de vorige richtlijn (2007) is er een zeer beperkt aantal onderzoeken verschenen met allen een zeer zwakke bewijskracht.

Er is in de literatuur inmiddels een groot aantal casestudies verschenen waarbij een cognitief-gedragstherapeutische interventies zijn ingezet bij de behandeling van agressief gedrag bij patiënten met hersenletsel (Aboulafia-Brakha, 2016; Alderman, 2013). Omdat de gevonden casestudies sterk tailor-made zijn kan slechts in zijn algemeenheid conclusies worden getrokken over de effectiviteit. Er bestaat geen 'rangorde' van meer of minder effectieve individuele interventies. Enkele algemene opmerkingen zijn echter wel te maken. De behandelstrategieën bestaan overwegend uit antecedente controle procedures. Bij antecedente controle procedure wordt geprobeerd zo vroeg mogelijk in te grijpen in de keten van

gedragingen die leidt tot het probleemgedrag uitlokkers wegnemen, vroeg ingrijpen in de causaliteitsketen, voorkomen dat het probleemgedrag gaat optreden. Daarnaast bestaan behandelstrategieën uit het toepassen van contingente reinforcement om het gewenste gedrag te versterken (overwegend belonend, bijvoorbeeld het verdienen van bepaalde privileges indien patiënt een half uur geen schreeuwen of vloeken laat zien) of ongewenste gedrag te verminderen (overwegend bestraffend om ongewenst gedrag in frequentie te laten afnemen, bijvoorbeeld een time-out). In het algemeen lijkt te gelden dat naarmate een patiënt meer cognitief gestoord is, contingente procedures minder effectief zijn. Patiënten moeten blijkbaar enig leervermogen bezitten (hoeft geen bewust leren te zijn) om de koppeling in tijd tussen bepaald gedrag en consequenties hierop te kunnen maken.

Onderbouwing

Achtergrond

Agitatie en agressie komen bij 10 tot 40% van de patiënten met niet-aangeboren hersenletsel voor. Dit is belastend voor de patiënt, de behandelaar en de omgeving van de patiënt. Agitatie en agressie kunnen sterk negatief interfereren met de gevraagde zorg voor de patiënt. Vaak is er dringend behandeling nodig, los van de fase waarin dit voorkomt.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fasen. De acute fase omvat de periode van de eerste dagen tot weken na het ontstaan van het hersenletsel; de subacute fase is de periode tot drie (maximaal 6 maanden) maanden. Daarna spreekt men over de chronische fase. Soms verschilt de behandeling, doordat bijvoorbeeld in de (sub)acute fase iemand nog in het ziekenhuis is en de mogelijkheid tot controle op toedienen van specifieke medicatie groter is dan wanneer iemand thuis is. Agitatie en agressie kan zich in al deze fasen voordoen. Met name in de (sub)acute fase kan sprake zijn van veranderd of verlaagd bewustzijn (met inprentingsstoornissen), waardoor (sneller) geagiteerd gedrag kan ontstaan.

Agitatie is niet-intentioneel gedrag, waarbij de innerlijke rusteloosheid leidt tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- motorisch agitatie: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoophalen;
- verbale agitatie: continu praten, mompelen;
- vocale agitatie: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotype) geluiden maken.

Agressie daarentegen is intentioneel van karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- verbale agressie: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen;
- handelende agressie: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren maken, automutilatie.

Agitatie kan de voorbode kan zijn van agressief gedrag, maar hoeft niet het gevolg te zijn van interactie met

de omgeving, terwijl (vanwege het intentionele karakter) dat bij agressie wel het geval is. Juist daarom zijn bij agressie niet-medicamenteuze interventies nog belangrijker. Ook omdat medicamenteuze behandeling niet altijd effectief is of te veel bijwerkingen geeft. Onder niet-medicamenteuze behandelingen worden onder andere verstaan specifieke aanpassingen in de benadering van de patiënt zoals het bieden van een vaste, voorspelbare structuur bij zorghandelingen en niet dwingende communicatie, het structureren van de omgeving zoals het prikkelarm verplegen door middel van het reduceren van geluid en licht om de onrust te verminderen, deescalerende technieken, minimaliseren van fixatie of meer inzicht-gevendende therapie gericht op het tijdig herkennen van verhoogde prikkelbaarheid door de patiënt.

Deze module beschrijft de niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden in de (sub) acute fase.

Conclusies

Laag GRADE	<p>Er is met lage bewijskracht aangetoond dat gedragstherapie agressie kan verminderen ten opzichte van geen behandeling bij patiënten met traumatische hersenschade in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Abouafia-Brakha, 2016)</i></p>
Geen GRADE	<p>Er is geen bewijs gevonden inzake effect van niet-medicamenteuze therapie bij de behandeling van agitatie of agressie bij patiënten met traumatische hersenschade in de acute fase.</p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat Natural Setting Behavioural Management agressie kan verminderen ten opzichte van geen behandeling bij patiënten met traumatische hersenschade in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Carnevale, 2006)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat individuele gedragstherapie effectiever zou kunnen zijn dan expectatief beleid voor het verminderen van agressie bij patiënten met traumatische hersenschade in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Medd, 2000)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat craniële elektrostimulatie effectiever zou kunnen zijn dan Sham-therapie of geen therapie voor het verminderen van woede/ vijandigheid bij patiënten met traumatische hersenschade in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Smith, 1994)</i></p>

Samenvatting literatuur

Chronische fase

Er zijn vier RCT's gevonden over de effectiviteit van niet medicamenteuze therapie bij behandeling van agressie of agitatie in de chronische fase. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Beschrijving studies

Vier gerandomiseerde trials (Abouafia-Brakha, 2016; Carnevale, 2006; Medd, 2000; Smith, 1994) beschreven de niet-medicamenteuze behandeling van agressie en agitatie in de subacute/chronische fase bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel.

De RCT van Abouafia-Brakha (2016) onderzocht de effectiviteit van gedragtherapie in een cross-over studie (n=19). Deelnemers hadden minimaal vier maanden en maximaal vijf jaar geleden hersenletsel meegemaakt. De interventie bestond uit acht weken gedragtherapie (identificeren van emoties/ zelfbewust worden; omgaan met emoties in noodsituaties – ontspanningstechniek, gedragsonderbrekingen; cognitieve herstructurering; en preventie strategieën zoals het herkennen van kwetsbare situaties) gevolgd door vier weken gericht op de psychosociale en cognitieve impact van het hersenletsel. Vergelijking werd gemaakt met standaard zorg. Metingen naar de ernst van de agressie, vermoeidheid en cognitie werden elke vier weken uitgevoerd.

De RCT van Carnevale (2006) onderzocht de effectiviteit van Natural Setting Behavior Management (NSBM) (n=16) versus voorlichting (n=14) versus geen behandeling (n=17) in patiënten met traumatisch of anderszins verkregen hersenletsel. De NSBM bestond uit twee fasen. In de eerste fase werd er gedurende vier weken, 2 uur per week voorlichting gegeven aan de patiënten: twee weken over de gevolgen van hersenbeschadiging op gedrag, en twee weken werden er in theorietechnieken besproken om met deze gedragsproblemen om te gaan. De voorlichtinggroep onderging alleen de voorlichting en niet de tweede fase. In de tweede fase werd er gedurende acht weken, twee uur per week een geïndividualiseerd gedragsplan gemaakt samen met de patiënt. Hierbij werden gebruik gemaakt van video-opnames en observaties van behandelaars. Het doel was om interventiestrategieën te vinden en toe te passen die nuttig zouden zijn in de eigen omgeving van de patiënt. Bij patiënten en familieleden werd na 16 weken en na 30 weken onder andere de Neurobehavioural Functioning Inventory – Revised (NFI-R) afgenomen, welke onder andere agressief gedrag meet.

De RCT van Medd (2000) onderzocht de effectiviteit van individuele cognitieve gedragstherapie (n=8) versus afwachtend beleid (n=8) bij patiënten met hersenbeschadigingen. Elke deelnemer in de interventiegroep kreeg zes sessies van een uur, met agressie-beheersingstherapie, terwijl degenen gerandomiseerd voor afwachtend beleid dagelijks hun mate van agressie bijhielden. De cognitieve gedragstherapie bestond uit psycho-educatie, het vergroten van bewustzijn voor de agressie en het aanleren van strategieën om met deze agressie om te gaan. De State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI) werd gebruikt om de mate van agressie te meten, direct na de behandeling en twee maanden daarna.

De RCT van Smith (1994) beschrijft de effecten van craniale elektrostimulatie (CES) in 10 patiënten versus

Sham-procedure (n=6) en versus placebo (n=5) op de profile of mood states scores (POMS), waaronder woede/vijandigheid. Patiënten werden gedurende drie weken, 45 minuten per dag, vier dagen per week behandeld met CES, dan wel een Sham-procedure, dan wel geen behandeling. Op baseline en na drie weken werd de POMS afgenomen.

Resultaten

Gedragstherapie leek agressie significant te verminderen tussen T1 en T4 (significante reductie op de Agression Questionnaire-12 schaal; State-Trait Anger and Expression Inventory-2 (STAXI-2); Multidimensional Anger Reaction Scale (MARS)). Er werd geen significante afname gezien op de Impulsive Behaviour Scale; Fatigue Assessment Inventory (FAI) en Cognitive assessment.

Voor de vergelijking NSBM versus voorlichting versus geen behandeling was er geen significant effect van behandeling gemeten op agressie (getallen werden niet gerapporteerd) (Carnevale, 2006).

Voor de vergelijking individuele cognitieve gedragstherapie versus expectatief beleid vond Medd in 16 patiënten geen significant verschil in STAXI-score ($p=0,13$) tussen de groepen, hoewel er wel een afname van de STAXI-score waargenomen was in de interventiegroep en een lichte stijging in de controlegroep. Verder was er een significante daling van de AX-O score, een maat voor woede, ($p=0,006$) in de interventiegroep, vergeleken met de controlegroep, terwijl de andere twee maten voor woede (AX-I en AX-C) niet significant verschillend waren veranderd.

Voor de vergelijking CES versus Sham-behandeling versus placebo, vond Smith dat er een significante afname was van woede/vijandigheid scores volgens POMS in de CES-groep (14 ± 11 naar 10 ± 8 , $p<0,05$), maar niet in de Sham-groep (17 ± 8 naar 18 ± 12 , $p>0,05$) en de placebogroep (15 ± 12 naar 15 ± 6 , $p>0,05$).

Bewijskracht van de literatuur

Wegens heterogeniteit van de geïnccludeerde studies wat betreft type interventie, manier waarop de uitkomstmaat werd gemeten en follow-up duur, was het niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

Voor gedragstherapie werd de bewijskracht verlaagd met drie niveaus naar zeer laag: één niveau wegen imprecisie (ondanks de significante grote resultaten was dit gebaseerd op 19 patienten). Tevens is er een niveau afgetrokken wegens problemen met de studieopzet. Vijf van de 24 deelnemers vielen uit (31%).

Voor de individuele cognitieve gedragstherapie versus expectatief beleid werd de bewijskracht verlaagd met drie niveaus naar zeer laag: twee niveaus wegen imprecisie en één niveau gezien besprekingen in onderzoeksopzet (geen blinding). Tevens zou wegens risico op bias bij randomisatie er eigenlijk met nog een niveau een verlaging moeten optreden.

Voor CES versus Sham versus placebo werd de bewijskracht met drie niveaus verlaagd naar zeer laag twee niveaus wegen imprecisie en één niveau wegen bias in onderzoeksopzet (statistische vergelijking voor verandering pre- en post behandeling, niet voor verschillen tussen behandelgroepen).

Voor Natural Setting Behavioural Management versus voorlichting versus placebo werd de bewijskracht met drie niveau verlaagd: twee niveaus wegens imprecisie en één niveau gezien besprekingen in onderzoeksopzet (geen blindering).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van niet-medicamenteuze therapieën op agitatie of agressie bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase?

P: patiënten (>18 jaar) met neuropsychiatrische gevolgen (agitatie of agressie) na niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase;

I: niet-medicamenteus;

C: andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O: ernst van agitatie en agressie, bijwerkingen, behandelduur.

Zoeken en selecteren (Methode)

Geïnccludeerde studies uit de richtlijn uit 2005 werden nagelopen op de in- en exclusiecriteria zoals gesteld voor de huidige richtlijn. Dit leverde vijf studies op. Deze vijf studies werden geëxcludeerd. De redenen zijn beschreven in de exclusie-tabel. Er is een update uitgevoerd van de richtlijn uit 2005. In de databases Medline (OVID), en Embase is op 23 maart 2015 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews over behandeling bij patiënten met NAH en agitatie of agressie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 426 treffers op. Reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een helder synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie dertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle dertien studies geëxcludeerd (zie exclusie-tabel onder het tabblad Verantwoording). Eén systematische review (Ylvisaker, 2007) voldeed niet volledig aan de inclusiecriteria maar leek toch relevant. Deze review onderzocht alle mogelijke behandelingen voor alle mogelijke gedragsproblemen bij zowel kinderen als volwassenen met traumatisch hersenletsel. De referenties van de review zijn bekeken en gecontroleerd op de inclusiecriteria. Op basis hiervan werden twee studies (Medd, 2000; Smith, 1994) geïnccludeerd.

Daarnaast is er op 1 december 2016 gezocht naar aanvullend primair onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 246 treffers op. (Gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek (RCT) werd geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: beschrijving van resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Studies bij patiënten met epilepsie of dierstudies werden uitgesloten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie elf artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens negen artikelen geëxcludeerd (zie exclusie-tabel onder het tabblad Verantwoording), en twee trials definitief

geselecteerd (Carnevale, 2006; Aboulafia-Brakha, 2016). In totaal werden vier trials opgenomen in de literatuursamenvatting. De resultaten zijn verdeeld in twee fasen van het hersenletsel, namelijk de acute fase en de chronische fase.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aboulafia-Brakha T, Ptak R. Effects of group psychotherapy on anger management following acquired brain injury. *Brain Inj.* 2016;30(9):1121-30.
- Alderman N, Wood RL. Neurobehavioral approaches to the rehabilitation of challenging behavior. *NeuroRehabilitation.* 2013;32:761-770.
- Beaulieu C, Wertheimer JC, Pickett L, et al. Behavior management on an acute brain injury unit: evaluating the effectiveness of an interdisciplinary training program. *JHTR.* 2008;23(5):304-311.
- Carnevale GJ, Anselmi V, Johnston MV, et al. A natural setting behavior management program for persons with acquired brain injury: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2006;87(10):1289-97.
- McNett M, Sarver W, Wilczewski P. The prevalence, treatment and outcome of agitation among patients with brain injury admitted to acute care units. *Brain Injury.* 2012;26(9):1155-1162.
- Medd J, Tate RL. Evaluation of an anger management therapy program following acquired brain injury: A preliminary study. *Neuropsych Rehabil.* 2000;10(2):185-201.
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). Richtlijn Delier. Te Utrecht. 2013.
- Nott MT, Chapparo C, Heard R. Effective occupational therapy intervention with adults demonstrating agitation during post-traumatic amnesia. *Brain injury.* 2008;22(9):669-683.
- Ponsford J, Janzen S, McIntyre A, et al. INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury. Part I: Posttraumatic amnesia/delirium *JHTR.* 2014;29(4):307-320.
- Smith RB, Tiberi A, Marshall J. The use of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of closed-head-injured patients. *Brain injury.* 1994;8(4):357-61.
- Wood RL, Worthington AD. Neurobehavioral rehabilitation in practice. In: Wood RL, McMillan TM, red. Neurobehavioral disability and social handicap following traumatic brain injury. Hove: Psychology Press. 2001;3-24.
- Ylvisaker M, Turkstra L, Coehlo C, et al. Behavioural interventions for children and adults with behaviour disorders after TBI: a systematic review of the evidence. *Brain Inj.* 2007;21(8):769-805.

Agressie en agitatie bij NAH (medicamenteus)

Uitgangsvraag

Wat is het medicamenteuze beleid voor agressie en of agitatie in de (sub)acute en chronische fase bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na NAH?

Aanbeveling

Deze uitgangsvraag is uitgewerkt in twee sub-modules.

Onderbouwing

Achtergrond

Agitatie en agressie komen bij 10 tot 40% van de patiënten met niet-aangeboren hersenletsel voor. Dit is belastend voor de patiënt, de behandelaar en de omgeving van de patiënt. Agitatie en agressie kunnen sterk negatief interfereren met de gevraagde zorg voor de patiënt. Vaak is er dringend behandeling nodig, los van de fase waarin dit voorkomt.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fasen. De acute fase omvat de periode van de eerste dagen tot weken na het ontstaan van het hersenletsel; de subacute fase is de periode tot drie (maximaal 6 maanden) maanden. Daarna spreekt men over de chronische fase. Soms verschilt de behandeling, doordat bijvoorbeeld in de (sub)acute fase iemand nog in het ziekenhuis is en de mogelijkheid tot controle op toedienen van specifieke medicatie groter is dan wanneer iemand thuis is. Agitatie en agressie kan zich in al deze fasen voordoen. Met name in de (sub)acute fase kan sprake zijn van veranderd of verlaagd bewustzijn (met inprentingsstoornissen), waardoor (sneller) geagiteerd gedrag kan ontstaan.

Agitatie is niet-intentioneel gedrag, waarbij de innerlijke rusteloosheid leidt tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- motorisch agitatie: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoophalen;
- verbale agitatie: continu praten, mompelen;
- vocale agitatie: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotype) geluiden maken.

Agressie daarentegen is intentioneel van karakter (Verenso 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- verbale agressie: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen;
- handelende agressie: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren maken, automutilatie.

Agitatie kan de voorbode kan zijn van agressief gedrag, maar hoeft niet het gevolg te zijn van interactie met de omgeving, terwijl (vanwege het intentionele karakter) dat bij agressie wel het geval is. Juist daarom zijn bij agressie niet-medicamenteuze interventies nog belangrijker. Ook omdat medicamenteuze behandeling niet

altijd effectief is of te veel bijwerkingen geeft. Onder niet-medicamenteuze behandelingen worden onder andere verstaan specifieke aanpassingen in de benadering van de patiënt zoals het bieden van een vaste, voorspelbare structuur bij zorghandelingen en niet dwingende communicatie, het structureren van de omgeving zoals het prikkelarm verplegen door middel van het reduceren van geluid en licht om de onrust verminderen, minimaliseren van fixatie of meer inzicht-gevende therapie gericht op het tijdig herkennen van verhoogde prikkelbaarheid door de patiënt.

Deze module beschrijft de medicamenteuze behandelmogelijkheden in deze fasen, waarbij (om genoemde reden) wel onderscheid wordt gemaakt tussen de (sub)acute en de chronische fase.

Conclusies

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Banos JH, Novack TA, Brunner R, et al. Impact of early administration of sertraline on cognitive and behavioral recovery in the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(5):357-61.

Brooke MM, Patterson DR, Questad KA, et al. The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(10):917-21. PubMed PMID: 1417466.

Chew E, Zafonte RD. Pharmacological management of neurobehavioral disorders following traumatic brain injury A state-of-the-art review. *J of Rehabil. Res & Developm.* 2009;46(6):851-878.

Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *The Cochrane Library.* 2006;(4):CD003299.

Greendyke RM, Berkner JP, Webster JC, et al. Treatment of behavioural problems with pindolol. *Psychosomatics.* 1989;30(2):161-5. PubMed PMID: 2652180.

Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, et al. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: a double-blind crossover, placebo-controlled study. *The Journal of nervous and mental disease.* 1986;174(5):290-4.

Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1986;47(8):423-6.

- Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2014;29(5):391-9. doi: 10.1097/01.HTR.0000438116.56228.de.
- Hammond FM, Sherer M, Malec JF, et al. Amantadine Effect on Perceptions of Irritability after Traumatic Brain Injury: Results of the Amantadine Irritability Multisite Study. *J Neurotrauma*. 2015;32(16):1230-8. PubMed PMID: 25774566.
- Levy M, Berson A, Cook T, et al. Treatment of agitation following traumatic brain injury: a review of literature. *NeuroRehabilitation*. 2005;20:279-306.
- McNett M, Sarver W, Wilczewski P. The prevalence, treatment and outcomes of agitation among patients with brain injury admitted to acute care units. *Brain Injury*. 2012;26:1155-62.
- Mooney GF, Haas LJ. Effect of methylphenidate on brain injury-related anger. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1993;74(2):153-60.
- Schneider WN, Drew-Cates J, Wong TM, et al. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Injury*. 1999;13(11):863-72.
- Sherer M, Yablon SA, Nick TG. Psychotic symptoms as manifestations of the posttraumatic confusional state: prevalence, risk factors and association with outcome. *JHTR*. 2014;29:11-8.
- Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry*. 2008;165:429442.
- Singh R, Venkateshwarra G, Nair KP, et al. Agitation after traumatic brain injury and predictors of outcome. *Brain injury*. 2014;28(3):336-340.
- Waldron-Perrine B, Hanks RA, Perrine SA. Pharmacotherapy for POstacute Traumatic Brain Injury: A Literature Review for Guidance in Psychological Practice. *Rehabilitation Psychology*. 2008;53(4): 426-444.

Agressie (sub)acute fase medicamenteus

Uitgangsvraag

Wat is het medicamenteuze beleid voor agressie en of agitatie in de (sub)acute fase bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na NAH?

Aanbeveling

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbeveling voor therapie te worden opgevolgd.

Behandel agitatie of agressie eerst volgens een niet-medicamenteus beleid. Een medicamenteuze behandeling dient te worden overwogen wanneer niet-medicamenteus beleid onvoldoende effectief blijkt te zijn.

Indien medicamenteuze therapie in de acute fase wordt toegepast kunnen de volgende middelen worden overwogen:

Benzodiazepinen: Oxazepam 10 tot 50 mg driemaal dd p.o. of Lorazepam 1 tot 2,5 mg p.o. of i.v.;

- Toediening van medicamenten met een sterk sederende werking zoals midazolam (onderhoudsdosering i.v.) of propofol dienen in overleg met de anesthesist of intensivist plaats te vinden;
- Geef bij voorkeur geen antipsychotica, tenzij er sprake is van een delier;

Wanneer sprake is van ernstige onrust en agitatie in de acute fase, kan worden overwogen Haldol kortdurend als interventiemiddel te gebruiken in een dosering van 5 mg i.m. (bij ouderen 1 tot 2 mg). Gezien de bijwerkingen is dit middel niet geschikt om in een onderhoudsdosering te geven.

Overwegingen

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat agitatie en agressie een veelvoorkomend gedragsprobleem is in elk fase na NAH. Tevens dat de negatieve impact voor de patiënt en de relevante betrokkenen en daarmee op hun kwaliteit van leven in het algemeen groot is. Dat maakt de urgentie voor behandeling hoog en vraagt om een actief behandelbeleid.

Er is echter voor zowel de (sub)acute als chronische fase nauwelijks goed onderzoek voor handen naar het effect van (niet)medicamenteuze interventies, dat als leidraad kan dienen voor de dagelijkse praktijk. De behandelaren worden hierdoor in hun handelen beperkt en zijn vaak gedwongen om off-label interventies toe te passen. Het is zorgwekkend dat in de afgelopen bijna tien jaar, sinds het verschijnen van de eerste richtlijn, nauwelijks tot geen vooruitgang is geboekt op dit terrein. Uit de conclusie vanuit de literatuur dat er nauwelijks tot geen evidentie is voor een bepaalde interventie in de behandeling van agitatie en agressie na NAH mag niet geconcludeerd worden dat deze interventies niet werkzaam zouden kunnen zijn, want daarvoor ontbreekt ook de bewijskracht. De geringe evidence maakt het belangrijk om in de beslissingen om een bepaalde interventie in te zetten de relevante betrokkenen expliciet in de besluitvorming te betrekken en men zoveel als mogelijk tot gezamenlijke behandelbeslissingen komt. De behandeltrajecten zullen mede

daarom een sterk individueel karakter dragen. In een behandeltraject kan zo per persoon blijken wat de beste behandeling is. Zie verder de modules 'Zorgkaders neuropsychiatrische gevolgen NAH' en 'Veiligheid neuropsychiatrische gevolgen NAH'.

(Sub)Acute fase

Voor de medicamenteuze behandeling van agitatie en agressie in de (sub)acute fase van NAH bestaat weinig evidentie. Er zijn diverse interventiestudies beschreven met kleine aantallen patiënten die het niet mogelijk maken om tot een richtlijn te komen. Er is zeer zwak bewijs dat propranolol effectief zou kunnen zijn in het bestrijden van agitatie en agressie in de deze fase. De doseringen die zijn toegepast in deze studies komen niet overeen met wat in de dagelijkse praktijk wordt voorgeschreven, maar zijn vele malen hoger. Een recente studie over het effect van sertraline laat geen duidelijk effect zien op het gedrag. Het is in deze studie ook niet duidelijk of in de acute fase sprake was van agressie en/of agitatie.

In de (sub)acute fase van NAH moet allereerst worden gekeken of somatische factoren oorzaak zijn voor de agitatie of agressie (zie opmerking daarover hierboven). In de praktijk ligt de nadruk in de (sub)acute fase op het garanderen van zorg en worden voornamelijk medicamenten voorgeschreven om onrust, agitatie of agressie te bestrijden. Bij de verdenking op een delirium kan men voor de behandeling terugvallen op de richtlijn Delier (NVKG, 2013). Wanneer er sprake is van ernstige onrust en agitatie in de acute fase, kan worden overwogen haloperidol kortdurend als interventiemiddel te gebruiken in een dosering van 5 mg i.m (bij ouderen 1 tot 2 mg). Gezien de bijwerkingen is dit middel niet geschikt om in een onderhoudsdosering te geven.

Bij het toepassen van medicatie dient de vereiste screening van relevante variabelen (start en follow-up) in acht te worden genomen. Een overzicht van deze screening en de relevante variabelen staat beschreven in de Richtlijn Bipolaire stoornissen (NVvP, 2015)

(http://richtlijnen database.nl/richtlijn/bipolaire_stoornissen/somatische_aspecten_bipolaire_stoornis.html).

Onderbouwing

Achtergrond

Agitatie en agressie komen bij 10 tot 40% van de patiënten met niet-aangeboren hersenletsel voor. Dit is belastend voor de patiënt, de behandelaar en de omgeving van de patiënt. Agitatie en agressie kunnen sterk negatief interfereren met de gevraagde zorg voor de patiënt. Vaak is er dringend behandeling nodig, los van de fase waarin dit voorkomt.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fasen. De acute fase omvat de periode van de eerste dagen tot weken na het ontstaan van het hersenletsel; de subacute fase is de periode tot drie (maximaal 6 maanden) maanden. Daarna spreekt men over de chronische fase. Soms verschilt de behandeling, doordat bijvoorbeeld in de (sub)acute fase iemand nog in het ziekenhuis is en de mogelijkheid tot controle op toedienen van specifieke medicatie groter is dan wanneer iemand thuis is. Agitatie en agressie kan zich in al deze fasen voordoen. Met name in de (sub)acute fase kan sprake zijn van veranderd of verlaagd bewustzijn (met inprentingsstoornissen), waardoor (sneller) geagiteerd gedrag kan ontstaan.

Agitatie is niet-intentioneel gedrag, waarbij de innerlijke rusteloosheid leidt tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- motorisch agitatie: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoophalen;
- verbale agitatie: continu praten, mompelen;
- vocale agitatie: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotype) geluiden maken.

Agressie daarentegen is intentioneel van karakter (Verenso 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- verbale agressie: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen;
- handelende agressie: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren maken, automutilatie.

Agitatie kan de voorbode kan zijn van agressief gedrag, maar hoeft niet het gevolg te zijn van interactie met de omgeving, terwijl (vanwege het intentionele karakter) dat bij agressie wel het geval is. Juist daarom zijn bij agressie niet-medicamenteuze interventies nog belangrijker. Ook omdat medicamenteuze behandeling niet altijd effectief is of te veel bijwerkingen geeft. Onder niet-medicamenteuze behandelingen worden onder andere verstaan specifieke aanpassingen in de benadering van de patiënt zoals het bieden van een vaste, voorspelbare structuur bij zorghandelingen en niet dwingende communicatie, het structureren van de omgeving zoals het prikkelarm verplegen door middel van het reduceren van geluid en licht om de onrust te verminderen, minimaliseren van fixatie of meer inzicht-gevende therapie gericht op het tijdig herkennen van verhoogde prikkelbaarheid door de patiënt.

Deze module beschrijft de medicamenteuze behandelmogelijkheden in deze fasen, waarbij (om genoemde reden) wel onderscheid wordt gemaakt tussen de (sub)acute en de chronische fase.

Conclusies

Laag GRADE	<p>Er is zwak bewijs dat sertraline 50mg/dag even effectief is als placebo voor de behandeling van agressie bij niet-aangeboren hersenletsel in de acute/subacute fase.</p> <p><i>Bronnen (Baños, 2010)</i></p>
-----------------------	---

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Er is zeer zwak bewijs dat propranolol (60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag) effectiever is dan placebo bij het reduceren van de maximale intensiteit van agitatie-episodes bij niet-aangeboren hersenletsel in de acute/subacute fase. De auteur raadt het gebruik van hoge dosering af in verband met de ernstige bijwerkingen.</p> <p>Er is zeer zwak bewijs dat propranolol (60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag) even effectief is als placebo voor het reduceren van het aantal agitatie-episodes bij niet-aangeboren hersenletsel in de acute/subacute fase.</p> <p><i>Bronnen (Brooke, 1994; Fleminger, 2006)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Er is zwak bewijs dat amantadine (100mg/dag opgebouwd naar 300mg/dag) even effectief is als placebo voor de behandeling van agressie bij niet-aangeboren hersenletsel in de acute/subacute fase.</p> <p><i>Bronnen (Schneider, 1999; Fleminger, 2006)</i></p>

Samenvatting literatuur

(sub)acute fase

Twee studies, een RCT (Baños, 2010) en een systematisch review (Fleming, 2006) beschreven de medicamenteuze behandeling van agressie en agitatie in de (sub)acute en chronische fase bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel. De resultaten die herleidbaar zijn naar de (sub)acute fase worden hier beschreven, de resultaten binnen de chronische fase worden daar besproken.

De RCT (Baños, 2010) onderzocht de effectiviteit van Sertraline 50mg/dag versus placebo op cognitief en gedragsmatig herstel in 99 patiënten (49 in interventie groep), allen <8 weken na het oplopen van hersenletsel. De behandeling was profylactisch gestart (niet op indicatie van agitatie en/of agressie). Patiënten werden onder andere onderzocht middels de Neurobehavioural Functioning Inventory, waarvan agressie één van de sub-schalen was, drie, zes en twaalf maanden na start van de behandeling. De resultaten na drie maanden worden in deze sectie besproken.

De systematische review (Fleminger, 2006) includeerde zowel studies die patiënten in de acute/subacute (<6 maanden na hersenletsel) fase als de chronisch fase (>6 maanden na hersenletsel) beschreven. In totaal werden er zes RCT's geïncludeerd, waarvan er vier patiënten in de chronische fase bestudeerden en twee in de (sub)acute fase. (Brooke, 1992; Schneider, 1999).

In een RCT van Schneider welke was opgenomen in de review van Fleminger, 2006 bestond de

patiëntpopulatie uit patiënten op de acute brain injury unit, wat suggereert dat het om de patiënten in de acute fase gaat (Schneider, 1999). Dit was een RCT met een cross-over design, waarbij Amantadine (100mg/dag opgebouwd tot 300mg/dag) werd vergeleken met placebo in tien patiënten, met twee behandelperiodes van zes weken en een wash-out periode van twee weken. Het gedrag, onder andere agressie, werd beschreven op een neurobehavioural rating scale. De resultaten werden zeer summier beschreven in de primaire studie.

De tweede RCT uit Fleming (2006) gaf zeer summier informatie over de patiëntpopulatie, en de resultaten (Brooke, 1992). Het was niet duidelijk hoeveel tijd er na het de hersenletsel was verstreken, en ook leeftijd en geslacht van de patiënten werd niet vermeld. Dit was een RCT met twee parallelle armen, waarbij Propranolol (60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag) werd vergeleken met placebo in 21 patiënten (11 in de interventie groep), met een behandelduur van acht weken.

De validiteit van de studies was lastig te beoordelen vanwege een beperkte beschrijving van de gevolgde procedures. Zo was de randomisatie-procedure in alle twee RCT's niet goed beschreven, en ook was de blinding niet helder omschreven.

Resultaten

Voor de vergelijking sertraline 50mg/dag versus placebo, toonde Baños (2010) in 99 patiënten aan dat er na drie maanden geen significant verschil was in agressie zoals gemeten door de Neurobehavioural Functioning Inventory, tussen de interventie- en controlegroep. Dit gold zowel voor de scores vermeld door de patiënten zelf, als de scores vermeld door familieleden.

Voor de vergelijking propranolol (60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag) versus placebo toonde Brooke (1992) bij 21 patiënten aan dat de maximale intensiteit van episodes van agitatie significant lager was ($p < 0,05$) in de propranolol groep ten opzichte van placebo. Het aantal agitatie episodes verschilde echter niet significant tussen de groepen.

Voor de vergelijking amantadine (100mg/dag opgebouwd naar 300mg/dag) versus placebo toonde Schneider (1999) aan in tien patiënten in een cross-over RCT dat er geen significant verschil ($p > 0,05$, data niet beschreven) was tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft uitkomstmaten op de Neurobehavioral rating scale.

Bewijskracht van de literatuur

Propranolol versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaten agitatie-episodes en maximale intensiteit van agitatie-episodes is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksozopzet: 1 niveau voor de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: onduidelijk of het hier om patiënten in de acute/subacute fase gaat); 2 niveaus voor het geringe aantal patiënten (imprecisie, geen power-analyse).

Amantadine versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaat agressie is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksozopzet: 1 niveau voor de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: onduidelijk of het

hier om patiënten in de acute/subacute fase gaat); 2 niveaus voor het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias.

Sertraline versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaat agressie is met 2 niveaus verlaagd: voor 1 niveau gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (hoge drop-out); en 1 niveau gezien de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: profylactische gebruik, niet op indicatie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van de medicamenteuze therapieën op agitatie of agressie bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na niet-aangeboren hersenletsel in de acute fase?

- P patiënten (≥ 18 jaar) met neuropsychiatrische gevolgen na NAH en agitatie en/of agressie in de acute fase;
- I medicatie gericht op het centrale zenuwstelsel ter behandeling van agitatie of agressie;
- C geen behandeling, placebo of standaard zorg;
- O mate van agitatie of agressie, zelfstandig wonen, participatie niveau, bijwerkingen van elke aard, opname duur.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 23 maart 2015 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews over behandeling bij patiënten met NAH en agitatie of agressie in alle fasen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 426 treffers op. Reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een helder synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie dertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twaalf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één systematische review definitief geselecteerd.

Eén systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse (Fleming, 2006). De review was gepubliceerd in 2006 en literatuur gezocht tot augustus 2006. Aangezien de review studies bij patiënten met een cerebrovasculair accident (CVA) had uitgesloten is besloten om daarnaast nog vanaf de zoekdatum van de vorige richtlijn te zoeken om geen literatuur te missen en literatuur over CVA-patiënten te identificeren. Zodoende is er op 1 december 2016 gezocht naar aanvullende literatuur volgens een uitgebreide zoekactie van de review. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 463 treffers op. RCT's werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: beschrijving van resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Studies bij patiënten met epilepsie of dierstudies zijn uitgesloten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 trials voorgeselecteerd waarvan er één was aangedragen door de werkgroep (Hammond, 2015).

Chew (2009) publiceerde een review waarin de literatuur werd doorzocht tot en met juni 2008. Dit leverde geen nieuwe bevindingen op vergeleken met de review van Fleminger, 2006. Dit geldt ook voor de review van Waldron-Perrine (2008). Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 trials geëxcludeerd (zie exclusie-tabel onder het tabblad Verantwoording), en drie trials definitief geselecteerd.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Banos JH, Novack TA, Brunner R, et al. Impact of early administration of sertraline on cognitive and behavioral recovery in the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(5):357-61.
- Brooke MM, Patterson DR, Questad KA, et al. The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(10):917-21. PubMed PMID: 1417466.
- Chew E, Zafonte RD. Pharmacological management of neurobehavioral disorders following traumatic brain injury A state-of-the-art review. *J of Rehabil. Res & Developm.* 2009;46(6):851-878.
- Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *The Cochrane Library.* 2006;(4):CD003299.
- Greendyke RM, Berkner JP, Webster JC, et al. Treatment of behavioural problems with pindolol. *Psychosomatics.* 1989;30(2):161-5. PubMed PMID: 2652180.
- Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, et al. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: a double-blind crossover, placebo-controlled study. *The Journal of nervous and mental disease.* 1986;174(5):290-4.
- Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1986;47(8):423-6.
- Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2014;29(5):391-9. doi: 10.1097/01.HTR.0000438116.56228.de.
- Hammond FM, Sherer M, Malec JF, et al. Amantadine Effect on Perceptions of Irritability after Traumatic Brain Injury: Results of the Amantadine Irritability Multisite Study. *J Neurotrauma.* 2015;32(16):1230-8. PubMed PMID: 25774566.
- Levy M, Berson A, Cook T, et al. Treatment of agitation following traumatic brain injury: a review of literature. *NeuroRehabilitation.* 2005;20:279-306.
- McNett M, Sarver W, Wilczewski P. The prevalence, treatment and outcomes of agitation among patients with brain injury admitted to acute care units. *Brain Injury.* 2012;26:1155-62.
- Mooney GF, Haas LJ. Effect of methylphenidate on brain injury-related anger. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1993;74(2):153-60.
- Schneider WN, Drew-Cates J, Wong TM, et al. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Injury.* 1999;13(11):863-72.
- Sherer M, Yablon SA, Nick TG. Psychotic symptoms as manifestations of the posttraumatic confusional state: prevalence, risk factors and association with outcome. *JHTR.* 2014;29:11-8.
- Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry.* 2008;165:429442.
- Singh R, Venkatshwara G, Nair KP, et al. Agitation after traumatic brain injury and predictors of outcome. *Brain injury.*

2014;28(3):336-340.

Waldron-Perrine B, Hanks RA, Perrine SA. Pharmacotherapy for POstacute Traumatic Brain Injury: A Literature Review for Guidance in Psychological Practice. Rehabilitation Psychology. 2008;53(4): 426-444.

Agressie chronische fase medicamenteus

Uitgangsvraag

Wat is het medicamenteuze beleid voor agressie en of agitatie in de chronische fase bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na NAH?

Aanbeveling

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbeveling voor therapie te worden opgevolgd.

Behandel agitatie of agressie eerst volgens een niet-medicamenteus beleid. Een medicamenteuze behandeling dient te worden overwogen wanneer niet-medicamenteus beleid onvoldoende effectief blijkt te zijn.

Indien medicamenteuze therapie in de chronische fase wordt toegepast kunnen de volgende middelen worden overwogen:

antidepressiva:

met name bij op de voorgrond staande agressie en impulsiviteit zonder duidelijke labiliteit in de stemming:

- SSRI: bijvoorbeeld citalopram, paroxetine, sertraline;
- TCA: bijvoorbeeld clomipramine of nortriptyline en dan met name als er aanwijzingen zijn voor ook dwangmatig gedrag.

anti-epileptica:

met name indien agitatie en agressie samengaat met labiliteit van de stemming en/of ontremming:

- valproïnezuur:
 - start met 600 mg a.n. (zie Richtlijn voor Bipolaire Stoornis, 2015; tabel 10.1) of spreiden in twee giften van 300 mg. Na eerste evaluatie van eventuele bijwerkingen kan men eventueel na twee tot drie dagen doorverhogen naar 900 mg/dag (of met 5 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht);
 - bepaal de medicatiespiegel (na aanpassing van de dosering) in verband met de hoge dosering;
 - controleer leverfuncties middels bepaling AF en GGT;
 - op geleide van effect en evaluatie van bijwerkingen kan men doorverhogen tot een spiegel van zeker 80 mg/L (maximaal 100 mg/L).
- carbamazepine:
 - start met 400 mg a.n. Op basis van effect, bijwerkingen en medicatiespiegel kan iemand verder worden ingesteld;
 - bij poliklinische patiënten kan overwogen worden te starten met 100 mg tweemaal dd 1 in verband met bijwerkingen;
 - Voor het vaststellen van een optimale dosering kan bepaling van plasmaspiegels nodig zijn;
 -
 - aarzel niet om tot aan de bovenkant van de aangegeven referentiewaarden te doseren.

amantadine:

met name indien ook sprake is van problemen in de aandacht en concentratie of executieve functie:

- start met capsule van 100 mg, eenmaal dd 1, in de ochtend (eventueel kan men in een lagere dosis starten door gebruik te maken van amantadinedrank (10 mg/ml);
- verhoog na één week de dosis naar tweemaal dd 100 mg met eventueel een verdere verhoging naar 300 mg/dag na weer drie tot vier weken.

lithium:

met name indien agitatie en agressie samengaat met labiliteit van de stemming en/of ontremming:

- geen 1e keuze vanwege de complexere controle. Het gebruik van lithium vraagt goede controle van de medicatie-spiegel, bloedwaarden en eventuele bijwerkingen. Patiënten moeten de instructies voor het gebruik ervan goed kunnen begrijpen, zeker als zij dat zelfstandig innemen. Toepassing ervan dient onder controle van een psychiater plaats te vinden;
- instellen conform advies Richtlijn Bipolaire stoornissen (2015).

bètablokkers:

- propranolol:
 - start met driemaal dd 10 mg;
 - verhoog op geleide van effect, evaluatie bijwerkingen en controle van cardiovasculaire parameters in een volgende stap (na drie tot vier weken) naar driemaal dd 20 mg en vervolgens (na drie tot vier weken) naar driemaal dd 30 mg. Een andere optie is propranolol retard 80 mg.

methyلفenidaat:

met name indien ook sprake is van een stoornis in de aandacht en concentratie en vooral als men het vermoeden heeft dat de agitatie en agressie het gevolg daarvan kan zijn:

- start met 5 mg, een- tot driemaal dd 1 tablet;
- op geleide van effect en evaluatie van bijwerkingen kan worden opgehoogd tot maximaal 10 mg, driemaal dd 2 tablet (inname tijden 8, 12 en 16 uur);
- bij geen effect bij 2 dd 20 mg niet verder verhogen;
- bij effect ophogen tot de volgende verhoging geen effect meer heeft. Bloeddrukcontrole gedurende opbouw;
- indien geïndiceerd kan omzetting naar langwerkend preparaat zinnig zijn;
- afbouw met 10 mg per drie dagen.

benzodiazepinen:

- alleen kortdurend en met name om de nachtrust te bevorderen;
- let op toename van agressie en agitatie als paradoxaal effect;
- alleen indien sedatie noodzakelijk is door de ernst van het gedrag en het niet aanslaan van andere interventies. Dan kan combinatie met levomepromazine gunstig zijn om de dosis te beperken en daardoor de tolerantie (dosering sterk afhankelijk van individueel advies).

Overwegingen

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat agitatie en agressie een veelvoorkomend gedragsprobleem is in elk fase na NAH. Tevens dat de negatieve impact voor de patiënt en de relevante betrokkenen en daarmee op hun kwaliteit van leven in het algemeen groot is. Dat maakt de urgentie voor behandeling hoog en vraagt om een actief behandelbeleid.

Er is echter voor zowel de (sub)acute als chronische fase nauwelijks goed onderzoek voor handen naar het effect van (niet)medicamenteuze interventies, dat als leidraad kan dienen voor de dagelijkse praktijk. De behandelaren worden hierdoor in hun handelen beperkt en zijn vaak gedwongen om off-label interventies toe te passen. Het is zorgwekkend dat in de afgelopen bijna tien jaar, sinds het verschijnen van de eerste richtlijn, nauwelijks tot geen vooruitgang is geboekt op dit terrein. Uit de conclusie vanuit de literatuur dat er nauwelijks tot geen evidentie is voor een bepaalde interventie in de behandeling van agitatie en agressie na NAH mag niet geconcludeerd worden dat deze interventies niet werkzaam zouden kunnen zijn, want daarvoor ontbreekt ook de bewijskracht. De geringe evidence maakt het belangrijk om in de beslissingen om een bepaalde interventie in te zetten de relevante betrokkenen expliciet in de besluitvorming te betrekken en men zoveel als mogelijk tot gezamenlijke behandelbeslissingen komt. De behandeltrajecten zullen mede daarom een sterk individueel karakter dragen. In een behandeltraject kan zo per persoon blijken wat de beste behandeling is. Zie verder de modules 'Zorgkaders neuropsychiatrische gevolgen NAH' en 'Veiligheid neuropsychiatrische gevolgen NAH'.

Chronische fase

Ook voor de behandeling van agitatie en agressie in de chronische fase bestaat weinig evidentie. Er is zwak bewijs dat amantadine (tweemaal dd 100 mg) de 'irritability' in deze fase vermindert en zeer zwak bewijs dat deze dosis effectiever is dan placebo voor de behandeling van agressie. Er is zeer zwak bewijs dat methylfenidaat in een dosis van 30 mg/dag effectiever is dan placebo voor de behandeling van boosheid. Zeer zwak bewijs is er voor een effect van pindolol (opgebouwd tot tweemaal dd 20 mg) vergeleken met placebo op het aantal (pogingen tot) mishandeling of het reduceren van de maximale intensiteit van agitatie en agressie-episodes. Er is zwak bewijs dat sertraline in een dosering van 50 mg/dag is even effectief als placebo in de behandeling van agressie in deze fase.

Daarnaast is er zeer zwak bewijs over de effectiviteit van propranolol. In studieverband werden hoge doseringen voorgeschreven, waarbij men tot wel 520 mg/dag opbouwt. Dit bleek effectiever dan placebo in de behandeling van agitatie en agressie. Hierbij moet worden opgemerkt dat de dosis toegepast in dit studieverband ver afstaat van de dagelijkse praktijk waarin de dosering bij voorkeur veel lager is. De werkgroep is van mening dat het voorschrijven van een dergelijk hoge dosis propranolol afgeraden moet worden. Wanneer gekozen wordt voor propranolol dan kan gestart worden met 3 x dd 10 mg. Dit kan worden opgebouwd op geleide van effect, evaluatie bijwerkingen en controle van cardiovasculaire parameters in een volgende stap (na drie tot vier weken) naar driemaal daags 20 mg en vervolgens (na drie tot vier weken) naar driemaal daags 30 mg.

Aan de volgorde van de hierna genoemde medicaties ligt geen hiërarchische overweging ten grondslag. Wel is de werkgroep van mening dat benzodiazepinen slechts bij uitzondering en dan kortdurend voorgeschreven

zouden moeten worden. Soms is het in het maken van een keuze goed om te kijken naar andere symptomen, maar is de werkgroep van mening dat dit niet de volgorde kan bepalen. Zo kan men een anti-epilepticum overwegen bij agitatie/agressie als ook sprake is van affectabiliteit, maar men kan in die situatie ook een SSRI kiezen om mee te starten. Als affectabiliteit afwezig of slechts beperkt aanwezig is kan men ook eerst starten met een anti-epilepticum en later met een SSRI. Een dergelijke keuze hangt ook vaak af van de mate van ervaring van de voorschrijver met een bepaald middel en met de aard van de problematiek. Wat de werkgroep wil benadrukken is dat bij een goed uitgevoerd medicatiebeleid de verschillende medicaties bewust worden overwogen en daarin een medicatieplan wordt gevolgd zoals beschreven in de algemene tekst over het gebruik van medicatie. Zo voorkomt men dat patiënten langdurig medicatie blijven gebruiken zonder aangetoond effect of alleen die medicatie gebruiken waar een behandelaar zich vooral vertrouwd mee voelt en mogelijke alternatieven niet worden overwogen of toegepast.

Bij het toepassen van medicatie dient de vereiste screening van relevante variabelen (start en follow-up) in acht te worden genomen. Een overzicht van deze screening en de relevante variabelen staat beschreven in de Richtlijn Bipolaire stoornissen (NVvP, 2015)

http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bipolaire_stoornissen/somatische_aspecten_bipolaire_stoornis.html.

Onderbouwing

Achtergrond

Agitatie en agressie komen bij 10 tot 40% van de patiënten met niet-aangeboren hersenletsel voor. Dit is belastend voor de patiënt, de behandelaar en de omgeving van de patiënt. Agitatie en agressie kunnen sterk negatief interfereren met de gevraagde zorg voor de patiënt. Vaak is er dringend behandeling nodig, los van de fase waarin dit voorkomt.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende fasen. De acute fase omvat de periode van de eerste dagen tot weken na het ontstaan van het hersenletsel; de subacute fase is de periode tot drie (maximaal 6 maanden) maanden. Daarna spreekt men over de chronische fase. Soms verschilt de behandeling, doordat bijvoorbeeld in de (sub)acute fase iemand nog in het ziekenhuis is en de mogelijkheid tot controle op toedienen van specifieke medicatie groter is dan wanneer iemand thuis is. Agitatie en agressie kan zich in al deze fasen voordoen. Met name in de (sub)acute fase kan sprake zijn van veranderd of verlaagd bewustzijn (met inprentingsstoornissen), waardoor (sneller) geagiteerd gedrag kan ontstaan.

Agitatie is niet-intentioneel gedrag, waarbij de innerlijke rusteloosheid leidt tot ondoelmatig gedrag, met een sterk repeterend karakter (Verenso, 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- motorisch agitatie: continu rondlopen, niet stil kunnen zitten of liggen, rammelen aan deuren, tikken op tafel, alles overhoophalen;
- verbale agitatie: continu praten, mompelen;
- vocale agitatie: jammeren, schreeuwen, roepen, zingen, (stereotype) geluiden maken.

Agressie daarentegen is intentioneel van karakter (Verenso 2008). Daarbij wordt onderscheiden:

- verbale agressie: schelden, vloeken, beschuldigen, dreigen;
- handelende agressie: slaan, duwen, schoppen, vernielen, met voorwerpen gooien, dreigende gebaren maken, automutilatie.

Agitatie kan de voorbode kan zijn van agressief gedrag, maar hoeft niet het gevolg te zijn van interactie met de omgeving, terwijl (vanwege het intentionele karakter) dat bij agressie wel het geval is. Juist daarom zijn bij agressie niet-medicamenteuze interventies nog belangrijker. Ook omdat medicamenteuze behandeling niet altijd effectief is of te veel bijwerkingen geeft. Onder niet-medicamenteuze behandelingen worden onder andere verstaan specifieke aanpassingen in de benadering van de patiënt zoals het bieden van een vaste, voorspelbare structuur bij zorghandelingen en niet dwingende communicatie, het structureren van de omgeving zoals het prikkelarm verplegen door middel van het reduceren van geluid en licht om de onrust verminderen, minimaliseren van fixatie of meer inzicht-gevende therapie gericht op het tijdig herkennen van verhoogde prikkelbaarheid door de patiënt.

Deze module beschrijft de medicamenteuze behandelmogelijkheden in deze fasen, waarbij (om genoemde reden) wel onderscheid wordt gemaakt tussen de (sub)acute en de chronische fase.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is zwak bewijs dat amantadine 100mg tweemaal daags mogelijk de irritabiliteit bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase vermindert.</p> <p><i>Bronnen (Hammond, 2014; Hammond, 2015)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Er is zeer zwak bewijs dat amantadine 100mg tweemaal daags effectiever is dan placebo voor de behandeling van agressie bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Hammond, 2014)</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er is zwak bewijs dat methylfenidaat 30mg/dag effectiever is dan placebo voor de behandeling van boosheid bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Fleminger, 2006; Mooney, 1993)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Er is zeer zwak bewijs dat pindolol (10mg/dag opgebouwd tot 60mg/dag) effectiever is dan placebo bij het reduceren van het aantal (pogingen tot) mishandelingen door patiënt bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Fleminger, 2006; Greendyke, 1986b)</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat pindolol (5mg tweemaal per dag opgebouwd tot 20mg tweemaal per dag) effectiever is dan placebo bij het reduceren van de maximale intensiteit van agitatie en agressie-episodes bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Fleminger, 2006; Greendyke, 1989)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat propranolol (60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag) effectiever is dan placebo bij het reduceren van de maximale intensiteit van agitatie-episodes bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase. De auteur raadt het gebruik van hoge dosering af in verband met de ernstige bijwerkingen.</p> <p><i>Bronnen (Fleminger, 2006; Brooke, 1992)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat propranolol (80mg/dag opgebouwd tot 520mg/dag) effectiever is dan placebo bij het reduceren van het aantal (pogingen tot) mishandelingen door patiënt bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Fleminger, 2006; Greendyke, 1986a)</i></p>
Laag GRADE	<p>Er is zwak bewijs dat sertraline 50mg/dag even effectief is als placebo voor de behandeling van agressie bij niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase.</p> <p><i>Bronnen (Baños, 2010)</i></p>

Samenvatting literatuur

Chronische fase

Vier studies, één systematisch review (Fleming, 2006) en drie RCT's (Baños, 2010; Hammond, 2014; Hammond, 2015) beschrijven medicamenteuze behandelingen van agressie en agitatie in de chronische fase bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel.

Eén RCT (Baños, 2010) onderzocht de effectiviteit van sertraline 50mg/dag versus placebo op cognitief en gedragsmatig herstel in 99 patiënten (49 in interventiegroep), allen <8 weken na het oplopen van hersenletsel. De behandeling startte dus in de acute fase, maar werd gecontinueerd tot wel twaalf maanden, waardoor de resultaten ook gaan over de chronische fase. De behandeling was profylactisch gestart (niet op indicatie van agitatie en/of agressie). Patiënten werden onder andere onderzocht middels de Neurobehavioural Functioning Inventory, waarvan agressie één van de sub-schalen was, drie, zes en twaalf maanden na start van de behandeling.

De tweede RCT (Hammond, 2014) werd uitgevoerd in een revalidatiecentrum. De studie onderzocht het effect van amantadine 100mg, tweemaal per dag versus placebo op irritabiliteit in 76 patiënten (38 in

interventiegroep, 38 in de controlegroep), allen ≥ 6 maanden na het oplopen van hersenletsel. Patiënten werden gedurende 28 dagen behandeld. Irritabiliteit werd gemeten middels de Neuropsychiatric Inventory Irritability (NPI-I) en Aggression (NPI-A) voor- en na de behandeling. Patiënten werden alleen geïnccludeerd als zij een score van >2 hadden op de NPI-I voordat zij aan de behandeling met amantadine of placebo begonnen.

De derde RCT (Hammond, 2015) vond plaats in zeven revalidatiecentra. Het betreft een multicenter replicatie van Hammond (2014). De studie onderzocht het effect van tweemaal daags 100 mg Amantadine versus placebo op irritabiliteit in 168 patiënten (82 in de interventie groep, 86 in de controlegroep), allen ≥ 6 maanden na het oplopen van hersenletsel. Patiënten werden 60 dagen behandeld en gevolgd voor follow-up. Irritabiliteit werd gemeten door middel van de NPI-I, waarbij zowel de observeerder als de patiënt deze score vastlegde. De score 'most problematic en most aberrant' werd vastgesteld door middel van de hoogte van de score maal de frequentie. Hetzelfde gold voor de NPI-I voor emotionele belastbaarheid. Patiënten werden alleen geïnccludeerd als zij een score van >5 hadden op de 'NPI-I most problematic' voordat zij aan de behandeling met amantadine of placebo begonnen.

De systematische review (Fleminger, 2006) includeerde zowel RCT's die patiënten in de acute/subacute (<6 maanden na hersenletsel) fase als de chronisch fase (>6 maanden na hersenletsel) beschreven. In totaal werden er zes RCT's geïnccludeerd, waarvan er drie RCT's patiënten in de chronische fase bestudeerden (Greendyke, 1986a; Greendyke 1986b; Mooney, 1993), en waarvan de behandelfase bij drie RCT's niet duidelijk beschreven was (Brooke, 1992; Greendyke, 1989; Schneider, 1999). Studies bij patiënten met een CVA werden geëxcludeerd in deze review.

Greendyke (1986a) beschreef de vergelijking tussen propranolol (80mg/dag opgebouwd tot 520mg/dag) en placebo in een cross-over design, in negen patiënten (waarvan acht met niet-aangeboren hersenletsel). De patiënten ondergingen twee behandelperiodes van elf weken met ertussen een periode van drie medicatie-vrije weken. Het aantal (pogingen tot) mishandelingen door patiënt werd bijgehouden.

Greendyke (1986b) beschreef de vergelijking tussen pindolol (10mg/dag opgebouwd naar 60mg/dag) en placebo in een cross-over design in elf patiënten, waarvan tien met niet-aangeboren hersenletsel. Vermoedelijk was er veel overlap tussen de patiënten in deze studie en Greendyke (1989). De patiënten ondergingen twee behandelperiodes van twee weken, of er een wash-out periode hiertussen zat en hoe lang deze was is niet duidelijk. Het gedrag van patiënten werd geëvalueerd. Er wordt niet beschreven welk meetinstrument hiervoor werd gebruikt.

Mooney (1993) beschreef de vergelijking tussen methylfenidaat 30mg/dag en placebo in 38 patiënten gedurende zes weken wat betreft verschillende mate van woede (State Trait Anger Scale: STAS).

Bij één RCT geïnccludeerd door Fleming (2006) bestond de studiepoulatie uit chronisch gehospitaliseerde hersentrauma patiënten, wat suggereert dat het om patiënten in de chronische fase gaat (Greendyke, 1989). Bij deze studie werd pindolol (5mg, 2x per dag tot 20 mg, 2x per dag) vergeleken met placebo in een cross-over design in dertien patiënten, waarvan tien met niet-aangeboren hersenletsel. In de eerste tien weken kregen de patiënten random of pindolol of placebo, in de elf weken hierna werd de pindolol dosering

opgebouwd in de placebogroep; in de laatste twaalf weken kregen alle patiënten pindolol. Incidentie van agitatie en agressie werd bijgehouden in het verpleegkundig dossier en gekwantificeerd met de Overt Aggression Scale (OAS).

Bij een andere RCT uit Fleming (2006) bestond de patiëntpopulatie uit patiënten op de afdeling voor acuut hersenletsel, wat suggereert dat het om de patiënten in de acute fase gaat (Schneider, 1999), deze studie zal daarom verder niet worden beschreven in de literatuursamenvatting. De laatste RCT uit Fleming (2006) gaf zeer summiere informatie over de patiëntpopulatie en de resultaten (Brooke, 1992). Het was niet duidelijk hoeveel tijd er na de hersenletsel was verstreken, en ook leeftijd en geslacht van de patiënten werd niet vermeld. Dit was een RCT met twee parallelle armen, waarbij propranolol (60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag) werd vergeleken met placebo in 21 patiënten (elf in de interventiegroep), met een behandelduur van acht weken.

Resultaten

Voor de vergelijking amantadine (100mg tweemaal daags) versus placebo, toonde Hammond (2014) in 76 patiënten aan dat er een significante ($p=0,046$) afname van agressie was in de amantadinegroep ten opzichte van de controlegroep, in de patiënten met een baseline NPI-A-score >2 ($n=18$). Wanneer alle patiënten (dus ook met $NPI-A < 2$) werden meegenomen, was er geen significant verschil tussen de groepen; amantadine: gemiddeld verschil $-4,7$ NPI-A; placebo: gemiddeld verschil $-2,5$ NPI-A. Er was wel een significant verschil ($p=0,0085$) in afname van irritatie tussen de amantadine (gemiddeld verschil $-4,3$ NPI-I) en placebo (gemiddeld verschil $-2,6$ NPI-I). Het soort en aantal bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de groepen (geen significant verschil).

De multicenter studie van Hammond (2015) bekeek of deze effecten ook op langere termijn gevonden werden. Uit deze studie bleek dat na 28 dagen (66,7% in de placebogroep versus 66,3% in de amantadinegroep verbeterden >2 punten op de NPI-I-score van meest problematisch, $p=0,9554$) en na 60 dagen (68,3% in de placebogroep versus 74,7% in de amantadinegroep verbeterden >2 punten op de NPI-I-score van meest problematisch, $p=0,3777$) er geen verschil te zien was tussen de groepen. Dit gold ook voor de score van de patiënt zelf. Het soort en aantal bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de groepen (geen significant verschil). Figuur 1 geeft de gepoolde data weer van het effect van amantadine bij patiënten die meer dan twee punten lager scoorden op de NPI-I (gescoord door de observeerder) op dag 28 versus dag 0 van de twee studies van Hammond (2014, 2015). Hieruit blijkt dat het effect in de grote studie (Hammond, 2015) niet werd gevonden.

Figuur 1 Meta-analyse van twee studies (Hammond 2014 en Hammond 2015) voor de effectiviteit van amantadine ten opzichte van een placebobehandeling.

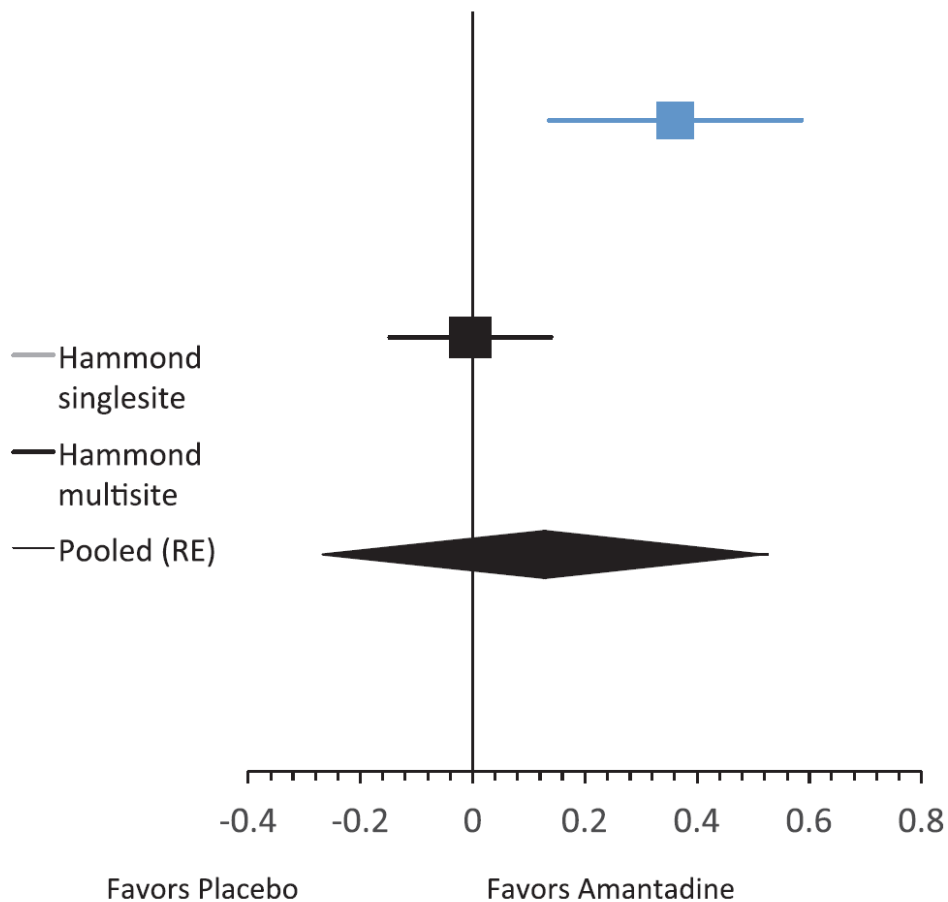


FIG. 3. Meta-analysis of difference in probability between treatment and control groups (risk difference) of >2 point decrease in Neuropsychiatric Inventory-I Observer Most Problematic at day 28.

Voor de vergelijking methylfenidaat 30mg/dag versus placebo toonde Mooney (1993) aan in 38 patiënten dat er een significante afname was van zowel de Anger State (methylfenidaat: pre-test: $34 \pm 2,5$; post-test: $24 \pm 1,3$; placebo pre-test: $26 \pm 1,8$, post-test: $29 \pm 2,0$) als de Anger Trait (methylfenidaat pre-test: $22 \pm 1,9$, post-test: $18 \pm 1,6$; placebo pre-test $20 \pm 2,3$, post-test: $20 \pm 1,5$) volgens de STAS.

Voor de vergelijking propranolol versus placebo toonde Brooke (1992) voor de dosering 60mg/dag opgebouwd tot 420mg/dag aan in 21 patiënten dat de maximale intensiteit van episodes van agitatie significant lager was ($p < 0,05$) in de propranolol groep ten opzichte van placebo. Het aantal agitatie episodes verschilde echter niet significant tussen de groepen. Greendyke (1986a) toonde voor de propranolol dosering 80mg/dag opgebouwd tot 520mg/dag aan dat het aantal (pogingen tot) mishandelingen door patiënt significant ($p < 0,05$) afnam bij de behandeling met propranolol (52 in totaal) versus placebo (88 in totaal).

Voor de vergelijking pindolol versus placebo toonde Greendyke (1986b) aan voor de dosering 20 tot 80mg/dag dat er significant minder (pogingen tot) mishandeling door patiënten waren in de pindolol groep. De exacte getallen werden niet genoemd. Greendyke (1989) toonde voor de dosering 10mg tot 60mg/dag

aan dat er geen significant verschil was in het aantal agitatie en agressie-episodes, maar dat de intensiteit van deze episodes wel afnam op de OAS. De exacte getallen worden niet genoemd.

Voor de vergelijking sertraline 50mg/dag versus placebo, toonde Baños (2010) in 99 patiënten aan dat er na zes en twaalf maanden geen significant verschil was in agressie zoals gemeten door de Neurobehavioural Functioning Inventory, tussen de interventie- en controlegroep. Dit gold zowel voor de scores vermeld door de patiënten zelf, als de scores vermeld door familieleden.

Bewijskracht van de literatuur

Amantadine versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaat irritabiliteit is met twee niveaus verlaagd: één niveau wegens inconsistentie (wel versus geen verschil aangetoond) en één niveau voor imprecisie (geen klinisch relevant verschil aangetoond).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat agressie is met drie niveaus verlaagd vanwege imprecisie (kleine patiëntengroep: twee niveaus en geen klinisch relevant verschil: één niveau).

Pindolol versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaten aantal (pogingen tot) mishandelingen door patiënt, incidentie van agressie- en agitatie-episodes en intensiteit van agressie- en agitatie-episodes is met drie niveaus verlaagd: één niveau voor beperkingen onderzoeksopzet (randomisatieprocedure) en twee niveaus voor het geringe aantal patiënten (imprecisie, geen power-analyse).

Propranolol versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaten agitatie-episodes en maximale intensiteit van agitatie-episodes is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet: één niveau voor extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: onduidelijk of het hier om patiënten in de acute/subacute fase gaat); twee niveaus voor het geringe aantal patiënten (imprecisie, geen power-analyse).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal (pogingen tot) mishandelingen door patiënt is met drie niveaus verlaagd: één niveau voor beperkingen onderzoeksopzet (randomisatie procedure) en twee niveaus voor het geringe aantal patiënten (imprecisie, geen power-analyse).

Methylfenidaat versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaat boosheid is met twee niveaus verlaagd: één niveau voor imprecisie (klein patiënten aantal) en één niveau voor beperkingen onderzoeksopzet (randomisatie procedure).

Setraline versus placebo

De bewijskracht voor de uitkomstmaat agressie is met twee niveaus verlaagd: voor één niveau gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (hoge dropout); en één niveau gezien extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: profylactische gebruik, niet op indicatie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van de medicamenteuze therapieën op agitatie of agressie bij patiënten met neuropsychiatrische gevolgen na niet-aangeboren hersenletsel in de chronische fase?

P patiënten (≥ 18 jaar) met neuropsychiatrische gevolgen na NAH en agitatie en/of agressie in de chronische fase;

I medicatie gericht op het centrale zenuwstelsel ter behandeling van agitatie of agressie;

C geen behandeling, placebo of standaard zorg;

O mate van agitatie of agressie, zelfstandig wonen, participatie niveau, bijwerkingen van elke aard, opname duur.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 23 maart 2015 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews over behandeling bij patiënten met NAH en agitatie of agressie in alle fasen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 426 treffers op. Reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een helder synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie dertien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twaalf studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één systematische review definitief geselecteerd.

Eén systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse (Fleming, 2006). De review was gepubliceerd in 2006 en literatuur gezocht tot augustus 2006. Aangezien de review studies bij patiënten met een cerebrovasculair accident (CVA) had uitgesloten is besloten om daarnaast nog vanaf de zoekdatum van de vorige richtlijn te zoeken om geen literatuur te missen en literatuur over CVA-patiënten te identificeren. Zodoende is er op 1 december 2016 gezocht naar aanvullende literatuur volgens een uitgebreide zoekactie van de review. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 463 treffers op. RCT's werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: beschrijving van resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Studies bij patiënten met epilepsie of dierstudies zijn uitgesloten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 trials voorgeselecteerd waarvan er één was aangedragen door de werkgroep (Hammond, 2015). Chew (2009) publiceerde een review waarin de literatuur werd doorzocht tot en met juni 2008. Dit leverde geen nieuwe bevindingen op vergeleken met de review van Fleming, 2006. Dit geldt ook voor de review van Waldron-Perrine (2008). Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 trials geëxcludeerd (zie exclusie-tabel onder het tabblad Verantwoording), en drie trials definitief geselecteerd.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Banos JH, Novack TA, Brunner R, et al. Impact of early administration of sertraline on cognitive and behavioral recovery in the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(5):357-61.
- Brooke MM, Patterson DR, Questad KA, et al. The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(10):917-21. PubMed PMID: 1417466.
- Chew E, Zafonte RD. Pharmacological management of neurobehavioral disorders following traumatic brain injury A state-of-the-art review. *J of Rehabil. Res & Developm.* 2009;46(6):851-878.
- Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *The Cochrane Library.* 2006;(4):CD003299.
- Greendyke RM, Berkner JP, Webster JC, et al. Treatment of behavioural problems with pindolol. *Psychosomatics.* 1989;30(2):161-5. PubMed PMID: 2652180.
- Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, et al. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: a double-blind crossover, placebo-controlled study. *The Journal of nervous and mental disease.* 1986;174(5):290-4.
- Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1986;47(8):423-6.
- Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2014;29(5):391-9. doi: 10.1097/01.HTR.0000438116.56228.de.
- Hammond FM, Sherer M, Malec JF, et al. Amantadine Effect on Perceptions of Irritability after Traumatic Brain Injury: Results of the Amantadine Irritability Multisite Study. *J Neurotrauma.* 2015;32(16):1230-8. PubMed PMID: 25774566.
- Levy M, Berson A, Cook T, et al. Treatment of agitation following traumatic brain injury: a review of literature. *NeuroRehabilitation.* 2005;20:279-306.
- McNett M, Sarver W, Wilczewski P. The prevalence, treatment and outcomes of agitation among patients with brain injury admitted to acute care units. *Brain Injury.* 2012;26:1155-62.
- Mooney GF, Haas LJ. Effect of methylphenidate on brain injury-related anger. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1993;74(2):153-60.
- Schneider WN, Drew-Cates J, Wong TM, et al. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Injury.* 1999;13(11):863-72.
- Sherer M, Yablon SA, Nick TG. Psychotic symptoms as manifestations of the posttraumatic confusional state: prevalence, risk factors and association with outcome. *JHTR.* 2014;29:11-8.
- Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry.* 2008;165:429442.
- Singh R, Venkatshwara G, Nair KP, et al. Agitation after traumatic brain injury and predictors of outcome. *Brain injury.* 2014;28(3):336-340.
- Waldron-Perrine B, Hanks RA, Perrine SA. Pharmacotherapy for POstacute Traumatic Brain Injury: A Literature Review for Guidance in Psychological Practice. *Rehabilitation Psychology.* 2008;53(4): 426-444.

Wanen en hallucinaties na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Wat is het (niet) medicamenteuze beleid rondom wanen en hallucinaties (psychotisch symptomen) bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel?

Aanbeveling

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbeveling voor therapie te worden opgevolgd.

Zorg voor een goede analyse van het probleem:

- onderscheid premorbide al aanwezige psychose van psychose na het letsel ontstaan;
- onderscheid niet psychotische achterdocht door geheugenproblemen of gebrek aan overzicht, van psychose;
- onderscheid verwardheid of psychose ontstaan door mentale overbelasting;
- bepaal de lijdensdruk en het disfunctioneren of het gebrek aan participatie direct door de psychotische symptomen.

Niet-medicamenteuze behandeling:

- gekozen kan worden voor interventies gericht op het terugdringen van mentale overbelasting, als de analyse daartoe aanleiding geeft;
- cognitieve revalidatietherapie voor geheugenproblemen kan overwogen worden;
- cognitieve gedragstherapie (CGT) behoort tot de mogelijkheden. De cognitieve beperkingen moeten bij de indicatiestelling in aanmerking worden genomen. En er moet gewaakt worden voor mentale overbelasting, waardoor klachten kunnen toenemen;
- tijdelijke opname in een setting met voldoende externe structuur kan overwogen worden. Ook zonder andere interventies kan zo'n opname leiden tot remissie van de klachten.

Medicamenteuze behandeling:

- indien niet-medicamenteuze interventies geen effect hebben kan gestart worden met een tweede-generatie antipsychoticum;
- bij geen effect kan een eerste-generatie antipsychoticum worden gegeven.

Het voorschrijven van antipsychotica vereist specifieke deskundigheid c.q. bekwaamheid en expliciet moet worden overwogen al dan niet de psychiater in consult te vragen.

Overwegingen

Uit de wetenschappelijke literatuur is noch voor het effect van niet-medicamenteuze, noch voor het effect van

medicamenteuze interventies, bewijs gevonden. Ook is er niets bekend over de veiligheid van deze interventies bij deze doelgroep. Echter er is zo weinig onderzoek dat er ook niet geconcludeerd kan worden dat bepaalde interventies niet werkzaam zouden zijn of onveilig.

Bij een psychotische stoornis na hersenletsel kunnen niet medicamenteuze interventies overwogen worden, zoals cognitieve revalidatie voor geheugenproblemen of een interventie gericht op het terugdringen van mentale overbelasting of een cognitief gedragstherapeutische interventie.

Welke interventie geïndiceerd is dient bepaald te worden door een goede analyse van het probleem te maken, zodat gedifferentieerd kan worden tussen bij voorbeeld niet-psychotische achterdocht gevoed door geheugenproblemen aan de ene kant of verwardheid of andere psychotische symptomen als gevolg van mentale overbelasting doordat niet voldoende rekening wordt gehouden met de aanwezige cognitieve beperkingen bij de belasting van patiënten, aan de andere kant.

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen premorbide al aanwezige symptomen en symptomen die na het letsel zijn ontstaan. In het eerste geval kan de eventuele behandeling die voor het letsel al succesvol was worden vervolgd.

Niet-medicamenteuze interventies zoals terugdringen van overvragen en overprikkeling kennen geen nadelen. Cognitieve gedragstherapie zou wel kunnen leiden tot cognitief overvragen en daardoor verergering van de klachten.

Verder kunnen medicamenteuze interventies worden overwogen. Ondanks dat de literatuur geen uitsluitsel geeft over het effect van medicatie bij deze doelgroep is de werkgroep van mening dat medicatie effect zou kunnen hebben.

Met betrekking tot de veiligheid van medicamenteuze behandeling van psychotische symptomen moet bij de beslissing of er overgegaan wordt tot medicamenteuze behandeling en voor welk middel gekozen wordt, meegenomen worden dat antipsychotica ernstige bijwerkingen hebben. Zo kunnen bij alle middelen extrapyramidale bijwerkingen optreden zowel op korte als lange termijn (tardieve dyskinesie). De kans daarop zou groter zijn bij klassieke antipsychotica (first generation antipsychotics (FGA)). De atypische antipsychotica (second generation antipsychotics (SGA)) veroorzaken het metabool syndroom. Het metabool syndroom, ook wel insulineresistentiesyndroom, stofwisselingsyndroom of syndroom X, is een combinatie van vier frequent voorkomende aandoeningen. Deze aandoeningen zijn, een hoge bloeddruk; suikerziekte; verhoogd cholesterol en overgewicht.

De extrapyramidale bijwerkingen kunnen bij hersenletsel patiënten die al motorisch gecompromitteerd zijn extra ernstig uitpakken. Daarom hebben atypische antipsychotica de voorkeur.

Verder dient bij de keuze van de interventie rekening te worden gehouden met de lijdensdruk, het disfunctioneren en verminderde participatie als direct gevolg van de psychotische symptomen. Dit wordt bepaald door een klinische beoordeling. Als de lijdensdruk laag of afwezig is en als niet kan worden

aangetoond dat beperkt functioneren een direct gevolg is van de psychose dient overwogen te worden niet te behandelen. Met andere woorden de zwaarte van de interventie moet in proportie zijn met de ernst van het lijden en het disfunctioneren en altijd heeft de minst ingrijpende interventie de voorkeur.

De genoemde niet-medicamenteuze interventies zijn het minst ingrijpend. Medicamenteuze behandeling is altijd ingrijpend.

Omdat bovenstaande afweging belangrijke keuzes inhoudt met potentieel nadelige gevolgen voor de patiënt is het goed om zoveel als mogelijk patiënt en zijn directe omgeving bij die afweging en keuzes te betrekken zoals ook in de richtlijn voor de behandeling van schizofrenie wordt beschreven. Er moet gestreefd worden naar informed consent en de voorkeur van de patiënt en/of naasten uit de directe omgeving moeten zwaar wegen.

In dat kader is het belangrijk om uitleg te geven, waarbij de symptomen dusdanig in een kader worden geplaatst dat de afweging te volgen is en aannemelijk wordt en de bevreesdheid en angst die deze symptomen kunnen veroorzaken zodanig weg te nemen dat zij verdragen kunnen worden.

Evaluatie van interventies

Vanwege de beperkte evidence-base voor de interventies is het nog meer dan gewoonlijk belangrijk om voordat de interventie start concreet doelgedrag/symptomen vast te stellen en te meten zodat een baseline verkregen wordt (bijvoorbeeld 14 dagen lang). Dan kan de interventie starten terwijl meten van het doelgedrag/symptomen wordt voortgezet. In het algemeen is het verstandig om laag te beginnen en langzaam op te bouwen (start low, go slow), omdat bijwerkingen bij hersenletsel patiënten ernstiger kunnen zijn. Er moet lang genoeg en hoog genoeg gedoseerd behandeld worden om een conclusie te kunnen trekken over werkzaamheid. Het behoort tot de deskundigheid van de behandelend psychiater om dit te beoordelen.

Onderbouwing

Achtergrond

Van psychotische symptomen wordt gesproken als de realiteitstoetsing van de patiënt tekort schiet, wat zich uit in een beleving van de werkelijkheid die niet overeenkomt met de beleving van de werkelijkheid door alle anderen in dezelfde omgeving. De patiënt is volledig overtuigd van het realiteitsgehalte van zijn beleving van de werkelijkheid. Dit kan leiden tot inhoudelijke denkstoornissen (wanen), alsmede tot waarnemingsstoornissen (hallucinaties).

Voor de classificatie van psychotische stoornissen verwijzen we naar de betreffende categorie van de DSM 5. O.a. de categorie psychotische stoornis door een somatische aandoening (als hallucinaties en wanen op de voorgrond staan) (exclusiecriteria: delier). Dit hoofdstuk gaat niet over diagnostiek en behandeling van een delier. Hiervoor verwijzen we naar de betreffende richtlijn.

Naast deze symptomen kan een patiënt ook het contact met de werkelijkheid verliezen door totale verwardheid in de vorm van formele denkstoornissen (incoherentie).

Prevalentie-cijfers na niet-aangeboren hersenletsel zijn wisselend en gaan veelal over psychotische symptomen na traumatisch hersenletsel, waarbij dan de posttraumatische amnesie periode vaak is meegenomen. Meestal worden deze symptomen niet gedifferentieerd van een delier. Dit in aanmerking nemend komt er een gemiddelde prevalentie van 5% uit, waarbij overigens het oorzakelijk verband tussen letsel en psychose niet vaststaat (McAllister, 2002; Sabeshan, 1998; Schreiber, 1998).

Psychotische symptomen hebben een grote impact op functioneren en participatie van de patiënt. Ook kan het, als het gepaard gaat met angst, tot grote lijdensdruk bij de patiënt leiden en zijn psychotische symptomen vaak een grote last voor de omgeving. Het incoherente denken, de manifeste verwardheid en de waarnemingsstoornissen zijn zeer bevreemdend en beangstigend voor de mensen rondom de patiënt. Hierdoor neemt men vaak afstand van de patiënt en wordt de roep om ingrijpen sterk. Dit zal met name in een niet-psychiatrische zorgomgeving het geval zijn.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

1) Wat zijn de (on)gunstige effecten van niet-medicamenteuze therapieën ter behandeling van denk- en waarnemingsstoornissen bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel?

P patiënten (>18 jaar) denk- en waarnemingsstoornissen na niet-aangeboren hersenletsel;

I niet-medicamenteuze behandeling;

C andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O reductie van denk- en waarnemingsstoornissen, veiligheid uitvoeren van (medisch) onderzoek, bijwerkingen.

2) Wat zijn de (on)gunstige effecten van medicamenteuze therapieën ter behandeling van denk- en waarnemingsstoornissen bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel?

P patiënten (>18 jaar) denk- en waarnemingsstoornissen na niet-aangeboren hersenletsel;

I medicamenteuze behandeling;

C andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O reductie van denk- en waarnemingsstoornissen, veiligheid uitvoeren van (medisch) onderzoek, bijwerkingen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 1 december 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en (gerandomiseerde) trials over het (niet) medicamenteuze beleid rondom denk- en waarnemingsstoornissen bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 524 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een heldere synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies (twee reviews, twee RCT's en drie observationele studies) voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle zeven studies geëxcludeerd (zie exclusie-tabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bourgeois JA, Hilty DM, Chang CH, et al. Poststroke neuropsychiatric illness: An integrated approach to diagnosis and management. *Current Treatment Options in Neurology*. 2004;6(5):403-20.
- David AS, Prince M. Psychosis following head injury: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(Suppl 1):i53-60.
- Kruise JL, Jeffrey JK, Davis MC, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(2):111-9.
- Lampl Y, Lorberboym M, Gilad R, et al. Auditory hallucinations in acute stroke. *Behav*. 2005;16(4):211-6.
- McAllister TW, Ferrell RB. Evaluation and treatment of psychosis after traumatic brain injury neurorehabilitation. 2002;17:357-68.
- Pedroso VSP, de Souza LC, Teixeira AL. Neuropsychiatric syndromes associated with stroke: Review of the literature. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2014;63(2):165-76.
- Sabeshan S, Arumugan R, Natarajan M. Paramnesic delusions following head injury. *Indian J Psychiatry*. 1998;30:177-81.
- Sacre K, Lidove O, Chanson N, et al. Acute psychosis in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Presse Med*. 2011;40(9 Pt1):882-4.
- Schreiber S, Klag E, Gross Y, et al. Beneficial effect of risperidone on sleep disturbance and psychosis following traumatic brain injury. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13:273-5.
- Sherer M, Yablon SA, Nick TG. Psychotic symptoms as manifestations of the posttraumatic confusional state: prevalence, risk factors, and association with outcome. *J Head Trauma Rehabil*. 2014;29(2):E11-8.

Apathie na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Wat is het beleid rondom apathie bij patiënten met NAH?

Aanbeveling

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbevelingen voor therapie te worden opgevolgd.

Niet medicamenteus

Bij apathie is een eenduidige en herhaalde bejegening (met 'zachte drang') en een vaste structuur aan te bevelen met als doel dat de patiënt zoveel mogelijk routinematige handelingen (ADL/BDL) zelf gaat uitvoeren.

De volgende off-label medicamenteuze interventies kunnen worden overwogen:

Amantadine 100mg:

- start met capsule van 100 mg, 1 dd 1, (8 uur) (eventueel kan men in een lagere dosis starten door gebruik te maken van amantadinedrank (10 mg/ml);
- verhoog na één week de dosis naar 2 dd 100 mg (8 tot 12 uur) met eventueel een verdere verhoging naar 3 dd 100 mg na weer drie tot vier weken;
- niet in één keer stoppen; weer afbouwen met 100 mg per week.

Methylfenidaat 10 mg, maximaal 3 dd 20 mg:

- start met 5 mg, een- tot driemaal dd 1 tablet;
- op geleide van effect en evaluatie van bijwerkingen kan worden opgehoogd tot maximaal 10 mg, driemaal dd 2 tablet (inname tijden 8,12 en 16 uur);
- bij geen effect bij 2 dd 20 mg niet verder verhogen;
- bij effect ophogen tot de volgende verhoging geen effect meer heeft. Bloeddrukcontrole gedurende opbouw;
- afbouw met 10 mg per drie dagen;
- methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij cerebrovasculaire aandoeningen, cerebraal aneurysma, vasculaire aandoeningen zoals vasculitis en beroerte.

Overwegingen

De werkgroep hanteert de definitie van apathie van Marin (1991a) zoals in de inleiding genoemd.

Op grond van de hierboven besproken bevindingen uit de literatuur kunnen geen aanbevelingen gedaan worden. In de eerste plaats zijn er weinig bruikbare onderzoeken gevonden. In de tweede plaats is wat er gevonden is, slechts zeer zwak bewijs. In de derde plaats is er van wat er wordt gevonden geen replicatie gevonden.

Niet medicamenteuze interventies

Voor de probleemoplossende therapie en training in zelfevaluatie geldt dat de interventies niet goed beschreven zijn en als zodanig niet implementeerbaar zijn. En haalbaarheid van implementatie en kosten en batenanalyse kunnen derhalve niet worden gedaan. Bovendien zijn deze interventies alleen vergeleken met controle condities. Het is aannemelijk dat er andere niet medicamenteuze interventies zijn die niet onderzocht zijn maar mogelijk wel werkzaam, zodat de werkgroep op grond van deze magere evidence de onderzochte niet medicamenteuze interventies niet kan aanbevelen. Daarbij moet aanvullend nog opgemerkt worden dat het onderzoek van Mikami niet gaat over de behandeling van apathie maar over preventie daarvan (zie ook de opmerkingen over preventie hieronder bij de bespreking van medicamenteuze aanbevelingen).

Medicamenteuze interventies

Ook ten aanzien van medicamenteuze interventies kan de werkgroep op basis van de literatuur geen aanbevelingen doen. Ten eerste vanwege de algemene tekortkomingen die boven genoemd zijn.

Verder geldt bij escitalopram dat het niet onderzocht is als behandeling van apathie maar als preventie. Ook geldt bij dit middel dat het niet aannemelijk is dat specifiek dit middel als één van de SSRIs dit effect heeft. Het feit dat andere vergelijkbare middelen niet onderzocht zijn legitimeert niet het speciaal aanbevelen van escitalopram voor preventie van apathie.

Een aanbeveling over de preventie van apathie kan op basis van de beschikbare informatie ook niet gedaan worden omdat de veiligheid niet beschreven wordt. De aard van de preventieve maatregel is dat ook mensen die nooit apathie zouden ontwikkelen blootgesteld worden aan het middel. Dat maakt dat de nadelen streng moeten worden afgewogen tegen de eventuele voordelen zowel op groeps- als op individueel niveau.

Voor nefiracetam geldt dat het in Nederland niet geregistreerd is, en dat het dus niet kan worden aanbevolen. En ook voor dit middel uit de groep van de nootropics (verbetering cognitieve functies, GABA-erg, cholinerg en monoaminerg) geldt dat van andere vergelijkbare middelen geen onderzoek beschikbaar is en dat het dus niet specifiek kan worden aanbevolen. Daarnaast is de veiligheid ook hier in het geding. Het artikel van Robinson geeft hierover geen uitsluitsel. Daarnaast is in dit onderzoek niet duidelijk of de apathie reageerde op de interventie of de depressie.

Apathie is een moeilijk concept dat naast als direct gevolg van hersenletsel ook als onderdeel van bij voorbeeld depressie kan voorkomen. Het is dan ook belangrijk om gestandaardiseerde meetinstrumenten te gebruiken, omdat dan een zekere mate van objectiviteit wordt bereikt bij een symptoom dat snel beoordeeld wordt vanuit een waardeoordeel.

Belangrijk is het om comorbiditeit van depressie vast te stellen. Onderscheid tussen apathie als op zichzelf staand symptoom als direct gevolg van het hersenletsel en apathie als symptoom van depressie kan alleen op klinische gronden worden gedaan.

Wanneer depressie wordt vastgesteld dient eerst de depressie te worden behandeld. Zie voor aanbevelingen daarvoor de betreffende module. Wanneer na het opklaren van de stemming apathie blijft bestaan kan de apathie als eigenstandig symptoom worden behandeld.

Vaak is het zo dat de patiënt die apathisch is er zelf niet zozeer onder lijkt te lijden. Vaak is het de omgeving die de hulpvraag heeft. Dan doet zich een ethisch dilemma voor. Namelijk als de patiënt zelf niet lijdt moet je dan wel behandelen?

1. Allereerst is het van belang om te bepalen wie er problemen heeft met de apathie. Wanneer de patiënt zelf daar geen probleem mee heeft is het de vraag of een interventie op zijn plaats is. Er moeten, zoveel mogelijk objectieve, redenen zijn om tot interventie over te gaan, bijvoorbeeld fysieke achteruitgang door inactiviteit.
2. Vervolgens kan er om de interventie goed te kunnen evalueren gedurende een bepaalde tijd gemeten worden om een baseline te krijgen. Daarna kan de interventie starten terwijl de metingen doorlopen zodat effect goed kan worden beoordeeld. Indien gewenst kan een ABAB-design worden gevolgd.

Niet medicamenteuze interventies zijn vaak het minst ingrijpend en verdienen derhalve de voorkeur. Meestal gaat het om inslijpen van structuur en automatismen.

Ondanks dat de literatuur geen aanknopingspunten biedt om medicamenteuze interventies aan te bevelen wil de werkgroep toch op basis van de ervaring van de experts/werkgroepleden een tweetal medicamenten die veel in de dagelijkse klinische praktijk gebruikt worden en veilig geacht worden, aanbevelen.

Onderbouwing

Achtergrond

Apathie is een syndroom van primair motivatieverlies, niet toe te schrijven aan een verminderd bewustzijn, cognitieve beperkingen of emotionele problemen. Dit kan zich uiten in, onder andere, het ontbreken van doelgericht gedrag, afname van doelgericht denken en emotionele onverschilligheid met een vlak affect (Marin, 1991a).

Apathie is te onderscheiden in verschillende subtypen, waarbij het ene type meer 'executief' bepaald wordt en het een andere meer 'executief' maar bij beiden is de betrokkenheid van de frontobasale circuits onomstreden.

Het is een veel voorkomend probleem na hersenletsel. Getallen van 15% (Deb, 1999) tot 60% (Marin, 1991b) worden genoemd. Deels betreft het dan apathie zonder stemmingsprobleem deels apathie met stemmingsprobleem. De aanwezigheid van apathie werkt belemmerend voor revalidatie en herstel (Harmsen, 2004).

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat probleemoplossende therapie effectiever is dan placebo in de preventie van apathie.</p> <p><i>Bronnen (Mikami, 2013)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat een training in zelfevaluatie effectiever is dan sessies reflectief luisteren of geheugentraining in de behandeling van apathie.</p> <p><i>Bronnen (Skidmore, 2015)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat escitalopram effectiever zijn dan placebo in de preventie van apathie.</p> <p><i>Bronnen (Mikami, 2013)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Er is zeer zwak bewijs dat nefiracetam effectiever zijn dan placebo in de behandeling van apathie.</p> <p><i>Bronnen (Robinson, 2009)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Bij de vier geïncludeerde studies zijn patiënten geïncludeerd met hersenbloeding/herseneninfarct, al dan niet met klinische depressie of cognitieve afwijkingen; traumatische hersenletsel; cerebrovasculair accident; encefalitis of een andere (niet gedefinieerde) aandoening. Van de vier studies maakte één studie geen gebruik van randomisatie maar van alternerende allocatie (Von Cramon, 1991).

De interventies verschilden per studie. De vergelijking die gemaakt zijn, zijn als volgt: training in zelfevaluatie door middel van Goal-Plan-Do-Check versus sessies reflectief luisteren (Skidmore, 2015); escitalopram versus probleemoplossende therapie versus placebo (Mikami, 2013); 900mg nefiracetam versus 600mg nefiracetam versus placebo (Robinson, 2009); en probleemoplossende therapie versus geheugentraining (Von Cramon, 1991). Nefiracetam is niet geregistreerd voor toepassing in Nederland.

Uitkomsten van de studies werden gemeten met de Apathy Evaluation Scale clinician version na drie en zes maanden (Skidmore, 2015); de Apathy Scale clinician version (een verkorte versie van de Apathy Evaluation Scale) na negen maanden (Mikami, 2013) of na vier, negen en twaalf weken (Robinson, 2009); of het hebben van doelgerichte ideeën na een ongedefinieerde tijd na de interventie (Von Cramon, 1991). Geen van de studies had kwaliteit van leven als uitkomstmaat meegenomen.

De validiteit van de studies was bij één studie goed te beoordelen (Skidmore, 2015) maar was bij de andere studies lastig te beoordelen. De (delen van) studies waarin een niet-medicamenteuze interventie werden niet

dubbelblind uitgevoerd; bij medicamenteuze interventie waren de patiënten wel geblindeerd maar was blinding van de onderzoekers niet beschreven. De drie RCT's waren secundaire data-analyses van studies naar het voorkomen of behandelen van klinische depressie.

Auteur, jaartal	Design	Patiënten	N	Interventie	Controle
Skidmore, 2015	RCT	Cognitieve afwijkingen na stroke	30	Zelfevaluatie door middel van goal-plan-do-check	Sessies reflectief luisteren
Mikami, 2013	RCT	Stroke	155	1) escitalopram 2) probleemoplossende therapie	Placebo
Robinson, 2009	RCT	Depressie na stroke	70	1) 900mg nefiracetam 2) 600mg nefiracetam	Placebo
Von Cramon, 1991	CCT	Traumatisch hersenletsel, cerebrovasculair accident, encefalitis, overig. Geclassificeerd als 'slechte' probleemoplosser.	37	Probleemoplossende therapie	Geheugentraining

Resultaten

Niet-medicamenteuze therapie

Mikami onderzocht de effectiviteit van probleemoplossende therapie ter preventie van apathie. Patiënten die de placebo kregen een 1,84 keer zo grote kans om apathie te ontwikkelen ten opzichte van patiënten die probleemoplossende therapie kregen ($p < 0,0001$) (Mikami, 2013). Gezien het feit dat het hier gaat om preventie van apathie zijn de resultaten niet direct te extrapoleren naar effect op apathie.

Skidmore (2015) onderzocht de behandeling van apathie. Zij vergeleken zelfevaluatietraining versus sessies reflectief luisteren. De scores op de Apathy Evaluation Scale waren verschillend over de tijd ($p = 0,041$), waarbij deze eerst toenamen en later afnamen (Skidmore, 2015). Er was een significant verschil tussen zelfevaluatie en reflectief luisteren in het voordeel van de interventiegroep na drie maanden ($p = 0,013$), maar niet meer na zes maanden ($p = 0,073$). In de studie naar probleemoplossende therapie versus geheugentraining zijn geen statistische analyses uitgevoerd en is geen uitspraak over het effect mogelijk (Von Cramon, 1991).

Medicamenteuze therapie

Mikami onderzocht de effectiviteit van escitalopram bij het voorkomen van apathie. Uit de resultaten bleek dat patiënten die placebo kregen een 3,75 keer zo grote kans hadden om apathie te ontwikkelen ($p < 0,0001$). Tussen probleemoplossende therapie en escitalopram was geen significant verschil (Mikami, 2013). Gezien het feit dat het hier gaat om preventie van apathie zijn de resultaten niet direct te extrapoleren naar effect op apathie.

In de studie van Robinson (2009) werd 900mg nefiracetam vergeleken met placebo. Het betreft hier een groep patiënten met depressieve klachten/depressie die ook apathie hadden. Het is onduidelijk of apathie vermindert samen met verbetering van de stemming of onafhankelijk daarvan. Uit de resultaten bleek dat patiënten een significante reductie in de scores op de modified Apathy Scale hadden ($p=0,01$) (Robinson, 2009). Er was geen significante reductie in scores tussen de 900mg of 600mg nefiracetam ($p=0,29$), of tussen 600mg en placebo ($p=0,23$).

In de studies naar medicamenteuze behandeling zijn bijwerkingen gerapporteerd, maar werden in één studie geen significante verschillen gevonden tussen escitalopram en therapie of placebo (Mikami, 2013) en in de andere studie geen statistische analyses gedaan (Robinson, 2009).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat apathie is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (niet omschreven randomisatie, niet omschreven blinding van beoordelaars, onduidelijke invloed van ontbrekende data), extrapoleerbaarheid (de onderzochte interventies verschillen enorm en zijn onduidelijk omschreven); het geringe aantal patiënten (imprecisie); en publicatiebias (pilotstudie zonder dat definitieve resultaten zijn gepubliceerd).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat is de effectiviteit van interventies ter preventie of behandeling van apathie op ernst van de apathie en kwaliteit van leven bij patiënten met niet-aangeboren hersenletsel?

- P patiënten met niet-aangeboren hersenletsel en apathie;
- I medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen;
- C andere of geen behandeling;
- O ernst van de apathie, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), PsycINFO (via OVID) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 1 december 2016 met relevante zoektermen gezocht voor niet-aangeboren hersenafwijking, apathie en de preventie/behandeling hiervan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 161 treffers op. Systematische reviews, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) en niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's) werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) inclusie van patiënten met niet-aangeboren hersenletsel; 2) vergelijkend onderzoek tussen interventies of tussen interventie en placebo; en 3) apathie of een vergelijkbaar concept als

uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negentien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens veertien studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en vijf studies definitief geselecteerd.

(Resultaten)

Er zijn twee systematische reviews en drie RCT's opgenomen in de literatuuranalyse. Van de systematische reviews was niet alle geïncludeerde literatuur relevant. Daarom zijn in deze literatuuranalyse alleen de RCT's en CCT's uit deze systematische reviews geïncludeerd. Eén systematische review betrof alleen apathie na herseninfarct/hersenvloeding en includeerde ook niet-vergelijkend onderzoek (Jorge, 2010). Uit deze review zijn twee vergelijkende studies geïncludeerd (Whyte, 2008; Robinson, 2009), waarbij één van de twee (Whyte, 2008) afviel omdat het een pilotstudie betrof.

De andere systematische review onderzocht alleen niet-medicamenteuze interventies en includeerde ook niet-vergelijkend onderzoek (Lane-Brown, 2009). Uit deze review is één vergelijkende studie geïncludeerd (Von Cramon, 1991).

In totaal zijn drie RCT's en één CCT meegenomen in deze literatuuranalyse. De RCT's waren secundaire analyses van studies naar het effect van de interventies op het voorkomen of behandelen van klinische depressie. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De evidence-tabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn opgenomen onder het tabblad Onderbouwing.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Jorge RE, Starkstein SE, Robinson RG. Apathy following stroke. Can J Psychiatry. 2010;55(6):350-4.

Lane-Brown AT, Tate RL. Apathy after acquired brain impairment: a systematic review of non-pharmacological interventions. Neuropsychol. 2009;19(4):481-516.

Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, et al. Prevention of poststroke apathy using escitalopram or problem-solving therapy. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(9):855-62.

Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K, et al. Double-blind treatment of apathy in patients with poststroke depression using nefiracetam. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2009;21(2):144-51.

Skidmore ER, Whyte EM, Butters MA, et al. Strategy Training During Inpatient Rehabilitation May Prevent Apathy Symptoms After Acute Stroke. Pm R. 2015;7(6):562-70.

Whyte EM, Lenze EJ, Butters M, et al. An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients. Cerebrovasc Dis. 2008;26(3):317-21.

Stemmingstoornissen na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Wat is het beleid rondom stemmingsstoornissen te weten depressie/somberheid, pathologisch lachen/huilen, en angst (zoals PTSS) bij mensen met niet-aangeboren hersenletsel?

Aanbeveling

Bij alle neuropsychiatrische gevolgen uit deze module geldt:

Voor het evalueren van de patiënten en het kiezen van een passende behandeling dienen de algemene aanbevelingen voor therapie te worden opgevolgd.

Zorg voor een goede analyse van het probleem en maak daarbij goed onderscheid tussen somberheid in het kader van een verwerkingsprobleem en depressie. Aangeraden wordt om voor de diagnostiek de hulp in te roepen van een psychiater of GZ-psycholoog, liefst bekend met NAH-problematiek.

Behandeling van depressie/somberheid bij NAH

Niet-medicamenteus

Overwogen kan worden depressie bij TBI/CVA te behandelen met cognitieve gedragstherapie. Andere vormen van niet-medicamenteuze therapieën zijn ook mogelijk.

Kies indien er gekozen wordt voor behandeling de minst ingrijpende interventie passend bij de probleemanalyse.

Medicamenteus

Indien er voor medicamenteuze therapie gekozen wordt kunnen de volgende middelen worden overwogen:

- SSRI: bijvoorbeeld citalopram, escitalopram, paroxetine of sertraline;
- SNRI: bijvoorbeeld venlafaxine;
- TCA: bij onvoldoende werkzaamheid kan ook nog nortriptyline worden overwogen. Dit is een TCA met beperkte anticholinerge effecten.

Behandeling van emotionele labiliteit, dwanghuilen/dwanglachen

Niet-medicamenteus

Bij dwanghuilen/dwanglachen is het geven van uitleg aan de omgeving en de patiënt van belang. Als men niet reageert op de emotionele ontremming dooft het beeld vaak snel uit, omdat de prikkel ontbreekt.

Medicamenteus

Overweeg het starten van antidepressivum, als eerste uit de groep van de SSRI's (met name bij dwanghuilen/dwanglachen gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar paroxetine als 1e keuze) of een anti-epilepticum (bijvoorbeeld valproïnezuur of carbamazepine).

Kies indien er gekozen wordt voor behandeling de minst ingrijpende interventie passend bij de probleemanalyse.

Behandeling van angst

Aangeraden wordt om voor het stellen van de diagnose angststoornis de psychiater of een GZ-psycholoog in te schakelen, liefst met ervaring op het gebied van NAH-problematiek.

Niet-medicamenteus

Overwogen kan worden angststoornissen bij TBI/CVA te behandelen met cognitieve gedragstherapie. Andere vormen van niet-medicamenteuze therapieën zijn ook mogelijk.

Medicamenteus

Overwogen kan worden om na vaststellen van een angststoornis deze te behandelen met bijvoorbeeld een antidepressivum, waarbij de eerste voorkeur uitgaat naar een SSRI.

Kies indien er gekozen wordt voor behandeling de minst ingrijpende interventie passend bij de probleemanalyse.

Overwegingen

Behandeling van depressie/somberheid bij NAH

Een groot aantal patiënten met hersenletsel heeft depressieve klachten of een depressie (NVVP, 2013). Het ontstaan van een depressie na NAH beïnvloedt het revalidatieproces negatief, heeft invloed op de kwaliteit van leven en heeft een verhoogde mortaliteit. Somberheid (depressieve klachten) is een te verwachten en normale emotie na het ontstaan van NAH en kan passen bij een verwerkingsprobleem, te onderscheiden van een depressie. Uitleg, steun en het bieden van structuur is hierbij belangrijk. Voor het stellen van de diagnose depressie wordt aangeraden een psychiater of GZ-psycholoog, liefst met ervaring op het gebied van NAH-problematiek, in te schakelen. De werkgroep vindt het belangrijk dat in de analyse wordt meegenomen in hoeverre cognitieve overvraging of verwerkingsproblemen ten grondslag liggen aan de klachten.

Hoewel de literatuur gaat over depressie na CVA of TBI is er voor de werkgroep geen reden om te veronderstellen dat de bevindingen niet toepasbaar zouden zijn bij andere vormen van NAH. Uit de wetenschappelijke literatuur is enig bewijs gevonden voor medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies betreffende de behandeling van depressie bij NAH. Opvallend was dat er geen studie is gevonden waarin de effectiviteit van PTSS is onderzocht, terwijl in de invitational conference is benoemd dat deze therapie steeds vaker wordt toegepast met positief resultaat. (Bijlage 1. Invitational conference)

Aangezien er enige bewijskracht is voor niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling dient het starten ervan overwogen te worden. De voorkeur gaat uit eerst te starten met een niet-medicamenteuze therapie in verband met het bijwerkingenprofiel van antidepressiva. Bij patiënten met ernstige afasie kan medicamenteuze therapie de eerste interventie zijn.

Niet-medicamenteus

Vanuit de literatuur is het aannemelijk dat patiënten met TBI of CVA en depressie baat hebben bij een niet-

medicamenteuze therapie, zoals cognitieve gedragstherapie. Er is niks bekend over de veiligheid van de niet-medicamenteuze interventies. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat een niet-medicamenteuze aanpak leidt tot cognitief overvragen met prikkelbaarheid als gevolg. Maar dit is nog weinig gedocumenteerd. Met name bij het toepassen van niet-medicamenteuze behandelingen is het belangrijk om rekening te houden met symptomen zoals een verstoring van de aandacht en de concentratie, informatieverwerkingsnelheid, geheugenklachten. Als men daar geen rekening mee houdt gaat men een patiënt al snel overvragen en loopt men het risico dat de als therapeutisch bedoelde interventie een onderhoudende of zelfs versterkende factor wordt in de psychopathologie.

Als cognitief overvragen een rol speelt in het ontstaan van somberheid en depressieve klachten kan het werken aan een goede energiebalans en goede afstemming van belasting op belastbaarheid een goede optie zijn, volgens de werkgroep. Als verwerkingsproblemen daarin een rol spelen kan volgens de werkgroep counselling gericht op verwerking aangeboden worden.

Medicamenteus

Patiënten met een TBI en depressieve klachten zouden mogelijk baat kunnen hebben bij de behandeling met antidepressiva. Bij patiënten met een CVA zijn zowel SSRI's als SNRI's mogelijk effectief. Rekening dient gehouden te worden met het geringe aantal patiënten die deelnamen waardoor de bewijskracht verlaagd is.

In geval van een medicamenteuze behandeling kunnen de volgende middelen worden overwogen

- SSRI: bijvoorbeeld citalopram, paroxetine of sertraline;
- SNRI: bijvoorbeeld venlafaxine;
- TCA: bij onvoldoende werkzaamheid kan ook nog nortriptyline worden overwogen. Dit is een TCA met beperkte anticholinerge effecten.

Behandeling van emotionele labiliteit/pathologisch lachen/huilen

Bij emotionele labiliteit is er sprake van een sterke emotionele reactie (huilen of lachen) die niet in verhouding staat tot de stimulus. Emotionele labiliteit is voor patiënten met hersenletsel sociaal ernstig belemmerend. Dit kan leiden tot isolering en kan zo de aanleiding vormen voor het ontwikkelen van een depressie.

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen emotionele labiliteit en pathologisch lachen/huilen. Klinisch is dit onderscheid eenvoudig te maken. Indien er sprake is van pathologisch lachen/huilen is het onderliggende affect niet daarbij behorend. Iemand kan dan goed aangeven dat niet echt sprake is van verdriet of blijdschap. Het ontstaat en stopt ook plots. Pathologisch lachen/huilen reageert vaak goed op paroxetine. De niet-medicamenteuze behandeling bestaat uit omgangsadviezen (zoals dat de omgeving niet moet meegaan met het gedrag. De prikkel is dan snel uitgedoofd. En verder het informeren van patiënt en familie over de achtergrond).

Bij emotionele labiliteit is het onderliggende affect wel aansluitend aan wat men ziet qua emotionele uiting (het affect) en zegt de betreffende persoon dat hij zich ook zo voelt. Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat er enig bewijs gevonden is voor een medicamenteuze interventie betreffende de behandeling van emotionele labiliteit na een CVA. Onderzoek laat zien dat sertraline en nortriptyline huilerigheid in ernst en

frequentie deden verminderen. Er is geen onderzoek gevonden voor medicamenteuze behandeling van emotionele labiliteit na TBI. De praktijk wijst uit dat behandeling van emotionele labiliteit na TBI met een antidepressivum zoals een SSRI effect kan hebben. Rekening moet gehouden worden met het bijwerkingenprofiel. In de praktijk wordt voor de behandeling van emotionele labiliteit ook gebruik gemaakt van anti-epileptica zoals valproïnezuur en carbamazepine. Deze werking is niet (goed) onderzocht maar kan effect hebben op de emotionele labiliteit zeker als er ook sprake is van agitatie en impulsiviteit.

Hoewel de literatuur gaat over pathologisch lachen/huilen na CVA of TBI is er voor de werkgroep geen reden om te veronderstellen dat de bevindingen niet toepasbaar zouden zijn bij andere vormen van NAH.

Behandeling van angst

Angst is een algemeen voorkomend gevoel na hersenletsel en om die reden is de diagnose van een angststoornis niet gemakkelijk. Dit kan in de praktijk leiden tot zowel over- als onderdiagnostiek als deze wordt verricht door niet ervaren behandelaren. Voor het stellen van de diagnose angststoornis wordt aangeraden een psychiater of GZ-psycholoog, liefst met ervaring op het gebied van NAH-problematiek, in te schakelen.

Uit de wetenschappelijke literatuur is geen bewijs gevonden voor medicamenteuze noch voor niet medicamenteuze behandeling van angst na TBI of CVA. Echter er is geen/ zo weinig onderzoek dat er ook niet geconcludeerd kan worden dat bepaalde interventies niet werkzaam zouden zijn of onveilig.

Hoewel de literatuur gaat over angststoornissen na CVA of TBI is er voor de werkgroep geen reden om te veronderstellen dat de bevindingen niet toepasbaar zouden zijn bij andere vormen van NAH.

Onderbouwing

Achtergrond

Depressieve klachten, emotionele labiliteit, pathologisch lachen/huilen of angstklachten (onder andere vanwege een mogelijke posttraumatische stress stoornis (PTSS)) komen frequent voor bij mensen met NAH.

Depressie is de meest voorkomende stemmingsstoornis na NAH (Barker-Collo, 2013). Het is belangrijk dit te onderscheiden van somberheid, een stemming die men vaak aantreft na het ontstaan van hersenletsel en onderdeel is van het normale verwerkingsproces. Het ontstaan van een depressie na NAH beïnvloedt het revalidatieproces negatief, heeft invloed op de kwaliteit van leven en verhoogt de mortaliteit.

Als een emotionele reactie niet in verhouding staat tot de situatie spreekt men wel van emotionele labiliteit. Een duidelijk onderscheid tussen emotionele labiliteit en pathologisch lachen/huilen wordt in de literatuur veelal niet gemaakt. Bij pathologisch lachen/huilen ontbreekt echter (in belangrijke mate) het onderliggende emotionele gevoel bij de geuite expressie. Typisch voor pathologisch lachen/huilen is dat het kan worden uitgelokt en beëindigd middels externe stimuli. Bij emotionele labiliteit passen de expressie van de emotie (het affect) en de onderliggende emotie bij elkaar; alleen de proportie wijkt af. Het optreden ervan is belemmerend in het sociaal functioneren, vaak gênant en kan leiden tot sociaal isolement doordat iemand zich terugtrekt of gemeden wordt vanuit onbegrip. Dit kan het revalidatieproces hinderen.

Angst is een emotie die veel voorkomt. Immers, het leven van een hersenletselpatiënt is (veelal plots) sterk en in negatieve zin veranderd. Dat brengt onzekerheid mee. Ook heeft men vaak zeer bedreigende situaties meegemaakt, waarin bijvoorbeeld werd gevreesd voor het leven of angst voor verstikking bij beademing. Deze angst kan dermate heftig en/of lang blijven bestaan dat sprake is van een angststoornis, niet zelden in de vorm van PTSS.

Een angststoornis en een depressie kunnen gelijktijdig voorkomen en het is belangrijk daar oog voor te hebben, omdat de behandeling verschilt. Bij mensen met NAH is sprake van cognitieve beperkingen met gevolgen voor de psychotherapeutische en de farmacologische behandeling. Men kan daarbij denken aan problemen op het gebied van de aandacht, de concentratie, beperkingen op het gebied van snelheid van informatieverwerking of geheugen. Als men gebruik maakt van richtlijnen voor angststoornissen of depressie moet men met deze beperkingen expliciet rekening houden in de behandeling om overvraging en daardoor falen te voorkomen.

Conclusies

Niet-medicamenteus beleid en depressie

Matig GRADE	<p>Er is matige bewijskracht dat cognitieve gedragstherapie mogelijk leidt tot een verbetering van depressieve klachten bij patiënten met NAH en depressie. Verschillende vormen van therapie kunnen gebruikt worden.</p> <p>– <i>Bronnen (Alexopoulos, 2012; Ashman, 2014; Bedard, 2014; Fann, 2015; Hoffman, 2010; Mitchell, 2009; Sims, 2009)</i></p>
--------------------	--

Medicamenteus beleid en depressie

Matig GRADE	<p>Er is matige bewijskracht vertrouwen dat behandeling met antidepressiva mogelijk leidt tot een verbetering van depressieve klachten bij patiënten met TBI of beroerte en depressie.</p> <p><i>Bronnen (Ashman, 2009; Cravello, 2009; Lee, 2005; Rooney, 2013)</i></p>
--------------------	--

Niet-medicamenteus beleid en emotionele labiliteit

-	Vanwege het ontbreken van studies is het niet mogelijk om een conclusie te trekken.
---	---

Medicamenteus beleid en emotionele labiliteit

Matig GRADE	<p>Er is matige bewijskracht dat antidepressiva de frequentie en ernst van huilerigheid verminderen bij patiënten die een beroerte hebben gehad en zijn gediagnostiseerd met emotionaliteit.</p> <p><i>Bronnen (Hackett, 2010)</i></p>
--------------------	--

Niet-medicamenteus beleid en angst

-	Vanwege het lage aantal patiënten is het niet mogelijk om een conclusie te trekken. <i>Bronnen (Heish, 2012)</i>
---	---

Medicamenteus beleid en angst

-	Vanwege het ontbreken van studies is het niet mogelijk om een conclusie te trekken.
---	---

Samenvatting literatuur

Een review en tien RCT's waren geïnccludeerd voor de zoekvraag over de behandeling van depressie. Wat betreft de medicamenteuze behandeling werden de volgende studies geïnccludeerd: Ashman, 2009; Cravello, 2009; Lee, 2005; Rooney, 2013 (review). Voor de niet-medicamenteuze behandeling werden de volgende studies geïnccludeerd: Alexopoulos, 2012; Ashman, 2014; Bedard, 2014; Fann, 2015; Hoffman, 2010; Mitchell, 2009; Sims, 2009.

Niet-medicamenteuze behandeling van depressie/somberheid bij NAH

Voor de niet-medicamenteuze behandeling van depressieve klachten bij patiënten met NAH worden hieronder zeven studies besproken.

Hoffman (2010) voerde een RCT uit naar het effect van aerobictraining vergeleken met geen training. De interventiegroep kreeg tien weken lang één uur per week gesuperviseerde aerobicoefeningen en daarnaast moesten zij vier keer per week 30 minuten oefeningen thuis doen. De controlegroep kreeg geen oefeningen. Deelnemers (n=80) hadden TBI en tenminste een score van 5 op de Patients Health Questionnaire (PHQ-9).

Sims (2009) includeerde 45 patiënten die een beroerte hadden doorgemaakt en die depressieve symptomen hadden (gemeten door de PHQ-9). De actieve groep kreeg progressieve krachttraining, twee sessies per week voor tien weken lang. Depressieve symptomen werden gemeten met de Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D).

Ashman (2014) includeerde 68 patiënten met een traumatisch hersenletsel door een klap tegen het hoofd en depressie. Zij kregen cognitieve gedragstherapie die was aangepast voor dit type patiënten, of supportieve psychotherapie. De therapieën omvatten zestien sessies gedurende drie maanden. Primaire uitkomstmaat was de aanwezigheid van depressie, aangetoond met de module mood disorder van een gestructureerd klinisch interview (DSM-IV), en de Beck Depression Inventory-second edition (BDI-II). Secundaire uitkomstmaat waren angstsymptomen, gemeten met de module Anxiety disorder and substance abuse van een gestructureerd klinisch interview (DSM-IV) en de State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Kwaliteit van leven werd beoordeeld met de Life-3.

Bedard (2014) bestudeerde 105 patiënten met een traumatisch hersenletsel als gevolg van een externe, mechanische kracht en met de diagnose depressie. Het effect van cognitieve gedragstherapie gebaseerd op mindfulness, en aangepast naar dit type patiënt werd onderzocht ten opzichte van geen interventie. De

interventie duurde tien weken en follow-up metingen werden na 12 weken gedaan. Depressieve symptomen werden gemeten met de Beck Depression Inventory-second editon (BDI-II), de Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) en de Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R).

Alexopoulos (2012) onderzocht het effect van ecosysteem-gefoceerde therapie vergeleken met een educatie voor beroerte en depressie gedurende twaalf weken. Er werden 24 CVA-patiënten en unipolaire depressie geïncludeerd. Depressieve symptomen werden gemeten met een gestructureerd klinisch interview (DSM-IV-TR) en met de Hamilton Depression Scale (HAM-D).

Fann (2015) onderzocht de effecten van twee vormen van cognitieve gedrags therapie aangepast naar TBI-patiënten in vergelijking met standaard zorg (usual care, UC). De cognitieve gedrags therapie werd telefonisch gegeven of in persoonlijke gesprekken. De therapie duurde twaalf weken en het primaire meetpunt was na 16 weken. Patiënten (n=58 voor cognitieve gedrags therapie en n=42 voor UC) hadden een milde tot ernstige TBI en de moesten voldoen aan de criteria voor major depressive disorder (MDD) (DSM-IV). Depressieve klachten werden gemeten met een gestructureerd klinisch interview, de Hamilton Depression Scale (HAM-D), de Symptom Checklist-20 (SCL-20). Kwaliteit van leven werd gemeten met de SF-36.

Mitchell (2009) bestudeerde de effecten van psychosociale gedragstherapie (n=48) vergeleken met standaard zorg (n=53), bij patiënten met CVA en depressie. Een deel van de patiënten kreeg antidepressiva (60,4% in de interventiegroep en 64,2% in de placebogroep). De interventie bestond uit negen sessies gedurende acht weken. Metingen werden gedaan na negen weken, 21 weken, 12 maanden en 24 maanden. Primaire uitkomstmaat was na 12 maanden. Depressieve klachten werden gemeten met de HRSD.

Resultaten

De effecten van lichamelijke oefeningen waren wisselend. Hoffman (2010) observeerde na tien weken aerobic oefeningen geen verschil tussen de interventiegroepen op depressieve symptomen, gemeten met de Beck Depression inventory (BDI) (hedge's 0,167 95% BI van -0,284 tot 0,617). De auteurs plaatsten de opmerking dat de controlegroep spontaan begon met lichamelijke oefeningen, waardoor het effect van de interventie wellicht teniet is gedaan. In de studie van Sims (2009) had progressieve krachttraining geen effect op depressieve symptomen vergeleken met de placebogroep in CVA-patiënten met een depressie (gemeten met de Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (hedge's 95% BI van -0,080 95% BI van 0,508 tot 0,348).

Meerdere studies onderzochten het effect van verschillende cognitieve gedragstherapieën. Twee studies onderzochten het effect van cognitieve gedragstherapie bij patiënten met een CVA en depressie. Alexopoulos (2012) zag een significante verbetering op depressieve symptomen (Hamilton Depression Scale - HAM-D) na twaalf weken omgevingstherapie, vergeleken met een interventie bestaande uit voorlichting over beroerte en depressie. Een andere studie bij patiënten met CVA en depressie liet een verbetering zien op depressieve klachten na het volgen van psychosociale gedragstherapie vergeleken met standaard zorg met telefonische herinneringen (Mitchell, 2009). Een statistisch significant effect was aanwezig direct na de interventie tot een jaar na de interventie.

Ashman (2014) vergeleek twee psychotherapeutische interventies bij patiënten met traumatisch hersenletsel.

Zij zagen verbeteringen op symptomen van depressie en angst, maar er werd geen verschil tussen de cognitieve gedragstherapie en de supportieve psychotherapie gevonden. In de studie van Bedard (2014) leek mindfulness-gebaseerde cognitieve therapie bij mensen met traumatisch hersenletsel en depressie de klachten van depressie te verminderen. Echter, dit werd op maar één van de drie uitkomstmaten gevonden (BDI-II). In de studie van Fann (2015) werd geen verschil in effect gevonden tussen het volgen van 12 weken CBT of standaard zorg (UC) op depressieve symptomen. Wel hadden deelnemers die alle CBT-sessies (n=40) hadden volbracht minder depressieve klachten op de Symptom Checklist-20 (SCL-20). Ook werd een significant verschil gevonden tussen CBT-T en UC, maar niet tussen CBT-IP en UC.

Samenvattend, patiënten met traumatisch hersenletsel of CVA en depressie lijken baat te hebben cognitieve gedragstherapie voor het verminderen van depressieve klachten. Verschillende vormen van therapie kunnen gebruikt worden. Welke therapie het meest effectief is, bleek echter niet uit de literatuur.

Medicamenteuze behandeling van depressie/somberheid bij NAH

Rooney (2013) zocht voor de systematische review naar studies (RCT's, CCTs, cohortstudies en case-control studies) die farmacologische behandeling van depressie onderzochten bij patiënten met een primaire hersentumor. De auteurs vonden geen geschikte studies.

Ashman (2009) vergeleek de 10-weekse behandeling met sertraline met een placebo, in een populatie van 18 patiënten met mild hoofdtrauma (TBI), depressie en een Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) ≥ 18 . Er werd gestart met een dosis van 25 mg en langzaam verhoogd naar maximaal 200 mg/dag. De HAM-D en BDI werden gebruikt om de depressieve klachten te meten.

Lee (2005) onderzocht de effecten van sertraline en methylfenidaat ten opzichte van een placebo. Dertig deelnemers met mild hoofdtrauma (TBI) en een ernstige depressie (DSM-IV criteria) werden verdeeld over drie groepen vier weken lang gevolgd. Depressieve klachten werden gemeten met de HAM-D en BDI.

In de gerandomiseerde open-label studie van Cravello (2009) werden 50 patiënten geïncludeerd die in het afgelopen jaar een eerste beroerte hadden gehad en die gediagnostiseerd waren met een "major-depression-like episode". Het effect van de serotonine- en noradrenaline heropnameremmer venlafaxine gedurende acht weken werd vergeleken met behandeling met selectieve serotonine heropnameremmer (SSRI) fluoxetine. Venlafaxine SR werd gestart met een dosis van 75 mg/dag en na vier weken eventueel verhoogd tot 150 mg/dag (gemiddelde dosis na acht weken was 132/dag). De dosis van fluoxetine werd gestart op 20 mg en werd na vier weken eventueel verhoogd tot 40 mg per dag (gemiddelde dosis aan het eind van de studie was 34,4 mg/dag). Depressieve symptomen werden gemeten met de Hamilton Depression Scale-17 items (HAM-D).

Resultaten

In de studies van Ashman (2009) en Lee (2005) werd geen effect gevonden op de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) na behandeling met sertraline vergeleken met een placebo. Lee vond echter wel dat methylfenidaat een significant verschil oplevert ten opzichte van placebo (gemiddeld verschil: -6,60 [95% BI - 10,94 tot -2,26]; Lee, 2005).

De studie van Cravello (2009) liet zien dat depressieve symptomen na acht weken minder, maar niet significant verschillend waren bij zowel behandeling met venlafaxine als met fluoxetine, maar er werd geen verschil tussen de behandelingen gevonden ($p=0,25$). Bijwerkingen die werden genoemd bij fluoxetine waren insomnia, misselijkheid, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn. Bij venlafaxine werden soortgelijke bijwerkingen genoemd, namelijk: hoofdpijn, insomnia, droge mond, agitatie, zweten en urineretentie.

Samenvattend, patiënten met TBI en depressieve klachten zouden mogelijk baat kunnen hebben bij behandeling met antidepressiva. Bij patiënten met een beroerte zijn zowel Serotonineheropnameremmers (SSRI's) als Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI's) effectief. Er kan geen conclusie getrokken worden over de behandeling van depressieve klachten bij patiënten met een hersentumor in verband met gebrek aan studies.

Niet-medicamenteuze behandeling van emotionele labiliteit

Er werden geen studies geïdentificeerd die niet-medicamenteuze behandeling bij emotionele labiliteit onderzocht.

Medicamenteuze behandeling van Emotionele labiliteit

Eén review voldeed aan onze PICO voor emotionele labiliteit: Hackett (2010) evalueerde of medicamenteuze behandeling de frequentie van emotionele labiliteit verminderde bij mensen die een beroerte hadden doorgemaakt en die emotionele labiliteit ervaarden. De auteurs vonden geen studies die psychologische behandelingen onderzochten, maar includeerden wel zeven RCT's en quasi-RCT's over de medicamenteuze behandeling (Anderson, 1993; Brown, 1998; Burns, 1999; Choi-Kwon, 2006; Murray, 2005; Ohkawa, 1989; Robinson, 1993). Twee studies hadden een cross-over design en misten uitkomstdata van de eerste fase (pre-cross-over), zodat zij niet mee konden worden genomen als parallel RCT (Anderson, 1993; Ohkawa, 1989). Verschillende behandelingen werden gegeven met wisselende behandelduren en uitkomstmaten, daarom worden de studies apart besproken.

In de studie van Brown (1998) kregen 20 patiënten dagelijks 20 mg Fluoxetine of een placebo, tien dagen lang. Het effect op de frequentie van emotionele uitbarstingen (emotionalism outbursts) werd onderzocht.

Burns (1999) onderzocht de effecten van dagelijks 50 mg sertraline vergeleken met een placebo na acht weken op huilerigheid en labiliteit. De studiepopulatie omvatte 28 patiënten, één tot 156 maanden na een beroerte en met stemmingslabiliteit geobserveerd door de verwijzend arts.

In de studie van Choi-Kwon (2006) werd onderzocht of dagelijks 20 mg fluoxetine, drie maanden lang, huilerigheid verminderde in vergelijking met een placebo bij 92 patiënten.

In de studie van Murray (2005) kregen 44 deelnemers 50 mg sertraline (of 100 mg bij gebrek aan verbetering na vier weken) of een placebo, voor een periode van 26 weken. Huilerigheid en depressieve symptomen werden meegenomen (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS).

Robinson (1993) includeerde 29 deelnemers, waarvan de helft nortriptyline kreeg in een opbouwend schema (één week 20 mg, twee weken 50 mg, één week 70 mg en twee weken 100 mg). Na zes weken werd het effect bekeken op depressieve symptomen (Hamilton Depression Rating Scale, HDR-S).

Resultaten

Huilerigheid: De studie van Choi-Kwon (2006) liet zien dat in de groep die 20 mg fluoxetine per dag kreeg, meer deelnemers waren die verminderde huilerigheid (diminished tearfulness) ervoeren (OR=12,84; range 4,63 tot 35,59) (Choi-Kwon, 2006). Ook behandeling met sertraline lijkt huilerigheid te verminderen. In de studie van Murray (2005) ervoeren meer deelnemers in de sertralinegroep verminderde huilerigheid na 26 weken in vergelijking met de placebogroep (OR=4,74; range 1,22 tot 18,39) (Murray, 2005). Burns (1999) liet eenzelfde effect zien na acht weken behandeling met sertraline; meer deelnemers in de sertralinegroep ervoeren verminderde huilerigheid vergeleken met de placebogroep (OR=4,74; range 1,22 tot 18,39).

In het review van Hackett (2010) werden de effecten van bovengenoemde studies samengevoegd. Een OR van 9,35 (4,26 tot 20,54) laat zien dat behandeling met fluoxetine of sertraline een positief heeft op (de afname van) huilerigheid.

Depressieve klachten: Twee studies onderzochten de effecten medicamenteuze behandeling op depressie. Murray (2005) liet geen significant verschil zien op de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) tussen de sertralinegroep en de placebogroep aan het eind van de behandeling (st. mean difference=-0,18; range -0,77 tot 0,42; $p=0,59$). Ook de verschillen tussen baseline en eindmeting verschilden niet significant tussen de twee groepen (Std. mean difference MADRS=0,26; 95% BI -0,34 tot 0,85; $p=0,40$).

Een andere studie liet zien dat patiënten die behandeld werden met nortriptyline na zes weken een betere score hadden op de Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) vergeleken met de placebogroep (Std. mean difference=-1,53; 95% BI -2,39 tot 0,67; $p<0,01$). De verschillen van baseline en eindmeting waren niet significant verschillend tussen de interventiegroepen (Std. mean difference HDRS=-0,43; 95% BI -1,18 tot 0,32; $p=0,26$) (Robinson, 1993).

De metingen van de twee studies werden samengevoegd in het review van Hackett (2010). Bij elkaar genomen werd er geen bewijs gevonden voor een effect van medicamenteus beleid met sertraline of nortriptyline op depressieve klachten.

Overige uitkomstmaten: Na acht weken behandeling met 50 mg sertraline lieten meer deelnemers een verbetering zien op de labiliteitsscore (13 van 14 deelnemers) in vergelijking met de controlegroep (9 van de 14 deelnemers) (OR=7,22; range 0,72 tot 72,70). Klinische interviews (Clinical interview-based impression of change interviews) lieten dezelfde scores zien (Burns, 1999).

In de studie van Brown (1998) lieten in de interventiegroep zeven van de negen deelnemers 50% reductie in abnormaal gedrag zien en in de controlegroep nul van de tien deelnemers (OR=63,0; 95% BI 2,6 tot 1511,4).

Robinson (1993) liet zien dat de gemiddelde scores op de Pathological Laughter and Crying Scale (PLCS) aan het eind van de behandeling beter waren in de groep die nortriptyline gebruikten vergeleken met de placebogroep (Mean difference -8,40; 95% BI -11,56 tot 5,24) in het voordeel van de behandeling.

Hackett (2010) concludeerde in hun review dat antidepressiva de frequentie en ernst van huilerigheid verminderen bij patiënten die een beroerte hebben gehad en zijn gediagnostiseerd met emotionaliteit. Als kanttekening wordt gemaakt dat er nog veel onduidelijk is over dit onderwerp. Zo is de diagnose van emotionele labiliteit niet eenvoudig, en blijft het onduidelijk hoeveel tijd na de beroerte behandeling effect heeft.

Niet-medicamenteuze behandeling van angst

Er werd slechts één RCT gevonden die de niet-medicamenteuze behandeling van angst na een niet-aangeboren hersenaandoening evalueerde (Heish, 2011). Over de medicamenteuze behandeling werden geen artikelen gevonden.

Heish (2012) vergeleek de effecten van cognitieve gedragstherapie dat voorafgegaan was door ofwel motivational interviewing (MI), of non-directive counselling (NDC), met standaard zorg. Hiervoor werden 27 deelnemers geïncludeerd met een matig-ernstige hersenletsel (TBI) en een diagnose van tenminste een angststoornis. Deelnemers kregen de eerst drie weken motivational interviewing (MI), of non-directive counselling (NDC), en daarna negen weken cognitieve gedragstherapie. Angst werd gemeten na de motivational interviewing (MI), of non-directive counselling (NDC), direct na de cognitieve gedrags therapie en negen weken na cognitieve gedrags therapie door twee vragenlijsten: de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), en de Depression Anxiety Stress Scales (DASS).

Resultaten

Beide interventies lieten een vermindering van angstklachten zien. Op de HADS schaal was deze afname significant meer vergeleken met de standaard zorg. Op de DASS was het effect niet significant. Depressieve klachten werd ook door verschillende vragenlijsten gemeten. De HADS-depressieschaal en DASS-depressieschaal verschilden niet na 12 weken tussen motivational interviewing met cognitieve gedragstherapie en standaardzorg, en tussen non-directive counselling met cognitieve gedragstherapie en standaardzorg. De Depression Anxiety Stress Scales lieten wel een significant effect zien tussen non-directive counselling met cognitieve gedragstherapie en standaardzorg ($\beta=-0,47$, $p=0.03$).

Medicamenteuze behandeling van angst

Er werden geen studies geïdentificeerd die medicamenteuze behandeling op angst onderzochten.

Bewijskracht van de literatuur

Wegens heterogeniteit van de geïncludeerde studies wat betreft type interventie, manier waarop de uitkomstmaat werd gemeten en follow-up duur, was het niet mogelijk om de studieresultaten te poolen.

De bewijskracht voor het medicamenteuze beleid bij NAH en depressie is met een niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor het niet-medicamenteuze beleid bij NAH en depressie is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

De bewijskracht voor het medicamenteuze beleid bij NAH en emotionele labiliteit/ pathologisch lachen/huilen is met een niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

De bewijskracht voor het niet-medicamenteuze beleid bij NAH en emotionele labiliteit/ pathologisch lachen/huilen kan niet worden beoordeeld vanwege het ontbreken van studies.

De bewijskracht voor het medicamenteuze en niet-medicamenteuze beleid bij NAH en angststoornissen kan niet worden beoordeeld vanwege het lage aantal onderzochte patiënten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

1) Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling versus een andere behandeling of nietsdoen op depressie/somberheid?

P patiënten met depressie/somberheid na niet-aangeboren hersenletsel;

I alle (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) behandelingen, psycho-educatie, cognitieve therapie, neuroleptica, antipsychotica;

C andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O ernst van stemmingsstoornissen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

2) Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling versus een andere behandeling of nietsdoen op emotionele labiliteit, pathologisch lachen/huilen ?

P patiënten met emotionele labiliteit - pathologisch lachen/huilen (PTSS) - na niet-aangeboren hersenletsel;

I alle (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) behandelingen, psycho-educatie, cognitieve therapie, neuroleptica, antipsychotica;

C andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O ernst van stemmingsstoornissen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

3) Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet-)medicamenteuze behandeling versus een andere behandeling of nietsdoen op angst?

P patiënten met angst na niet-aangeboren hersenletsel;

I alle (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) behandelingen, psycho-educatie, cognitieve therapie, neuroleptica, antipsychotica;

C andere niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, geen behandeling;

O ernst van stemmingsstoornissen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) is op 7 december 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews over de behandeling van stemmingsstoornissen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 859 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews waarin de PICO is onderzocht en waarvoor tenminste in twee databases is gezocht, waarbij het studieselectieproces en data-extractie transparant en uitvoerig is beschreven zodat dit reproduceerbaar is.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 reviews voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 reviews geëxcludeerd (zie exclusie-tabel) en drie reviews geselecteerd (Adamson, 2015; Barker-Collo, 2013; Rooney, 2013). De reviews van Adamson (2015) en Barker-Collo (2013) hadden echter een beperkte kwaliteit van rapportage. Hierdoor is veel van de informatie uit de originele publicaties gehaald (Hoffmann, 2010; Sims, 2009; Ashman, 2009; Lee, 2005).

Barker-Collo (2013) includeerde 13 studies naar verschillende typen behandelingen van depressie na een traumatisch hersenletsel. Twee studies hadden een controlegroep met placebo en hadden de diagnose van depressie als inclusie criterium. Deze primaire studies werken wij verder uit voor deze module (Ashman, 2009; Lee, 2005).

Adamson (2015) evalueerde de effecten van lichamelijke beweging op depressieve symptomen in volwassenen met een neurologische aandoening. De review beschreef resultaten uit 26 studies. Vijf studies includeerden personen met een beroerte of traumatische hersenbeschadiging, waarvan er twee waren waar klinische depressie een inclusie criterium was (Hoffman, 2010; Sims, 2009). Deze primaire studies werken wij verder uit voor deze module. Uit de zoekactie naar systematische reviews zijn dus uiteindelijk één systematische review en vier primaire studies geselecteerd voor deze module.

Door de tegenvallende resultaten uit de zoekactie naar systematische reviews werd de zoekactie op 7 december 2016 uitgebreid door in de database Medline (OVID) op met relevante zoektermen te zoeken naar (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek over de behandeling van stemmingsstoornissen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3079 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek bij tenminste tien patiënten met stemmingsstoornissen ten gevolge van niet-aangeboren hersenletsel bij volwassenen waarin bepaalde behandeling is onderzocht ten opzichte van een andere behandeling of geen behandeling/placebobehandeling en waarin één van de gespecificeerde uitkomsten is onderzocht. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 klinische studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 23 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en acht studies, waaronder één systematische review,

definitief geselecteerd (Alexopoulos, 2012; Ashman, 2014; Bedard, 2014; Cravello, 2009; Fann, 2015; Hackett, 2010; Heish, 2012; Mitchell, 2009) (NB: ondanks dat er gezocht is naar primair onderzoek is er ook een systematische review gevonden).

De twee zoekacties bij elkaar genomen, leverde in totaal twee reviews (Hackett, 2010; Rooney, 2013) en 11 RCT's op (opgenomen in de literatuursamenvattingen voor de behandeling van depressie/somberheid, emotionele labiliteit en pathologisch lachen/huilen en angst. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de Risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Adamson BC, Ensari I, Motl RW. Effect of Exercise on Depressive Symptoms in Adults With Neurologic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(7):1329-38.
- Alexopoulos GS, Wilkins VM, Marino P, et al. Ecosystem focused therapy in poststroke depression: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(10):1053-60.
- Ashman T, Cantor JB, Tsaousides T, et al. Comparison of cognitive behavioral therapy and supportive psychotherapy for the treatment of depression following traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29(6):467-78.
- Ashman TA, Cantor JB, Gordon WA, et al. A randomized controlled trial of sertraline for the treatment of depression in persons with traumatic braininjury. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation.* 2009;90:733740.
- Barker-Collo S, Starkey N, Theadom A. Treatment for depression following mild traumatic brain injury in adults: a meta-analysis. *Brain Inj.* 2013;27(10):1124-33.
- Bedard M, Felteau M, Marshall S, et al. Mindfulness-based cognitive therapy reduces symptoms of depression in people with a traumatic brain injury: results from a randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29(4):E13-22.
- Brown KW, Sloan RL, Pentland B. Fluoxetine as a treatment for post-stroke emotionalism. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;98(6):4558.
- Burns A, Russell E, Stratton-Powell H, et al. Sertraline in stroke-associated lability of mood. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1999;14(8): 6815.
- Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, et al. Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a doubleblind, placebo-controlled study. *Stroke* 2006;37(1):15661.
- Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. The SNRI venlafaxine improves emotional unawareness in patients with post-stroke depression. *Hum.* 2009;24(4):331-6.
- Fann JR, Bombardier CH, Vannoy S, et al. Telephone and in-person cognitive behavioral therapy for major depression after traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma.* 2015;32(1):45-57.
- Hackett ML, Yang M, Anderson CS, et al. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(2):CD003690.
- Hoffman JM, Bell KR, Powell JM, et al. A randomized controlled trial of exercise to improve mood after traumatic brain injury. *Pm R.* 2010;2(10):911-9.
- Hsieh MY, Ponsford J, Wong D, et al. Exploring variables associated with change in cognitive behaviour therapy (CBT) for anxiety following traumatic brain injury. *Disabil Rehabil.* 2012;34(5):408-15.

- Lee H, Kim SW, Kim JM, et al. Comparing effects of methylphenidate, sertraline and placebo on neuropsychiatric sequelae in patients with traumatic brain injury. *Human Psychopharmacology* 2005;20:97104.
- Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke*. 2009;40(9):3073-8.
- Murray V, von Arbin M, Bartfai A, et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(6):70816.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn Depressie. Utrecht, 2013.
- Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, et al. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150 (2):28693.
- Rooney A, Grant R. Pharmacological treatment of depression in patients with a primary brain tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006932.
- Sims J, Galea M, Taylor N, et al. Regenerate: assessing the feasibility of a strength-training program to enhance the physical and mental health of chronic post stroke patients with depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(1):76-83.

Seksueel ontremd gedrag na NAH bij volwassenen

Uitgangsvraag

Wat is het beleid rondom seksuele gedragsproblemen bij mensen met NAH?

Aanbeveling

Informeer bij de anamnese naar altijd naar de seksualiteit en eventueel seksueel onaangepast gedrag.

Overweeg in de klinische setting onaangepaste gedrag te evalueren volgens de SASBA.

Indien behandeling gewenst is kunnen de volgende behandelingen overwogen worden:

Niet-medicamenteus:

- psycho-educatie, gedragstherapeutische maatregelen, seksuologische begeleiding van de partnerrelatie, begrenzend (ipv repressieve) afspraken binnen het begeleidende team tot bevorderen van beleid en scholing op het gebied van seksuele gezondheidszorg en hersenletsel.

Medicamenteus:

- paroxetine of duloxetine.

Overwegingen

Uit de wetenschappelijke literatuur is er geen bewijs gevonden voor effectief beleid of effectieve interventies gericht op seksueel onaangepast gedrag bij mensen met een NAH. Vooral casestudies zijn op dit onderwerp uitgevoerd waardoor er niet geconcludeerd kan worden of bepaalde interventies werkzaam zouden zijn. Er zijn enkele observationele studies beschikbaar, specifiek gericht op onaangepast seksueel gedrag (Turner, 2015). Ook uit deze studies is er geen bewijs gevonden voor effectieve interventies.

Enige vorm van seksueel ongepast gedrag leidt snel tot sociale uitstoting en ernstige relatieproblemen. De behandeling vindt zijn aanvang in het bespreekbaar maken van de problematiek. Uit de review van Turner (2015) bleek een ongemakkelijkheid te bestaan bij de professionals om het onderwerp te benoemen.

De ervaring vanuit de werkgroep is dat alleen het bespreken en registreren al een relativerend effect heeft op de ernst en de frequentie en het versturende van het gedrag op de omgeving. In de klinische setting kan een belangrijke stap zijn om het gedrag "objectief" te registreren via de St Andrew's Sexual Behaviour Assessment (SASBA) (Knight, 2008). Deze schaal meet vier categorieën van seksueel ontremd gedrag met vier maten van ernst voor elke categorie. Er is geen Nederlandse vertaling beschikbaar waardoor de schaal in de praktijk moeilijk inzetbaar is. Vervolgens kunnen in overleg met de verzorging maatregelen worden getroffen in structurering van de omgeving en de benadering (Matson, 1986). De SASBA geeft ook handvatten daarvoor.

De werkgroep ondersteunt onderstaande werkwijze zoals gehanteerd door de werkgroep revalidatiepsychologie van de Nederlandse wetenschappelijke Vereniging voor Seksuologie (NVVS).

Maak een analyse op drie niveaus:

- inventariseer de mate van ontregeling op het niveau van de patiënt:

Seksuele anamnese: Hoe geeft hij/zij zijn seksuele identiteit en behoeften vorm? In soloseks en/of partnerseks? Wat doet hij/zij precies? Hoe was dit vóór het NAH? Hoe is dit gedrag medisch te begrijpen?

- inventariseer de mate van ontregeling op het niveau van de intieme relaties van patiënt:

(Hetero)anamnestisch: is er (nog) partnerseks? hoe wordt deze vormgegeven en beleefd? Hoe was dit voor het NAH? Wat is de lijdensdruk van de partner?

- inventariseer de mate van ontregeling op het niveau van de professionele zorg & mantelzorg:

Objectiveer het seksueel getinte gedrag van patiënt, Wat is de impact van dit gedrag op de zorgverlener(s)? Wat de impact op medepatiënten/- bewoners? Hoe wordt dit binnen het team bespreekbaar gemaakt? Wat is het beleid?

Op basis van de informatie op alle drie de niveaus dient een hypothese gemaakt, die het onaangepaste gedrag het best kan verklaren. Waarbij er ook een uitspraak gedaan moet worden of het tevens gaat om seksueel ontremd gedrag in engere zin. Door een gradering aan te brengen in de mate van ontregeling kan een keuze gemaakt worden welke interventies en in welke volgorde geschikt zouden kunnen zijn.

Geschikte interventies kunnen zijn: psycho-educatie, gedragstherapeutische maatregelen, seksuologische begeleiding van de partnerrelatie, farmacotherapie, begrenzend (in plaats van repressieve) afspraken binnen het begeleidende team tot bevorderen van beleid en scholing op het gebied van seksuele gezondheidszorg en hersenletsel. Maak daarbij vooral gebruik van alle effectieve gedragsregulerende interventies die reeds ingezet worden bij de specifieke cognitieve problemen van de patiënt (zoals impulscontrole, emotieregulatie, geheugenstoornissen, verminderde leerbaarheid).

Vuistregel: Pas de minst beperkende maatregelen toe die nodig zijn om patiënten met een verminderde impulscontrole en geestelijke gesteldheid te weerhouden van ongepast seksueel gedrag (Hillman, 2000).

Wanneer er een ernstige mate van ontregeling gesignaleerd wordt op één of meerdere niveaus is hulp en/of begeleiding door een seksuoloog, bij voorkeur ervaring met hersenletsel, aan te bevelen.

De werkgroep is van mening dat qua medicatie de minst ingrijpende maatregel een middel is als paroxetine of duloxetine, off-label gebruikmakend van de bijwerking van het middel op de seksualiteit, namelijk minder verlangen, opwinding, erectie en klaarkomen. Cyproteronacetaat (androcur) is zeer ingrijpend en heeft op de lange duur ernstige bijwerkingen (onder andere osteoporose). Daarom wordt dit laatste door de werkgroep niet aanbevolen.

Onderhouding

Management

Achtergrond

Een mogelijk gevolg van niet aangeboren hersenletsel is seksueel onaangepast gedrag. Dit is een relatief onderbelicht probleem welke een grote impact kan hebben op patiënten, partners, professionals en mantelzorgers en zeer hardnekkig en moeilijk te behandelen kan zijn (Alagiakrishnan, 2005; Simpson, 2005). Simpson (2005) rapporteerde in een retrospectieve studie een prevalentie van 6,5% seksueel onaangepast gedrag in patiënten met verworven hersenletsel. Bezeau (2004) beschreef dat 70% van de professionals werkend met patiënten met traumatisch hersenletsel seksuele aanraking als vaak voorkomend probleem aangaven en 20% van hen aangaven dat seksueel geweld vaak gebruikt werd door hun patiënten.

Prevalentiecijfers verschillen substantieel vanwege verscheidenheid in populaties en gebrek aan een gedeelde definitie van onaangepast gedrag.

In deze richtlijn gebruiken wij de definitie zoals voorgesteld door Johnson (2006) welke gebaseerd is op een uitgebreid literatuur review. Hierin wordt seksueel onaangepast gedrag beschreven als: een verbale of fysieke daad van een expliciete, of als zodanig ervaren, seksuele aard, welke onacceptabel is in de sociale context waarbinnen het plaatsvindt. Deze definitie bestrijkt het continuüm tussen het onaangepaste gedrag en de seksuele ontremming in engere zin.

Prevalentie cijfers van mensen met een niet aangeboren hersenletsel en seksueel onaangepast gedrag in Nederland zijn niet bekend. Op dit moment ontbreekt een richtlijn gericht op seksueel onaangepast gedrag bij mensen met een NAH, die gebaseerd is op effectieve interventies.

Verscheidene vormen van gedragsbehandeling zijn gesuggereerd voor management van onaangepast seksueel gedrag. Bezeau (2004) biedt een overzicht van de gedragsbenadering gebaseerd op casestudies en expert opinion.

Enkele studies (Britton, 2006; Emory, 1995) rapporteren positieve effecten farmacologische behandeling (i.e. medroxyprogesteronacetaat). In de studies overheerst de mening dat eerst een gedragsmatige benadering geprobeerd moet worden alvorens medicatie voorgeschreven wordt. Deze mening is echter niet gebaseerd op experimentele vergelijkingsstudies.

Zoeken en selecteren

Wat zijn de (on)gunstige effecten van (niet)-medicamenteuze interventies ter behandeling van seksueel ontremd gedrag bij mensen met NAH?

P patiënten met ontremd seksueel gedrag;

I alle mogelijke interventies;

C standaard zorg, geen behandeling;

O vermindering van symptomen, verbetering in kwaliteit van leven en bijwerkingen.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) is op 8 december 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en (gerandomiseerde) trials over het beleid rondom onttremd seksueel gedrag bij mensen met niet-aangeboren hersenletsel. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 528 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een helder synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zes studies (vier reviews, en twee observationele studies) voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 06-10-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Alagiakrishnan K, Lim D, Brahim A, et al. Sexually inappropriate behaviour in demented elderly people. *Postgrad Med J.* 2005;81:4636.

Bezeau SC, Bogod NM, Mateer CA. Sexually intrusive behaviour following brain injury: approaches to assessment and rehabilitation. *Brain Inj.* 2004;18:299313.

Britton KR. Medroxyprogesterone in the treatment of aggressive hypersexual behaviour in traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1998;12:7037.

Emory LE, Cole CM, Meyer WJ. Use of Depo-Provera to control sexual aggression in persons with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 1995;10:4758.

Hillman JL. *Clinical perspectives on elderly sexuality.* Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. 2000.

Johnson C, Knight C, Alderman N. Challenges associated with the definition and assessment of inappropriate sexual behaviour amongst individuals with an acquired neurological impairment. *Brain Inj.* 2006;20(7): 68793.

Knight C, Alderman N, Johnson C, et al. The St Andrews Sexual Behaviour Assessment (SASBA): Development of a standardised recording instrument for the measurement and assessment of challenging sexual behaviour in people with progressive and acquired neurological impairment. *Neuropsychol Rehabil.* 2008;18(2):129-59.

Matson JL, Taras ME. A 20 year review of punishment and alternative methods to treat problem behaviors in developmentally delayed persons. *Res Develop Disabil.* 1986;10:85104.

Nederlandse Vereniging voor Seksuologie. Online geraadpleegd op 01-08-2016 via www.nvvs.info. 2016.

Simpson GK, Blaszczyński A, Hodgkinson A. Sex offending as a psychosocial sequela of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 1999;14:56780.

Turner D, Schöttle D, Krueger R, Briken P. Sexual behavior and its correlates after traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28(2):180-7. doi: 10.1097/YCO.000000000000144. Review. PubMed PMID: 25602251.