

GGZet

Wetenschappelijk

2015 • Jaargang 19 • nummer 1

Column 'Onderkanten'

Swanny Kremer

Like! Door middel van Social Media contacten uitbreiden en onderhouden als TBS'er. Is dit wenselijk?

Odette Bruins en Swanny Kremer

Lurasidon een nieuwe optie bij de behandeling van psychosen en bipolaire depressie

Rikus Knegering, Kor Spoelstra, Cees Baas en Frank van Es

Zijn mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis verantwoordelijk voor hun daden?

Esther Lammers

Antidepressiva: effecten op de slaap

Marieke Lancel en Julie Karsten

The Psychosis Recent Onset Groningen Survey (PROGR-S): defining dimensions and improving outcomes in early psychosis

Edith J. Liemburg, Stynke Castelein, Frank van Es, Anne Neeltje Scholte-Stalenhoef, Gerard van de Willige, Henderikus Smid, Ellen Visser, Henderikus Knegering, Richard Bruggeman

Risicocommunicatie over ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen: Een focus op Direct Healthcare Professional Communications

Sigrid Piening, Floor M. Haaijer-Ruskamp, Sabine M.J.M. Straus, Pieter A. de Graeff, Peter G.M. Mol

De actualiteit van waanzin

Een Foucaultiaans perspectief op de DSM-5

Harmke Visser

Colofon

Redactie

Stynke Castelein

Jos de Keijser

Rikus Knegtering (hoofdredacteur)

Swanny Kremer

Marike Lancel

Secretariaat

Anneke Scholtens

Postbus 128

9470 AC Zuidlaren

ggzetwetenschappelijk@lentis.nl

Lay-out: Arjan Koster/Klaas van Slooten

Productie: Canon Business Services | Locatie Lentis, Zuidlaren

Richtlijnen voor het inzenden van kopij staan achterin het tijdschrift.

Oplage: 850 exemplaren

ISSN 1389-1715

Inhoud

Column 'Onderkanten'

Swanny Kremer

Like! Door middel van Social Media contacten uitbreiden en onderhouden als TBS'er. Is dit wenselijk?

Odette Bruins en Swanny Kremer

Lurasidon een nieuwe optie bij de behandeling van psychosen en bipolaire depressie

Rikus Knegtering, Kor Spoelstra, Cees Baas en Frank van Es

Zijn mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis verantwoordelijk voor hun daden?

Esther Lammers

Antidepressiva: effecten op de slaap

Marieke Lancel en Julie Karsten

The Psychosis Recent Onset GRoningen Survey (PROGR-S): defining dimensions and improving outcomes in early psychosis

Edith J. Liemburg, Srynke Castelein, Frank van Es, Anne Neeltje Scholte-Stalenhoef, Gerard van de Willige, Henderikus Smid, Ellen Visser, Henderikus Knegtering, Richard Bruggeman

Risicocommunicatie over ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen: Een focus op Direct Healthcare Professional Communications

Sigrid Piening, Floor M. Haaijer-Ruskamp, Sabine M.J.M. Straus, Pieter A. de Graeff, Peter G.M. Mol

De actualiteit van waanzin Een Foucaultiaans perspectief op de DSM-5

Harmke Visser

Column

'Onderkanten'

Swanny Kremer

Station Beilen. 6.45 uur.

Twee jonge mensen stappen in. Ze zetten hun gesprek voort en nog wat doezelig luister ik mee.

'Moet jij ook onderkanten doen?' Mijn aandacht is gevangen. Ze lopen alle twee stage in de bejaardenzorg. Het meisje 'moet onderkanten doen', en de jongen 'gelukkig niet'. Het meisje vindt dat niet eerlijk: waarom zij wel en hij niet? De jongen vindt ook dat ze moet weigeren. Het meisje vertelt dat ze ook heus niet alles doet. Laats had een oude demente vrouw erg gestonken. Toen ze haar onderkant moest doen bleek de onderbroek van deze dame vol poep te zitten. Het meisje zei letterlijk: 'Daar begin ik niet aan. Ik heb de broek gewoon weer omhoog getrokken'.

Onderhand is het ongeveer 6.50 uur en ik kom mijzelf tegen. Ben ik getuige van een griezelig gesprek? Moet ik ingrijpen? En zo ja, hoe? Moet ik zeggen dat ze zo niet behoren te spreken over, laat staan zo om behoren te gaan, met onze kwetsbare medemensen? Dat je met zo'n houding niet in de zorg thuishoort? Om 7.03 stappen ze uit, op weg naar hun stage, en ik heb niets gezegd.

's Avonds eet ik bij een vriendin: 'Je had moeten zeggen "Wat nu als het jouw oma was die daar lag?" 'Wat zou jij ervan vinden als iemand jouw oma de poepbroek weer aantrok?' Die vriendin denkt (en uit zich) snel. Ik raak er steeds meer van overtuigd dat ik iets had moeten doen en baal van mijzelf. Mijn gedachten malen door en wat onzeker keer ik richting huis.

Wat mag ik verwachten van zorgverleners? Misschien is mijn gedachtenframe wel niet goed en moet ik reframen? Als ik dat doe kom ik op een andere duiding. Deze twee jonge mensen waren in gesprek over de zorg die zij leveren, en exploreren en onderzoeken hoort bij het proces van professionalisering. En werken in de zorg vraagt telkens die momenten van bezinning, reflectie, en geploeter hoort daarbij. Sterker nog, ploeteren is belangrijk voor het proces. Ik probeer bijvoorbeeld de omgang met elkaar op mijn werk steeds dialogischer te maken, en ja, ik was getuige van een dialoog tussen deze jonge zorgverleners. Was het gesprekje in de trein een morele vraag die zich van binnenuit bij de toekomstige zorgprofessional aandiende? Ploeterde zij met de vragen: 'Waar sta ik voor? Wat beweegt mij?' En meer toegepast: 'Had ik die oude dame wel weer in haar poepbroek behoren te hijsen?'

Dat ze deze dame niet in haar poepbroek had mogen laten zitten staat voor mij als een paal boven water. Maar wat had ik moeten doen? Ook na mijn eigen nadenkgeploeter is het moeilijk om te zeggen wat 'het goede' is. Er mist veel informatie, er

zijn geen keuzecriteria en er zijn normatieve vragen in het spel. Ik had deze mensen een spiegel voor kunnen houden: 'Zo kan het niet!' Ik denk dan wel het goede te doen maar bereik ik ze daar wel mee? En doe ik wel 'het goede'? Ze zijn zich aan het ontwikkelen en hun exploratieruimte wil ik niet indammen.

In de trein was ik in vertwijfeling en dat ben ik nu nog. Maar één ding weet ik zeker: ik ben er zeker van dat onzekerheid ons verder kan brengen omdat het ons 'dwingt' tot bezinning.

Artikel

Like! Door middel van Social Media contacten uitbreiden en onderhouden als TBS'er. Is dit wenselijk?

Een kwalitatief onderzoek naar de wenselijkheid om patiënten van FPC Dr. S. van Mesdag in de uitstroomfase van hun behandeling sociale relaties via social media te laten onderhouden

Odette Bruins en Swanny Kremer

Samenvatting

Doel: Inzicht krijgen in de behoefte van de patiënt en zijn netwerkleden om relaties via social media te onderhouden. Het onderzoeken van wenselijkheid, perspectief en mogelijkheden volgens patiënten, netwerkleden en medewerkers in de uitstroomfase van de behandeling in het FPC Dr. S. van Mesdag.

Methode: Een kwalitatief onderzoeksdesign volgens de fenomenologische methode. Gegevens zijn verzameld via semi-gestructureerde interviews. Er zijn zes interviews onder patiënten, zes interviews onder medewerkers en twee onder netwerkleden gehouden.

Resultaten: De patiënten-respondentengroep ervaart een behoefte aan het eerder leren gebruiken van social media. Zij zien meerwaarde in het gebruik, omdat dit hen een betere aansluiting geeft met de maatschappij. De geïnterviewde netwerkleden vinden het prettig om op een laagdrempelige manier contact te kunnen houden. Vanuit de medewerkers wordt benoemd dat men meerwaarde ziet om samen met de patiënt het traject en de werkwijze van het gebruik van social media te exploreren, zodat een betere aansluiting ontstaat tussen de patiënt en de maatschappij.

Daarnaast kan op deze manier vooraf de betrouwbaarheid van de patiënt op social media getoetst kan worden.

Conclusie: De drie respondenten-groepen zien allen meerwaarde in het gebruik van social media in de uitstroomfase van de behandeling opdat patiënten beter kunnen integreren in de maatschappij en netwerken onderhouden en/of uitbreiden.

Inleiding

In de samenleving is zo goed als geen tolerantie voor fouten in de behandeling van patiënten met een Ter Beschikking Stelling (TBS) maatregel. Het doel van TBS is, indien mogelijk, een veilige terugkeer naar de samenleving bewerkstelligen. Daarom wordt er door middel van risicotaxatie-instrumenten, dit zijn wetenschappelijk onderbouwde vragenlijsten, in ieder geval jaarlijks een inschatting gemaakt van het

behandeleffect. Tijdens deze behandel-evaluatie wordt een inschatting gemaakt van de kans dat een patiënt weer een ernstig delict zal plegen. De invloed die een sociaal netwerk op een patiënt kan hebben werd hier nog nauwelijks in meegenomen (Kremer, Pomp, 2012). Binnen het Forensisch Psychiatrisch Centrum (FPC) Dr. S. van Mesdag is er daarom de Forensische Sociale Netwerk Analyse (FSNA) ontwikkeld (Pomp, Spreen, Bogaerts, & Völker, 2010). Dit netwerkinstrument helpt op een gestructureerde wijze in kaart te brengen over welk persoonlijk sociaal netwerk de TBS-patiënt beschikt. Bij een Sociale Netwerk Analyse wordt ervan uitgegaan dat een persoon, afhankelijk van de situatie of context, in zijn keuzes en/of gedrag wordt beïnvloed door zijn interacties met anderen. Andersom geldt dit ook; de anderen worden beïnvloed door de keuzes en/of het gedrag van de persoon (Wasserman en Faust, 1994). Mensen zijn voortdurend in interactie met hun omgeving: *“Changing a persons setting or social context influences the risk of recidivism”* (Monahan, 1981). In het FPC Dr. S. van Mesdag wordt inmiddels via de FSNA veel aandacht besteed aan het netwerk van de patiënt. Er is echter weinig bekend over hoe om te gaan met de netwerken die patiënten via internet opbouwen. Sinds medio 2014 bestaat de mogelijkheid voor patiënten om drie dagen per week in het FPC een half uur gebruik te maken van een computer bij de dagbesteding. Dit moet door de behandelaar geïndiceerd zijn en er mag uit het oogpunt van risicomanagement geen gebruik gemaakt worden van persoonlijke sites als Facebook, Twitter of e-mail accounts. Het is voor patiënten in de uitstroomfase van de behandeling, als zij beschikken over een verlofmachtiging, verplicht om een mobiele telefoon aan te schaffen, zodat zij voor de kliniek bereikbaar zijn als zij op verlof gaan. Men weet dat patiënten (in de uitstroomfase van de behandeling) gebruikmaken van Facebook, e-mail en WhatsApp via hun smartphone, of internetten in een internetcafé. Als zij verlof hebben kan er in elke openbare ruimte toegang verkregen worden tot internet via een wifi netwerk. Dit kan risico's met zich meebrengen, denk aan delictgerelateerd gedrag zoals het opzoeken van slachtoffers via bijvoorbeeld Facebook en het delen van delictgerelateerd gedachtegoed met gelijkgestemden op internet. Het biedt ook kansen, zoals contacten met familieleden en vrienden die verder weg wonen door middel van Facebook, Twitter of e-mailen. Integratie in de maatschappij vraagt aansluiting, maar hoort daar in deze digitale wereld ook het omgaan met social media bij? Veel communicatie verloopt tegenwoordig via sociale netwerken en via e-mail. Dit onderzoek richt zich op de wenselijkheid van het gebruik van social media door forensisch psychiatrische patiënten in de uitstroomfase van de behandeling en de betekenis van deze netwerken voor hen. Daarom is het van belang het begrip 'social media' te definiëren.

Kaplan en Haenlein (2010) definiëren sociale media als *'een groep internetapplicaties die gebruikmaken van de ideologie en de technologie van Web 2.0 en de creatieve uitwisseling van User Generated Content. Onder de noemer sociale media worden onder andere weblogs, fora, sociale netwerken als Facebook, LinkedIn, YouTube, Twitter en Google+ geschaard.'*

Dit onderzoek richt zich op sociale media zoals nu het meest gebruikt wordt in Nederland. Hieronder vallen: Facebook, YouTube, Twitter en LinkedIn (Oosterveer, 2013). Daarnaast wordt ook communicatie via e-mail betrokken.

Er is in Medline, PsycINFO, Pubmed en Nursing gezocht naar sociale netwerken en

internet in de forensische psychiatrie, echter is er geen literatuur gevonden. Wel is literatuur over de betekenis van sociale netwerken voor forensische patiënten gevonden zoals beschreven door Pomp, Spreen, Bogaerts & Völker, 2010. Dit onderzoek heeft als doel inzicht krijgen in de behoefte en wenselijkheid van het gebruik van sociale netwerken via internet bij de patiënt, zijn netwerkleden en behandelaren in de uitstroomfase van de behandeling in FPC Dr. S. Van Mesdag. De vraagstelling luidt; *‘Is het wenselijk om patiënten van FPC Dr. S van Mesdag in de uitstroomfase hun sociale relaties ook via social media te laten onderhouden en/of met behulp van social media hun sociale netwerk uit te breiden?’*

Vanuit patiëntenperspectief en netwerkperspectief is onderzocht of er een behoefte bestaat en of zij meerwaarde zien ten opzichte van briefcontact, langskomen of bellen. Er is onderzocht of social media vanuit het forensisch hulpverleningsperspectief van meerwaarde kan zijn en of dit als wenselijk wordt ervaren.

Methodie

Design

Het onderzoek is kwalitatief en fenomenologisch van opzet, beleving en ervaring staan centraal. Er is gekeken naar de betekenis die mensen aan hun sociale werkelijkheid en aan hun leefwereld toekennen (De Jong, Vandenbroele, Glorieux, De Maesschalck, Visser, 2000). Dit onderzoek wil een vraag beantwoorden met betrekking tot de wenselijkheid van het gebruik van social media in een TBS setting om sociale relaties te kunnen onderhouden. Het doel is om gegevens te interpreteren vanuit het gezichtsveld van de betrokkenen. Het gaat er niet om of dat gezichtspunt ‘objectief’ gezien ook juist is maar het gaat om de beleving. De nadruk ligt op de beleving en wenselijkheid van het gebruik van social media in FPC Dr. S. van Mesdag. In het algemeen wordt saturatie bereikt bij tien respondenten (Polit & Beck, 2012). Het onderzoek bestaat uit drie respondentcategorieën, met een totaal van veertien respondenten.

Populatie

Het totaal aantal respondenten in dit onderzoek is veertien. In totaal zijn zes patiënten uit de uitstroomfase van de behandeling geïncludeerd. Daarnaast zes medewerkers van het FPC (twee behandelcoördinatoren, twee maatschappelijk werkers en twee sociotherapeuten). Tevens zijn er twee netwerkleden geïncludeerd. De participanten zijn at random geselecteerd. Voor de patiënten-respondentengroep gelden als inclusiecriteria: een psychiatrische stoornis volgens de DSM-IV (American Psychiatric Association, 2007), een juridische maatregel, verblijf in de uitstroomfase van FPC Dr. S. van Mesdag, een verlofmachtiging en mannelijk geslacht. Als exclusiecriteria gelden de aanwezigheid van een directe crisis en een behandelrelatie met de onderzoeker.

Voor de medewerkers geldt als inclusiecriteria dat zij werkzaam zijn in de uitstroomfase van het FPC. Er is geen exclusiecriteria.

Netwerkleden-respondenten zijn gelieerd aan de patiënten-respondentengroep en zijn geïncludeerd na toestemming van de patiënt.

Dataverzameling

Er is gebruik gemaakt van semi-gestructureerde interviews met tien vastgestelde topics. Door de semi-gestructureerde interviews is een zekere ordening in het onderzoek gewaarborgd. Het kan de respondent daarnaast voldoende ruimte bieden om in te gaan op diens gevoelens en ervaringen (Hutchinson, 1993). Door middel van een vooraf opgestelde topiclijst zijn de respondenten geïnterviewd over hun beleving. De topiclijst is tot stand gekomen op basis van literatuuronderzoek en de verhouding tot de onderzoeksvraag. De topiclijst is na een proefinterview geoptimaliseerd. Het interview is met een recorder opgenomen en duurde gemiddeld twintig minuten. Patiënten en netwerkleden kregen dezelfde tien topics voorgelegd. Heeft de respondent toegang tot, en is hij bekend met, social media? Maakt de respondent gebruik van social media? Waarom wel of waarom niet? Ten slotte is gevraagd of de respondent de meerwaarde ziet van social media ten opzichte van bellen/schrijven/bezoek, of hij zijn sociale netwerk verder wil uitbreiden, of hij behoefte heeft aan hulp en of het FPC mogelijkheden moet bieden voor ondersteuning en als laatste, welke vaardigheden hij nodig heeft. Dezelfde vragen werden aan de netwerkleden voorgelegd. De medewerker-respondenten zijn twee topics voorgelegd; of zij meerwaarde zien in het gebruik van social media door patiënten in de uitstroomfase van de behandeling en of zij dit wenselijk vinden.

Er is getracht zo goed mogelijk aan te sluiten bij de beleving van de respondent door open en verdiepende vragen te stellen. Er is een proefinterview afgenomen, waarna een aanpassing is ingevoerd. Het begrip social media is op papier uitgewerkt en toegelicht aan de patiënten voorafgaand aan het interview.

Methodologische kwaliteit

Er is betrouwbaarheid nagestreefd door geen behandelrelatie met de respondenten aan te gaan en te reflecteren met de peer reviewer na ieder interview. Tijdens het onderzoek is er een logboek bijgehouden, waarin het methodologisch en analytisch proces werd bijgehouden. Het logboek kon later gebruikt worden bij de data-analyse. Door middel van peer debriefing met een onderzoeker heeft er een terugblik op onderdelen uit het gehele onderzoeksproces plaatsgevonden. Met haar werden de diepgang van de interviews, de interviewtechniek, de neutrale houding en de voorlopige interpretaties bewaakt. Tijdens het interview heeft de onderzoeker credibility getracht na te streven door member checking (Polit & Beck, 2012). Dit door tijdens en na het interview de bevindingen samen te vatten. Hierdoor is de participant in staat gesteld de terugkoppeling te verifiëren en zo nodig te corrigeren. Elementen uit discussie met de peer reviewer werden getoetst en waar nodig aangepast. De peer reviewer is betrokken bij het proces van data-analyse. Om de transferability of verplaatsbaarheid van de gegevens naar een andere setting te faciliteren is in dit onderzoek gebruik gemaakt van thick description (Polit & Beck, 2012).

Data-analyse

Ieder interview is opgenomen met een recorder. De onderzoeker beluisterde de opname met de peer reviewer. Beiden hebben de teksten uitgeschreven. De teksten zijn aandachtig doorgelezen en belangrijke uitspraken en ervaringen zijn gearceerd. De gearceerde tekst van de peer reviewer en de onderzoeker werden met elkaar vergele-

ken. Alle relevante teksten die nodig waren voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen zijn vervolgens met een label gecodeerd. De resultaten van de interviews zijn door onderzoeker en peer reviewer samen in categorieën ingedeeld, zodat er essentiële topics ontstaan zijn die een belangrijke rol spelen in de ervaring van de respondenten. Gedurende het onderzoek zijn de verkregen data en coderingen met elkaar vergeleken. Hierdoor heeft er toetsing, uitbreiding, verfijning en ontwikkeling van nieuwe concepten plaatsgevonden (Bosch, 1993). Tijdens het analyseren van de verkregen data zijn er memo's gemaakt, waardoor de stappen van waarneming, analyse en ideeën gedurende het hele proces inzichtelijk zijn. Op deze manier kan er reflectie plaatsvinden en is de onderlinge samenhang tussen de thema's steeds helderder geworden.

Ethische verantwoording

De interviews zijn verwerkt en gelabeld in een geanoniseerd gegevensbestand. Er is goedkeuring voor dit onderzoek verleend bij de afdeling onderzoek van FPC Dr. S. van Mesdag. Tevens is er gebruik gemaakt van een Informed Consent formulier voor zowel patiënten als medewerkers waar informatie over het onderzoek en waarborging van anonimiteit in is vastgelegd. Netwerkleiden zijn mondeling om toestemming gevraagd en telefonisch geïnterviewd.

Resultaten

Aan de hand van onderstaande labels zal beschreven worden hoe de respondentengroepen aankijken tegen de wenselijkheid van het gebruik van social media om hun netwerken in stand te houden en/of te vergroten. De labels zijn ontstaan vanuit de resultaten uit de interviews.

Resocialisatievaardigheden

Als belangrijk thema bij alle drie respondentengroepen komt naar voren dat social media nodig zijn om goed te kunnen resocialiseren. Ze zien, eenmaal buiten de muren van de kliniek, de wereld in een vlot tempo digitaliseren. Naast aansluiting bij de maatschappij, wordt het op de hoogte blijven van wat er speelt in de buitenwereld als een belangrijk thema genoemd.

Patiënt-respondent: 'Zes jaar ben ik binnen. Toen mijn verlof werd opgestart was het even schrikken, alles gaat tegenwoordig via internet. Ik snapte er eerst niets van, je vervreemdt toch als de veranderingen buiten zo snel gaan.'

Een veelgenoemde opmerking, zowel door patiënt-respondenten als door medewerker-respondenten is dat het niet meer tegen te houden is en dat het noodzakelijk is voor een goede resocialisatie, omdat zij op deze manier een betere aansluiting houden met hun vrienden en familie. Daarnaast wordt door patiënt-respondenten aangegeven dat ze via social media in contact komen met mensen van buiten de kliniek en op deze manier aansluiting bij een sportclub in de buurt kunnen vinden.

'Ik zit tegenwoordig bij de klimvereniging¹ hier in de stad. Ik heb via Facebook mensen ontmoet die hier actief in waren en heb gevraagd of ik een keer mee mocht doen. Dat mocht.'

Contacten onderhouden

Een thema onder alle drie respondentengroepen is dat het contact met familie en vrienden makkelijker onderhouden kan worden. Het wordt als waardevol ervaren om wederzijds op de hoogte van elkaar te kunnen zijn. De afstand tussen hen en netwerkleiden wordt als kleiner ervaren.

Eén van de respondenten heeft een zus in Canada² wonen. Door deze respondent wordt het contact met zus als zeer waardevol ervaren. Dit contact kon minder makkelijk tot stand komen en onderhouden worden als er geen internet zou zijn. De respondent onderhoudt contact via Facebook. Vanuit het behandelteam wordt de invloed van zus als positief gezien. Frequent bellen naar Canada is te duur voor de respondent.

Patiënt-respondent: 'Met mijn zus in Canada is het contact hersteld sinds ik op Facebook zit. We maken afspraken om te chatten, ze heeft een goede invloed op me. Ook vind ik het prettig om te chatten dan om te bellen, minder direct.'

Het is laagdrempeliger en de communicatie is helder. Doordat er niet gelijk een antwoord verwacht wordt, kunnen de respondenten de communicatie zo kort of lang maken als zij zelf willen. Ze bepalen zelf wanneer ze antwoorden en ze hebben de tijd om over een antwoord na te kunnen denken.

Betrouwbaarheid

Door alle medewerker-respondenten wordt benoemd dat iemand door het gebruik van social media getoetst kan worden op zijn betrouwbaarheid. Als optie wordt door een medewerker-respondent benoemd dat men contacten die via social media verlopen eerst kan laten screenen door maatschappelijk werk. Drie patiënt-respondenten geven ook aan dat zij vinden dat ze op deze manier getoetst kunnen worden in hun betrouwbaarheid. Zij noemen dat deze betrouwbaarheid in de uitstroomfase van hen verwacht mag worden. Ze hebben er geen problemen mee als er af en toe met hen wordt meegekeken op hun social media accounts.

Er wordt door een patiënt-respondent genoemd dat het individueel bekeken moet worden. Is iemand er aan toe, dan krijgt hij online vrijheden, waarbij er afspraken gemaakt worden over het gedrag online.

Medewerker-respondent: 'De hedendaagse maatschappij kan niet zonder social media en door het te verbieden dragen we er zorg voor dat patiënten steeds verder van de maatschappij worden vervreemd. Daarbij, buiten kan je op elke hoek met je mobieltje online tegenwoordig. Zaken die niet gewenst zijn, dienen bespreekbaar gemaakt te worden met de patiënt. Je kunt bijvoorbeeld in overleg met de patiënt met hem meekijken op

1 Vanwege de privacy is er een fictieve sportclub genoemd

2 In verbande met de privacy is er een ander land genoemd.

zijn netwerksite. Vragen naar hoe de contacten verlopen, waar hij vrienden van kent, dit geeft een boel informatie die weer gebruikt kan worden in de behandeling.'

Er ontstaat bijvoorbeeld gespreksstof als de patiënt grote netwerken via social media ontwikkelt en daar geen tot weinig inzicht in wil geven. In de uitstroombfase van de behandeling moet verder blijken of de patiënt voldoende behandeld is om die betrouwbaarheid te kunnen tonen, omdat betrouwbaarheid noodzakelijk is voor het werken aan een toekomst buiten de muren van het FPC.

Behandelinvloed

Wat men ook als een belangrijk thema noemt: de urgentie om op tijd (voordat de patiënt een verlofmachtiging heeft en zich, al dan niet begeleid, buiten de muren van de kliniek mag begeven) educatie te geven over het gebruik van social media. Vijf respondenten uit de patiënt-respondentengroep geven aan niet goed op de hoogte te zijn van bijvoorbeeld privacy op websites. Sommige profielen op Facebook zijn open en voor iedereen te bekijken.

Patiënt-respondent: 'Mijn profiel afgeschermd? Hoe moet dat dan? Nee, daar houd ik me niet mee bezig. Na zoveel jaar binnen heb ik daar ook niet echt kaas van gegeten. Ik vind dat ze je er eerder aan moeten laten wennen, zorg voor een cursus ofzo'.

Educatie over hoe social media gebruikt wordt en wat online wel en niet verstandig is, wordt door patiënten en medewerkers als wenselijk ervaren. Het gebruik van social media in de behandelfase levert informatie op. Hoe gaat iemand om met online vrijheden? Wat voor social media sites worden bezocht? Wie zijn de vrienden in een netwerk? In hoeverre is er trek naar het oude milieu? Dit zijn thema's om in de behandeling mee te nemen.

Tabel 1

Bevorderende en belemmerende factoren in het gebruik van social media volgens patiënten, netwerkleden en medewerkers van de TBS-kliniek.

Social media gebruik volgens:	Bevorderend	Belemmerend
Patiënten (N=6)	Makkelijker contact houden met netwerk. Nieuwe mensen leren kennen. Weten wat er in de buurt te doen is: aansluiting vinden bij mensen in de buurt. Jezelf bewijzen. Voor veel contacten (bijvoorbeeld clubs) is een e-mailadres nodig. Het is de toekomst.	Contact met oude (criminele) netwerk is makkelijk weer op te pakken. Verantwoording over het netwerk naar de kliniek toe (wie zijn mijn vrienden?). Kan verarmend werken, contacten via social media weerspiegelen niet altijd fysiek contact.

Social media gebruik volgens:	Bevorderend	Belemmerend
Netwerkleiden (N=2)	Handig bij ver weg wonen. Voortgang behandeling. Hoe gaat het met familiedid.	Niet genoemd.
Medewerkers TBS (N=6)	Inzicht krijgen in gedragingen rondom vrienden via social media. Nieuwe contacten opdoen en aansluiting vinden bij de omgeving. Contacten makkelijker onderhouden. Af en toe meekijken wat voor contact men onderhoudt met het netwerk. Het is voor patiënten die sociaal minder vaardig zijn een minder hoge drempel om contact te leggen. Behandelinhoudelijk interessant. Het is de toekomst.	Controle op netwerk is lastig. De buitenwereld oordeelt als het niet goed gaat. Zelf niet genoeg verstand van hebben. Voorzichtigheid geboden vanwege onzichtbaarheid. Contacten zijn niet altijd gescreend.

Discussie

Voor zover bekend wordt in dit artikel voor het eerst onderzoek gedaan naar de wenselijkheid van het gebruik van social media en het opbouwen van een netwerk via dit kanaal in een TBS-setting. Het onderzoek ging nadrukkelijk niet over het algemeen gebruik van internet. Het onderzoek kent een aantal beperkingen. Als eerste betreft het een kleine onderzoekspopulatie uit een zelfde setting, waardoor de externe validiteit beperkt is. Het onderzoek vond plaats onder respondenten die openstonden om geïnterviewd te worden. In het algemeen wordt saturatie bereikt bij tien respondenten (Polit & Beck, 2012). In dit onderzoek zijn drie groepen onder te verdelen, waarvan de patiëntengroep uit zes respondenten bestaat. De antwoorden waren na zes interviews zo homogeen dat mag worden aangenomen dat saturatie bereikt is.

Er is door de onderzoeker geen onderscheid gemaakt in de psychiatrische stoornis. Dit is wel overwogen, echter doordat het onderzoek een kleine steekproef betreft is er voor gekozen om dit niet te doen. In dit onderzoek zijn at random vier respondenten uit het zorgprogramma persoonlijkheidsstoornissen geïnterviewd en twee uit het zorgprogramma psychotische kwetsbaarheid.

Alle interviews zijn door dezelfde persoon uitgevoerd. Doordat het gebruik van de term social media via internet en het gebruik van internet voor andere zaken (bijvoorbeeld internetbankieren) nog wel eens door elkaar dreigden te lopen tijdens de interviews was het voor de onderzoeker van belang om deze zaken goed te scheiden. Dit is voor een gedeelte gelukt, echter zijn de respondenten ook ingegaan op de andere opties bij het gebruik van internet.

Er is tijdens het onderzoek voortdurend gereflecteerd op het hanteren van een neutrale houding door peer reviewing. Dit kwam ten goede aan de resultaten en de conclusies. Wat mogelijk invloed had op het uitvoeren en de interpretatie van de interviews was dat de onderzoeker lerend was.

Om de bevindingen in beter perspectief te plaatsen en de generaliseerbaarheid te vergroten is er aan andere TBS-klinieken³ gevraagd hoe het beleid omtrent het op-

³ Er is vanuit acht klinieken een antwoord ontvangen

bouwen van een sociaal netwerk via social media daar gehanteerd wordt. Bij deze klinieken is er geen beleid over het onderhouden en/of uitbreiden van een netwerk via social media. Men ziet wel de noodzaak van social media beleid voor patiënten, maar dit is ten tijde van het onderzoek nog niet geconcretiseerd.

We leven in een snelle wereld, waarbij de (digitale) veranderingen elkaar in een rap tempo opvolgen. Een TBS-kliniek loopt daar bewust en structureel een paar passen op achter. Een primaire taak is namelijk het bieden van veiligheid, zowel voor de patiënt als voor de maatschappij. Met het oog op veiligheid is het van belang dat een kliniek zich langzamer aanpast, zodat men een idee heeft van zowel positieve als negatieve effecten van nieuwe ontwikkelingen. De onderzoeker is zich bewust van de kans dat dit onderzoek over 10 jaar of al eerder achterhaald zal zijn.

Conclusie

In dit onderzoek is nagegaan in hoeverre de patiënt, zijn netwerkleden en de medewerkers in het FPC Dr. S. van Mesdag het als wenselijk zien om een sociaal netwerk op te bouwen en/of te onderhouden via social media. Uit de resultaten blijkt bij alle drie groepen een behoefte tot het gebruiken van social media. Vanuit de patiënten-respondenten wordt een behoefte ervaren eerder te leren omgaan met het gebruik van social media. Patiënt- en netwerkrespondenten ervaren een behoefte om contacten te onderhouden via social media. Vanuit de medewerkers wordt benoemd dat men een meerwaarde ziet om samen met de patiënt het traject en de werkwijze van het gebruik van social media te exploreren, zodat een betere aansluiting ontstaat tussen de patiënt en zijn socialenetworkleden en daarnaast ook meer zicht is op de betrouwbaarheid van de patiënt. Wel geven de medewerker-respondenten de kanttekening dat een kliniek wel de verantwoordelijkheid over een patiënt draagt. Omdat de ontwikkelingen zo snel gaan en niet iedere medewerker in deze digitale wereld even goed thuis is, is het zinvol om deze ontwikkelingen goed te volgen bij een eventuele implementatie. Ook geven zij aan dat er qua doelgroep een verschil in aanpak kan zitten. Verder onderzoek naar het gebruik van internet in het algemeen zou meer duidelijkheid kunnen geven over de mogelijkheden die het biedt voor patiënten, maar zeker ook voor de behandeling van deze patiënten in de uitstroomfase. Ook verdient het aanbeveling te onderzoeken hoe de implementatie van deze uitkomsten naar de praktijk vertaald kunnen worden. Ten slotte: *'The power of social media is it forces necessary change'* Erik Qualman.

Literatuur

- American Psychiatric Association (2007). *Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM IV-TR(3e dr.)*. (Nederlandse vertaling Harcourt Assessment BV) Amsterdam: Harcourt Book Publishers.
- Bosch C.F.M. (1993). De Grounded Theory benadering in een onderzoek op psychogeriatrische verpleegafdelingen. In: Francke A.L. red. (1993). *Kwalitatief onderzoek in de verpleegkunde*. Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers.

- Horst van der, R., Snijders, T., Völker, B., & Spreen, M. (2010). Social interaction related to the functioning of forensic psychiatric inpatients. *Journal of Forensic Psychology Practice* 2010, 10:339-359.
- Hutchinson, S.A. (1993). Grounded theory: The method. In: P.L. Munhall & C.O. Boyd (Eds.), *Nursing research: A qualitative perspective* (pp. 180-212). New York: National League for Nursing.
- Jong, A. de, Vandenbroele, H., Glorieux, M., De Maesschalck, L., Visser, M. (2000). *Inleiding wetenschappelijk onderzoek voor het gezondheidszorg*. Maarssen: ElsevierGezondheidszorg.
- Kaplan Andreas, M., Haenlein, M. (2010). Users of the world, unite! The challenges and opportunities of social media, *Business Horizons*, 53(1), p. 59-68, p. 61.
- Kaplan Andreas, M., Haenlein, M. (2010) Uitdagingen en kansen rond social media, *Management Executive*, 8(3), 18-19.
- Koning, L. (2013). *Actor-Network-Theory en de wenselijkheid van het gebruik van sociale media door tbs-patiënten*; essay voor Wijsbegeerte, nog niet gepubliceerd.
- Monahan, J. (1981). *Predicting violent behavior: An assessment of clinical techniques*. Beverly Hills, CA: Sage.
- Oei, T. I., Groenhuijsen, M. S. (2012). Progress in forensic psychiatry: about boundaries. In: Kremer, S., Pomp, L. *Do we (have to) care, or just say 'beware'?* (pp. 487-505). Deventer: Wolters Kluwer.
- Oosterveer, D. (2013). *Social media in Nederland 2013*. Geraadpleegd op 2 mei 2013, <http://www.marketingfacts.nl/berichten/social-media-in-nederland-twitter-en-facebook-het-meest-actief-gebruikt>.
- Polit, D.F., & Beck, C.T. (2012). *Nursing research*, Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Pomp, L., Spreen, M., Bogaerts, S., & Völker, B. (2010). The role of personal social networks in risk assessment and management of forensic psychiatric patients. *Journal of Forensic Psychology Practice*, 10:267-284.
- Wasserman, S., & Faust, K. (1994). *Social network analysis, methods and application*. Cambridge, University Press.
- www.vanmesdag.nl, geraadpleegd op 27 maart 2014.
- www.efp.nl, geraadpleegd op 27 maart 2014.

Overzichtsartikel

Lurasidon een nieuwe optie bij de behandeling van psychosen en bipolaire depressie

Rikus Knegtering, Kor Spoelstra, Cees Baas en Frank van Es

Inleiding

Verbetering van de farmacotherapeutische behandeling van psychiatrische stoornissen richt zich enerzijds op optimale werkzaamheid en anderzijds op de beperking van bijwerkingen. In dit overzichtsartikel beschrijven wij de farmacologische eigenschappen en de uitkomsten van klinisch onderzoek van het nieuwe, als antipsychoticum geregistreerde, middel lurasidon.

Lurasidon (Latuda®) kwam in 2012 op de markt in de Verenigde Staten en Canada voor de behandeling van schizofrenie. In 2013 werd het in de Verenigde Staten ook geregistreerd voor de behandeling van depressies in het kader van een bipolaire stoornis. In september 2014 kwam lurasidon in Nederland beschikbaar voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen ouder dan 18 jaar. Lurasidon is ontwikkeld door het Japanse bedrijf Dianipoon Sumitomo Pharma en wordt in Nederland op de markt gebracht door Takeda. De farmacologische gegevens en de gegevens uit klinisch onderzoek waarop de EMA (European Medicines Agency) de registratie baseerde zijn online beschikbaar als European Public Assessment Reports. Tenzij anders vermeld, zijn veel van de hierna vermelde farmacologische gegevens terug te vinden bij de European Public Assessment Reports (EPAR) over lurasidon (EPAR 2014)

Farmacologische eigenschappen

Lurasidon antagoniseert postsynaptische serotonine (5HT) en dopamine (D) receptoren. Het past daarmee in het rijtje van tweede generatie ofwel atypische antipsychotica. Deze termen zijn echter omstreden omdat antipsychotica in deze groep onderling sterk van elkaar verschillen. Lurasidon heeft een sterke affiniteit voor de 5HT₇, D₂, 5HT_{2a} en alfa-adrenerge 2a en 2c receptoren. Verder is het middel een sterke partiële 5HT_{1a} agonist. Het 5HT-profiel voorspelt mogelijke antidepressieve en anxiolytische eigenschappen. Vooral het partieel 5HT_{1a} agonisme is interessant, omdat daarmee mogelijk minder seksuele functiestoornissen verwacht mogen worden dan met andere middelen. Het sterke 5HT₇ antagonisme wordt in verband gebracht met verbetering van cognitieve functies in diermodellen (Ishiyama et al 2005, Enomoto 2008). Omdat lurasidon nauwelijks affiniteit voor cholinerge en histaminerge receptoren heeft, is te verwachten dat het in tegenstelling tot bijvoorbeeld clozapine, weinig sedatie of anticholinerge bijwerkingen zal veroorzaken. Hoe het receptorprofiel zich uiteindelijk vertaalt naar klinisch relevante eigenschappen en hoe

lurasidon zich in de praktijk verhoudt tot andere antipsychotica kan natuurlijk alleen uit klinisch onderzoek blijken.

Farmacokinetiek

De T_{max} van 1-3 uur betekent dat de maximale serumspiegel 1-3 uur na inname wordt bereikt.

De halfwaardetijd $T_{1/2el}$ is 20-40 uur. Dit betekent dat de dagdosis in één maal kan worden ingenomen. Opvallend is dat de opname van lurasidon in het lichaam sterk wordt verhoogd door inname tijdens een maaltijd (Preskorn e.a. 2013). Dit effect werd gevonden bij zowel laag- als hoogcalorische maaltijden (350-1000 kcal). Het advies is dan ook om lurasidon bij een maaltijd van tenminste 350 kcal in te nemen. Lurasidon wordt in de lever hoofdzakelijk gemetaboliseerd via het enzym CYP3A4. De belangrijkste metaboliet is minder actief dan lurasidon zelf. Andere medicijnen, kruiden of voedingsmiddelen die invloed hebben op de activiteit van CYP3A4 kunnen de serumspiegel van lurasidon fors beïnvloeden. CYP enzymen zijn niet bij iedereen hetzelfde en zij zijn soms ook ras-afhankelijk. Bij Aziatische patiënten was de spiegel gemiddeld circa 1,5 maal hoger dan bij patiënten van het Kaukasisch ras. De eliminatie van lurasidon geschiedt voor 67% met de faeces en voor 19% met de urine. Zowel lever- als nierproblemen kunnen de serumspiegel beïnvloeden: bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen nam de lurasidon-spiegel in het bloed toe met respectievelijk een factor 1,5- 1,7 en 3. Bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen nam de bloedspiegel toe met respectievelijk een factor 1,5-1,9 en 2. Voor een overzicht van de farmacokinetische gegevens zie tabel 1.

Effectiviteit

In registratie-onderzoeken naar de effectiviteit van lurasidon bij de behandeling van psychotische symptomen in het kader van schizofrenie werden verschillende doseringen vergeleken met respectievelijk olanzapine 15 mg (Meltzer e.a. 2011), quetiapine 600 mg (Loeber e.a. 2013-1) en placebo (Ogasa e.a. 2013, Nasrallah e.a. 2013, 2014). De effectiviteit van lurasidon was dosisafhankelijk bij doseringen tussen 40 en 160 mg per dag (Loeber e.a. 2013-1, Meltzer e.a. 2011). Lurasidon bleek een effectief antipsychoticum, effectiever dan placebo en vergelijkbaar met olanzapine 15 mg en quetiapine XR 600 mg. Ook na 12 maanden bleef lurasidon effectief, waarbij de terugvalpreventie significant kleiner was dan bij quetiapine XR 600 mg (Loeber e.a. 2013-2). In een meta-analyse van Leucht (2013) werden de effectiviteit en de meest voorkomende bijwerkingen van 15 antipsychotica vergeleken. Uit deze analyse bleek dat de effectiviteit van lurasidon bij behandeling van psychotische symptomen vergelijkbaar is met aripiprazol, haloperidol en quetiapine, maar mogelijk wat kleiner dan van risperidon, paliperidon, olanzapine, clozapine en amisulpride.

Ongewenste behandel-effecten (bijwerkingen)

De belangrijkste ongewenste effecten van lurasidon zijn acathisie en slaperigheid. Deze werden bij meer dan 10 procent gemeld. Acathisie werd bij 11,8% (40 mg/dag) tot 22,9% (120 mg/dag) genoemd en was dosisafhankelijk (Meltzer e.a. 2011). Door 1-10% procent van de patiënten werden de volgende ongewenste effecten gerapporteerd: gewichtstoename, slapeloosheid, agitatie, angst, rusteloosheid, parkinsonisme, duizeligheid, dystonie, dyskinesie, misselijkheid, braken, dyspepsie, speekselvloed, droge mond, pijn in de bovenbuik, spierstijfheid, stijging van de CK-waarden, stijging van de creatinineconcentratie en vermoeidheid.

Leucht (2013) zette de verschillen in bijwerkingen tussen diverse antipsychotica op een rij. Uit zijn meta-analyse bleek dat lurasidon als volgt verschilt van 15 andere antipsychotica:

- extrapiramidale stoornissen, met name acathisie, traden bij lurasidon vaker op dan bij risperidon, quetiapine en olanzapine, maar minder vaak dan bij haloperidol, zotepine en chloorpromazine;
- sedatie was vergelijkbaar met de overige antipsychotica, maar minder sterk dan bij clozapine;
- gewichtstoename was vergelijkbaar met haloperidol en amisulpride en duidelijk minder hoog dan bij de andere 12 onderzochte antipsychotica. Overigens werd ook in registratie-onderzoeken bij gebruik van lurasidon weinig gewichtsverhoging gevonden (o.a. Lentzer e.a. 2011). Ook traden bij behandeling met lurasidon nauwelijks veranderingen in nuchtere glucose, cholesterol en tryglyceride waarden op, terwijl de ongunstige effecten op deze parameters van quetiapine en olanzapine werden bevestigd. In de studies rond bipolaire depressie werden deze relatief gunstige metabole eigenschappen bevestigd (Citrome e.a. 2014);
- prolactine stijging was vergelijkbaar met olanzapine, hoger dan placebo, aripiprazol en quetiapine, maar lager dan de sterke D2-blokkers haloperidol, risperidon en paliperidon. Opvallend is dat prolactine niet steeg tijdens de registratie-onderzoeken, terwijl dat door het sterke D2-antagonisme anders verwacht zou worden. Mogelijk hangt de beperkte prolactinstijging samen met het partiële 5HT_{1a}-agonisme van lurasidon. In theorie voorspellen het partiële 5HT_{1a}-agonisme en de geringe prolactinstijging dat seksuele functiestoornissen minder vaak zullen optreden, maar er zijn tot op heden geen klinische studies gedaan naar seksueel functioneren bij lurasidon gebruik;
- er werd geen QT-tijd verlenging vastgesteld bij gebruik van lurasidon, evenmin als bij aripiprazol en paliperidon, dit in tegenstelling tot de andere 12 onderzochte antipsychotica;
- de gebruiksduur tot staken van geneesmiddelen wordt wel gezien als een maat voor de verhouding tussen effectiviteit en ongewenste effecten. De gebruiksduur tot staken bij lurasidon was vergelijkbaar met aripiprazol, haloperidol en quetiapine, maar korter dan met de overige antipsychotica. Er kan alleen gespeculeerd worden of dit samenhangt met effectiviteit, ongewenste effecten dan wel onderzoeksdesigns.

Zwangerschap en borstvoeding

Bij onderzoek met hoge doseringen in ratten werden geen aanwijzingen voor aangeboren misvormingen (teratogeniciteit) of andere nadelige effecten gevonden. Er is onvoldoende informatie over de invloed van lurasidon bij mensen tijdens zwangerschap en over uitscheiding van lurasidon in de moedermelk en de effecten daarvan op het kind.

Interacties

De meeste interacties met andere geneesmiddelen ontstaan door gelijktijdige afbraak via hetzelfde CYP enzym of door stimulering van dit enzym. Lurasidon wordt in de lever vooral gemetaboliseerd via CYP 3A, subtype 4, en is daarmee een sterke CYP3A-remmer: Daardoor zijn interacties te verwachten met vijf groepen geneesmiddelen:

1. andere sterke CYP3A-remmers: het gelijktijdig gebruik van azool-antimycotica (bv. ketoconazol, posaconazol, voriconazol en itraconazol), macroliden (zoals claritromycine), HIV-proteaseremmers en telaprevir wordt ontraden;
2. matig sterke CYP3A-remmers: gelijktijdig gebruik van erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol kan leiden tot een stijging van de hoeveelheid lurasidon en zijn actieve metaboliet in het bloed met een factor 2 tot 5. Gebruik van grapefruit-/pompelmoessap, tevens een CYP3A-remmer, kan beter worden vermeden;
3. sterke CYP3A4-inductoren: gelijktijdig gebruik versterkt de afbraak van lurasidon en leidt dus tot een lagere spiegel. Voorbeelden zijn rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid en fenobarbital. Rifampicine verlaagde bijvoorbeeld de lurasidon-spiegel in het bloed met een factor 6. Gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen wordt ontraden;
4. matig sterke CYP3A-inductoren: voorbeelden zijn amprenavir, aprepitant, bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, prednison en rufinamide. Gelijktijdig gebruik kan de lurasidon-spiegel tijdens en tot 2 weken na stopzetting van deze CYP3A inductoren verlagen met een factor 2;
5. CYP3A4-substraten: gelijktijdig gebruik met midazolam kan leiden tot stijging van de midazolam-spiegel in het bloed.

Ten slotte kunnen interacties met andere geneesmiddelen en stoffen ontstaan die gebruik maken van hetzelfde transportsysteem in de bloed-hersenbarrière. In laboratoriumopstellingen remde lurasidon dit systeem. Competitie om dit transportsysteem zou ertoe kunnen leiden dat lurasidon of de andere medicijnen of stoffen minder beschikbaar zijn in het brein en daardoor minder werkzaam zijn. Deze kennis is nog in ontwikkeling en de toepasbaarheid is nog beperkt.

Dosering

Er is door Potkin e.a. onderzoek verricht naar de relatie tussen dosering en effect met behulp van een PET-scan, bij 25 patiënten. Er zijn verschillende doseringen toegepast, tot een maximum van 160 mg (Potkin e.a. 2014). Bij antipsychotica die vooral de D2-receptor bezetten wordt voldoende klinisch effect verwacht als op de PET-scan 70% van de D2-receptoren bezet is. Uit de studie bleek dat bij 80 mg lurasidon per dag een bloedconcentratie van 70 ng/ml werd bereikt en 65% van de D2 receptoren bezet was. Boven 120 mg per dag werd vaak meer dan 80% van de D2 receptoren bezet, bij deze bezettingsgraad worden bij middelen als haloperidol vaak (extrapiramidale) bewegingsstoornissen gezien. Potkin suggereert in zijn conclusie dat bij sommige patiënten een hogere dosis dan 180 mg per dag nodig kan zijn.

Er zijn in Nederland filmomhulde tabletten van 37 en 74 mg beschikbaar. Er wordt geadviseerd lurasidon eenmaal daags in te nemen tijdens een maaltijd. De aanbevolen startdosis van lurasidon is 37 mg eenmaal daags. Een initiële dosistitratie is niet nodig. Het middel is effectief gebleken in een dosisbereik van 37 tot 148 mg eenmaal daags. Als een lagere dosering gewenst is, zoals bij interacties of leverfunctiestoornissen, dan kan in overleg met de apotheek een oplossing worden gevonden. De maximale door de fabrikant aanbevolen dosering is 148 mg.

Tabel 1: Farmacokinetische eigenschappen lurasidon

Farmacokinetische eigenschappen lurasidon	
T _{max}	1-3 uur
T _{1/2el}	20-40 uur
Plasma Eiwitbinding	ca. 99%
Verdelingsvolume V _d	ca. 85,7 l/kg
Metabolisering	Hoofdzakelijk via CYP3A4
Metabolisering Aziatisch:Kaukasisch	Spiegel 1,5 : 1
Belangrijkste metaboliet	ID-14283 (minder actief dan lurasidon)
Eliminatie	Faeces 67%; urine 19%
Lichte, matige, ernstige leverfunctiestoornissen	Spiegel resp. 1,5, 1,7 en 3 maal hoger
Lichte, matige, ernstige nierfunctiestoornissen	Spiegel resp. 1,5, 1,9 en 2 maal hoger

Toepassingen

Behandeling van psychosen

Registratie-onderzoeken laten een duidelijk superieur klinisch effect zien van lurasidon versus placebo gemeten met de Positive and Negative Syndrome Scale en de Brief Psychiatric Rating Scale, zowel ten aanzien van algemene psychopathologie als uitgesplitst in positieve en negatieve symptomen (Meltzer e.a. 2011). De effecten waren niet significant verschillend van de effecten van quetiapine 600 mg (Loeber e.a. 2013) of olanzapine 15 mg (Meltzer 2011).

Behandeling van depressies in het kader van een bipolaire I-stemmingsstoornis

Voor patiënten met bipolaire depressie werden effecten en bijwerkingen van lurasidon vergeleken met die van twee door de FDA geregistreerde medicamenteuze behandelopties: quetiapine en de combinatie olanzapine met fluoxetine (ofc-studie) (Citrome e.a. 2014, Spoelstra e.a. 2014, Nasrallah e.a. 2014). Het aantal patiënten dat respons bereikte of dat juist voortijdig stopte met de studie werd beschreven als de effectparameters number needed to treat (NNT) en number needed to harm (NNH), inclusief betrouwbaarheidsintervallen (95%-bi). De uitkomstmaten respons en remissie werden gedefinieerd als > 50% verbetering op de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

- De eerste studie betrof lurasidon bij bipolaire I-depressie gedurende zes weken als monotherapie met drie armen: 20-60 mg/d, 80-120 mg/d en placebo.
- De tweede studie betrof lurasidon als adjuvans bij lithium of valproaat bij bipolaire I-depressie gedurende zes weken met twee armen: 20-120 mg/d versus placebo.
- De twee studies werden vervolgens vergeleken met een derde quetiapine-studie en een vierde ofc-studie. Deze twee studies includeerden echter zowel bipolaire I als bipolaire II-stoornissen en duurden acht weken in plaats van zes.

Er werden NNT's gevonden die de toepasbaarheid van lurasidon bevestigden, maar wel met tamelijk ruime betrouwbaarheidsintervallen. Om respons te bereiken werd gevonden:

- NNT 5 (95%-bi: 3 tot 8) voor monotherapie met 20-60 mg/d,
- NNT 5 (95%-bi: 4 tot 11) voor monotherapie met 80-120 mg/d en
- NNT 7 (95%-bi: 4 tot 24) voor adjuvante therapie met 20-120 mg/d.

Deze NNT's waren vergelijkbaar met die van quetiapine en ofc. Voorts werden de verschillende behandelstrategieën met lurasidon gegroepeerd, leidend tot een gezamenlijke NNT voor lurasidon versus placebo van 7 (95%-bi: 3 tot 8). Bij de studies met lurasidon waren er nauwelijks aanwijzingen voor metabole bijwerkingen en leek somnolentie alleen bij de hoogste dosering (80-120 mg/d) te verschillen van placebo. In geen van de onderzoeken was de kans op stoppen vanwege bijwerkingen significant verschillend tussen lurasidon en placebo. Zo was het NNH 642 voor stoppen met lurasidon monotherapie 20-60 mg/d versus placebo. Dit betekent dat gedurende zes weken 642 patiënten meer met lurasidon dan met placebo behandeld moeten worden voordat er één extra stopt. Voor lurasidon monotherapie 20-60 mg/d versus placebo en lurasidon als adjuvans werden er negatieve NNH's gevonden, wat betekent dat meer patiënten met placebo stoppen dan met lurasidon. Ook deze verschillen waren niet significant. In de studie met quetiapine werd een NNH voor stoppen wegens bijwerkingen gevonden van 10. In de ofc-groep werd een niet significant, negatief NNH gevonden voor stoppen wegens bijwerkingen. De verhouding tussen NNT en NNH van lurasidon is mogelijk superieur aan die van quetiapine en van olanzapine + fluoxetine (ofc). Gezien de ruime betrouwbaarheidsintervallen en de methodologische verschillen tussen de onderzoeken past hier echter enige voorzichtigheid.

Behandeling van manie

In theorie zijn middelen zoals lurasidon effectief bij behandeling van manie, maar dit is voor lurasidon nog onvoldoende onderzocht.

Plaatsbepaling van lurasidon

Nader onderzoek is nodig om tot een definitieve plaatsbepaling te kunnen komen van lurasidon in de behandeling van psychosen, depressies al dan niet in het kader van een bipolaire stoornis en manische episoden.

Vooralsnog zijn er twee geaccepteerde indicaties voor het gebruik van lurasidon:

1. Behandeling van psychosen

Lurasidon lijkt een effectief middel voor het bestrijden van psychotische symptomen (positieve en negatieve symptomen) in het kader van schizofrenie. De effectiviteit op symptoombestrijding is in de thans beschikbare studies globaal vergelijkbaar met de andere antipsychotica en bij onderhoudsbehandeling effectiever op 12 maands terugvalpreventie dan quetiapine XR 600 mg.

2. Behandeling van depressie in het kader van een bipolaire I-stoornis

In de Verenigde Staten is lurasidon geregistreerd voor de behandeling voor depressie in het kader van bipolaire stoornissen, in Nederland (nog) niet. Uit de besproken onderzoeken blijkt dat lurasidon toegepast zou kunnen worden ter behandeling van depressie bij mensen met een bipolaire I-stoornis.

Zowel uit onderzoeken bij mensen met schizofrenie als bij mensen met een bipolaire I-stoornis met depressieve klachten blijkt een relatief gunstig bijwerkingenprofiel, met relatief weinig sedatie en een relatief gunstig beeld wat betreft metabole effecten:

- de belangrijkste bijwerking lijkt acathisie te zijn. Deze bijwerking is dosisafhankelijk en wordt gemeld door maximaal ongeveer 20% van de patiënten bij de hoge dosering van 120 mg;
- het relatief gunstige bijwerkingenprofiel ten aanzien van gewicht, lipiden spectrum en glucoseregulatie geeft lurasidon meerwaarde bij de behandeling van schizofrenie en bipolaire depressie;
- er zijn theoretische aanwijzingen voor gunstige effecten op cognitief functioneren, angst, en seksueel functioneren, wat echter nog onvoldoende in klinische studies en de klinische praktijk bevestigd is.

Samenvattend lijkt lurasidon effectief bij de behandeling van positieve en mogelijk ook negatieve symptomen van schizofrenie. Het lijkt bovendien effectief bij de behandeling van depressieve episoden in het kader van bipolaire stoornissen, maar daarvoor is het in Nederland nog niet geregistreerd. Een belangrijke meerwaarde van lurasidon lijkt te liggen in het bijwerkingenspectrum, waar sedatie en nadelige metabole effecten zowel in preklinisch als klinisch onderzoek aanzienlijk minder voorkomen dan bij de meeste andere middelen voor deze indicaties. Een nadeel lijkt het relatief frequent voorkomen van acathisie te zijn.

Zoals altijd zullen de voordelen van lurasidon afgewogen moeten worden tegen de

nadelen, waarbij ook de prijs van belang kan zijn. Veel andere antipsychotica zijn immers inmiddels als goedkoop generiek preparaat verkrijgbaar. Nader onderzoek naar de effecten op verschillende sociale uitkomstmaten en naar de verdraagbaarheid op lange termijn zullen helpen bij de uiteindelijke plaatsbepaling van lurasidon.

Referenties

- Citrome L, Ketter RA, Cucchiaro J, Loebel A. (2010) Clinical assessment of Lurasidon benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord* 155: 20-7.
- Enomoto, T, Ishibashi, T, Tokuda, K, Ishiyama, T, Toma, S, Ito, A. (2008). "Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats". *Behavioural Brain Research* 186 (2): 197–207.
- Ishiyama, Takeo; Tokuda, Kumiko; Ishibashi, Tadashi; Ito, Akira; Toma, Satoko; Ohno, Yukihiko (2007). "Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test". *European Journal of Pharmacology* 572 (2–3): 160–70.
- Leucht, S; Cipriani, A; Spineli, L; Mavridis, D; Orey, D; Richter, F; Samara, M; Barbui, C; Engel, RR; Geddes, JR; Kissling, W; Stapf, MP; Lässig, B; Salanti, G; Davis, JM. (2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis". *Lancet* 382(9896): 951–962.
- Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH, Pikalov A, Potkin SG. (2013) Efficacy and safety of Lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res* 145(1-3):101-109.
- Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. (2013). Effectiveness of Lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res*. 147(1):95-102.
- Meltzer HY Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, Kalali AH, Schweizer E, Pikalov A, Loebel A. (2011) Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 168(9):957-967.
- Nakamura M et al. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 70(6):829-836.
- Nasrallah H, HA, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, Loebel A. (2013). Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 47(5):670-677.
- Nasrallah HA, Cucchiaro JB, Mao Y, Pikalov AA, Loebel AD. (2014). Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies. *CNS Spectr*. 23:1-8.
- Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 225(3):519-530.

-
- Potkin SG, Keator DB, Kesler-West ML, Nguyen DD, van Erp TG, Mukherjee J, Shah N, Preda A. (2014). D2 receptor occupancy following Lurasidone treatment in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Spectr.* 19(2):176-81.
- Preskorn S, Ereshefsky L, Chiu YY, Poola N, Loebel A. (2013). Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies. *Hum Psychopharmacol.* 28(5):495-505.
- Spoelstra C, Baas C, Knegtering H. (2014). Lurasidon in de behandeling van depressieve episoden bij een bipolaire I-stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 12, 827-827.

Artikel

Zijn mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis verantwoordelijk voor hun daden?

Esther Lammers

Samenvatting

Dit artikel geeft een filosofische beschouwing van de invloed van een antisociale persoonlijkheidsstoornis (ASPS) op verantwoordelijkheid voor het eigen handelen. Deze kwestie zal vanuit zowel strafrechtelijk als filosofisch perspectief besproken worden. Waar het strafrecht uitgaat van het principe 'iemand is verantwoordelijk, tenzij...', hebben filosofen verschillende opvattingen. Deze ideeën variëren van het standpunt dat iemand met een psychische stoornis nooit verantwoordelijk voor zijn handelen kan zijn tot een idee vergelijkbaar met het strafrecht. Ik zal uiteindelijk ook tot de conclusie komen dat, gebaseerd op zowel de praktijk als filosofische overwegingen, het strafrechtelijke uitgangspunt het beste antwoord geeft op de vraag of mensen met een ASPS verantwoordelijk zijn voor hun handelen.

Inleiding

In het dagelijks leven gaan we er in principe van uit dat wijzelf, en anderen, verantwoordelijk zijn voor het eigen handelen. We prijzen mensen voor hun successen en beschuldigen of straffen ze voor hun misstappen. Verantwoordelijkheid speelt daarmee een belangrijke rol in ons dagelijks functioneren. Normaal gesproken is dat geen probleem en is individuele verantwoordelijkheid een belangrijk onderdeel van onze maatschappij. Maar als iemand een psychische stoornis heeft kan dit gaan wringen. Want is iemand met een psychische stoornis ook verantwoordelijk voor zijn eigen handelen? Voor sommige stoornissen is op basis van duidelijke kenmerken te beoordelen of iemand wel of niet verantwoordelijk is voor wat hij doet. In het geval van een psychose kan bijvoorbeeld gesteld worden dat iemand 'zichzelf niet is' en niet doet wat hijzelf écht zou willen en daarom misschien niet verantwoordelijk is. Maar hoe zit dit bij 'grensgevallen', stoornissen waarbij de kenmerken of symptomen niet per se doorslaggevend zijn voor het toekennen van verantwoordelijkheid? In dit artikel wordt zo'n grensgeval onderzocht. Vanuit filosofisch perspectief wordt geanalyseerd of een antisociale persoonlijkheidsstoornis (ASPS) invloed heeft op de vraag of iemand verantwoordelijk is voor zijn eigen handelen. Vragen over verantwoordelijkheid zijn al sinds jaar en dag aan de orde in de filosofie. Hoewel sommige filosofen betwijfelen of mensen überhaupt verantwoordelijk zijn, gaan de meeste filosofen, en het overgrote deel van de niet-filosofen, ervan uit dat we wel verantwoordelijk kunnen zijn voor ons handelen. In dit artikel wordt er eveneens van uitgegaan dat mensen verantwoordelijk kunnen zijn omdat dit, zoals

zojuist beschreven, het gangbare uitgangspunt in de maatschappij (en ook in de filosofie) is. Als mensen überhaupt niet verantwoordelijk kunnen zijn voor hun handelen is de hoofdvraag bovendien ook niet relevant.

Sommige psychische stoornissen zijn in het strafrecht voldoende reden om (deels) 'ontoerekeningsvatbaar' verklaard te worden. In dat geval worden deze mensen niet of niet helemaal verantwoordelijk gehouden voor hun delict. Ook veel filosofen stellen dat een psychische stoornis invloed heeft op iemands verantwoordelijkheid.

Maar zijn mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis per definitie wel of niet verantwoordelijk voor hun handelen, of zijn ze misschien zo nu en dan verantwoordelijk? En wanneer zijn ze dat dan wel en wanneer niet? In dit artikel zal eerst een korte uiteenzetting gegeven worden van de 'opvattingen' over verantwoordelijkheid die blijken uit het Nederlandse strafrecht, waarna verschillende filosofische visies weergegeven en overwogen zullen worden om vervolgens een conclusie te trekken over wat een antisociale persoonlijkheidsstoornis betekent voor verantwoordelijkheid.

Dit artikel onderzoekt het grensvlak tussen de filosofie en psychologie wat af en toe ingewikkelde definitiekwesties oplevert. Waar psychologen af en toe een ietwat onzorgvuldige definitie van verantwoordelijkheid gebruiken geldt dit bij filosofen voor het gebruik van de termen antisociale persoonlijkheidsstoornis en psychopathie.

Beide termen worden door elkaar gebruikt, soms zonder kanttekening of overweging, soms met de kanttekening dat ze zich ervan bewust zijn dat beide stoornissen niet hetzelfde zijn maar dat de ASPS het dichtstbijzijnde DSM-equivalent van psychopathie is (Levy, 2007). Ook wordt de ene term wel eens gebruikt als inhoudelijk het andere bedoeld wordt. Sommige van de beschreven theorieën zijn in eerste instantie dan ook ontwikkeld op basis van psychopathie, andere gaan in eerste instantie uit van een ASPS. In dit artikel is er voor gekozen om alleen de antisociale persoonlijkheidsstoornis te belichten en de theorieën daar op toe te passen, maar in de praktijk is de scheidslijn tussen ASPS en psychopathie niet zo strikt. Vooral het antisociale gedragspatroon (een gebrek aan respect voor de rechten van anderen) (American Psychiatric Association, 2014) dat zowel de ASPS als psychopathie kenmerkt is in dit artikel van belang. Mede daardoor zijn de meeste overwegingen, en in elk geval de conclusie, van dit artikel op zowel de ASPS als op psychopathie van toepassing.

Verantwoordelijkheid in het Nederlandse strafrecht

In de Nederlandse wet staat geen letterlijke uitspraak over juridische of morele verantwoordelijkheid. Er zijn echter wel wetten en principes die een achterliggende opvatting over in ieder geval juridische verantwoordelijkheid impliceren. Omdat er zo weinig expliciete uitspraken over verantwoordelijkheid in het recht staan is het moeilijk om iets te zeggen over de opvattingen over morele verantwoordelijkheid in het rechtssysteem. Juridische verantwoordelijkheid is namelijk niet per se hetzelfde als morele verantwoordelijkheid. Over juridische verantwoordelijkheid is op basis van de principes 'schuld als vereiste voor strafbaarheid', 'vergelding als doel van straf' en 'ontoerekeningsvatbaarheid' wel een conclusie te trekken. Het Nederlandse

rechtssysteem lijkt namelijk uit te gaan van verantwoordelijkheid voor het eigen handelen in het algemeen, ook (in elk geval ten dele) voor mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis.

Eén van de vereisten voor strafbaarheid in Nederland is schuld (Jong, de & Knigge, 2003). Schuld houdt in dat het de betreffende persoon te verwijten is dat hij op deze manier gehandeld heeft. Er wordt daarvoor van uitgegaan dat de persoon een bewuste keuze heeft gemaakt op basis van de bekende en werkelijke feiten en ook anders had kunnen handelen. Iemand weet wat hij doet en weet of had moeten weten wat de gevolgen daarvan (kunnen) zijn. Deze persoon heeft willens en wetens een bepaalde handeling uitgevoerd en deze handeling is hem toerekenbaar. Met andere woorden, deze persoon is juridisch verantwoordelijk voor zijn handelen en zijn gedrag is hem dus verwijtbaar.

Naast schuld impliceert ook ‘vergelding als doel van straf’ dat iemand verantwoordelijk is voor zijn handelen. Vergelding veronderstelt namelijk dat iemand gestraft wordt voor zijn daden omdat hij of zij dat verdient. Als iemand niet verantwoordelijk is voor zijn eigen handelen, is zijn gedrag hem ook niet (geheel) toe te rekenen en is vergelding dus niet verdiend. Hoewel verantwoordelijkheid voor een bepaalde handeling een vereiste voor verdiende vergelding hiervoor is, betekent het hebben van verantwoordelijkheid niet dat vergelding dus verdiend is. Het strafrecht houdt er rekening mee welke gevolgen een dader zijn toe te rekenen en voor welke gevolgen hij dus verantwoordelijk is. De basis van verdiende vergelding is, net als bij schuld, het uitgangspunt dat iemand verantwoordelijk is voor zijn eigen handelen.

Iemand is voor de wet dus in beginsel verantwoordelijk voor zijn handelen, maar er zijn uitzonderingen. Iemand kan ontoerekeningsvatbaar worden verklaard als vastgesteld kan worden dat er een directe link is tussen de psychische stoornis van de persoon en het misdrijf (Spaans, Barendregt, Haan, Nijman & de Beurs, 2011). Het rechtssysteem gaat ervan uit dat iemand controle over zijn eigen handelen heeft en daarom verantwoordelijk is voor zijn eigen gedrag (Spaans et al., 2011). Als iemand deze controle als gevolg van een psychische stoornis niet heeft, wordt deze persoon als niet verantwoordelijk voor zijn handelen gezien en kan hij ontoerekeningsvatbaar worden verklaard. In Nederland, maar ook in veel andere landen, wordt ontoerekeningsvatbaarheid meestal toegekend als er sprake is van psychoses of hallucinaties door bijvoorbeeld schizofrenie of een bipolaire stoornis (Spaans, et al., 2011, Palermo, 2007). Omdat mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis zich bewust zijn van de realiteit, van hun eigen handelen en omdat er geen sprake is van een ernstig cognitief defect zoals een psychose, is ASPS meestal geen reden om volledig ontoerekeningsvatbaar te worden verklaard (Spaans, et al., 2011).

Hoewel ASPS meestal geen reden is voor volledige ontoerekeningsvatbaarheid is het soms wel zo dat iemand met deze stoornis als gedeeltelijk toerekeningsvatbaar wordt beschouwd. In deze gevallen moet aangetoond worden dat de stoornis (mede) tot het plegen van het delict heeft geleid. Als dit het geval is, is iemand slechts gedeeltelijk toerekeningsvatbaar en dus ook maar deels verantwoordelijk voor zijn daad (het andere gedeelte is toe te rekenen aan de stoornis). Iemand met ASPS die als gevolg van de stoornis een ernstig misdrijf begaat, bijvoorbeeld geweldpleging als een agressieve en impulsieve actie waarbij hij de gevolgen voor zichzelf en de ander niet in overweging heeft genomen, kan verminderd toerekeningsvatbaar worden verklaard.

Als iemand met ASPS daarentegen een mobiele telefoon steelt omdat hij er geen geld voor over heeft en hij in de overtuiging is dat het grote elektronicaconcern hier toch nauwelijks schade van ondervindt, staat de handeling los van de stoornis en is deze persoon dus volledig toerekeningsvatbaar. Juridisch gezien zijn mensen met ASPS, afhankelijk van de situatie, dus gedeeltelijk of geheel verantwoordelijk voor hun daden.

Filosofische visies op verantwoordelijkheid

De discussie over verantwoordelijkheid is nauw verwant aan de discussie over vrije wil. Want als we geen vrije wil hebben, kunnen we dan wel verantwoordelijk zijn? ‘De vrije wil’ is dan ook een onderwerp dat in dit hoofdstuk enkele malen terug zal komen. In dit hoofdstuk worden enkele uiteenlopende visies op verantwoordelijkheid en psychopathie weergegeven op basis van twee verschillende stromingen die in deze discussie van belang zijn, namelijk sentimentalistische en rationalistische opvattingen. Ik zal de uiteenzetting van de filosofische discussie beginnen met een paragraaf over Harry Frankfurt en ‘The Principle of Alternate Possibilities’ omdat Frankfurts discussie van dit principe een centrale rol speelt in beide stromingen.

Frankfurt en ‘The Principle of Alternate Possibilities’

‘Het principe van alternatieve mogelijkheden’ (The Principle of Alternate Possibilities) stelt dat iemand verantwoordelijk is als hij controle heeft over zijn eigen handelen en als hij de mogelijkheid had om anders te handelen. Verschillende filosofen verdedigen (Armil, 2009, Copp, 2008) dit principe als vereiste voor verwijtbaarheid en verantwoordelijkheid. Toegepast op de hoofdvraag over een antisociale persoonlijkheidsstoornis stelt dit idee dat het mensen met een ASPS wel te verwijten is hoe zij handelen. Omdat er in het geval van een ASPS geen sprake is van dwangmatig handelen had de persoon de mogelijkheid om anders te handelen. Het handelen van iemand met een ASPS kan hem dus verweten worden.

Een tegenstander van ‘het principe van alternatieve mogelijkheden’ is Harry Frankfurt (Kane, 2005). Verantwoordelijkheid (en vrije wil) vereist volgens hem geen mogelijkheid om anders te handelen. Met een aantal voorbeelden laat hij zien dat iemand op basis van zijn eigen overwegingen, los van het feit dat hij niet anders kan handelen, tot een handeling kan komen. Dit geeft aan dat de intentie en de vrije keuze die iemand heeft belangrijker zijn dan de mogelijkheid om anders te handelen. Dit komt doordat de betreffende persoon, ondanks dat hij niet anders kon, zélf de beslissing heeft genomen om zo te handelen. Deze persoon heeft dit gedaan op basis van zijn eigen opvattingen en motieven en heeft zelf de keuze gemaakt om dit te doen. Ondanks dat hij niet anders kon, is hij dus tóch verantwoordelijk.

Vanuit Frankfurts argumentatie is het van belang of iemand een vrije wil heeft en vanuit zijn eigen motieven en ideeën heeft kunnen handelen. Mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis zijn in staat om hun handelingen en motieven rationeel te overwegen. Deze overweging kan echter plaatsvinden op basis van andere criteria dan mensen zonder een ASPS zouden hanteren. Zo spelen bepaalde affectieve emoties mogelijk een minder grote rol (Mullins-Nelson, Saleskin & Leistico, 2006,

Williamson, Harpur & Hare, 1991). Mensen met een ASPS hebben geen rationeel defect en handelen niet dwangmatig, maar vanuit hun eigen opvattingen en motieven, en daarmee hun vrije wil. Ondanks dat ze misschien vanuit verkeerde of afwijkende opvattingen en motieven handelen, handelen ze wel uit vrije wil waardoor ze verantwoordelijk zijn.

Hoewel Frankfurts argumenten in tegenspraak zijn met de opvatting van ‘The Principle of Alternate Possibilities’ komen de implicaties die de theorieën voor verantwoordelijkheid en een antisociale persoonlijkheidsstoornis hebben overeen. Ondanks de verschillende argumenten die ze gebruiken impliceren beide theorieën dat mensen met een ASPS wel verantwoordelijk zijn voor hun daden. In het geval van ‘The Principle of Alternate Possibilities’ is dit omdat ze de mogelijkheid hebben om anders te handelen. In Frankfurts theorie zijn mensen met een ASPS verantwoordelijk omdat ze op basis van een vrije keuze en eigen motivatie tot hun handelen zijn gekomen.

Afweging van Frankfurt en ‘The Principle of Alternate Possibilities’

Frankfurt heeft een goed punt dat ‘The Principle of Alternate Possibilities’ tekortschiet, omdat het geen recht doet aan de bewuste keuzes van de persoon die handelt en daarmee voorbij gaat aan een, in mijn optiek, belangrijk aspect van verantwoordelijkheid. Het is een goed argument dat iemand die niet anders kon handelen, en toch vanuit zijn eigen motieven (en dus niet omdat hij niet anders kon) tot een handelswijze is gekomen, wél verantwoordelijk is. Omdat het feit dat de betreffende persoon niet anders kon handelen geen invloed heeft op het verloop van de situatie, is het niet logisch dit mee te wegen in het toekennen van verantwoordelijkheid. Het is daarentegen wel belangrijk dat iemand zich bewust is van wat hij doet en dat iemand zelf en weloverwogen de keuze heeft gemaakt om op die wijze te handelen. Doordat iemand bewust de keuze gemaakt heeft om iets te doen, staat hij achter zijn handelswijze en is in staat deze te verdedigen.

Sentimentalisme

Sentimentalistische theorieën focussen zich op het emotionele aspect van verantwoordelijkheid. In deze paragraaf probeer ik op basis van drie sentimentalistische theorieën een beeld te geven van de sentimentalistische visie op verantwoordelijkheid en een antisociale persoonlijkheidsstoornis. De theorieën die besproken zullen worden zijn die van Levy, Nichols en Wallace. Te beginnen bij de theorie van Neil Levy, die een visie op verantwoordelijkheid heeft die afhangt van iemands vrije wil. Hoewel Levy’s theorie ook rationale componenten bevat, stelt hij ook dat het kunnen herkennen van emoties cruciaal is om verantwoordelijk te kunnen zijn. Hierom, en omdat Nichols met een genuanceerde sentimentalistische versie van deze theorie komt, bespreek ik Levy in deze paragraaf. Volgens Levy (2007) zijn mensen met ASPS niet verantwoordelijk voor hun gedrag omdat ze geen of onvoldoende morele kennis hebben. Ook stelt hij dat ze niet in staat zijn om emoties van anderen juist te herkennen. Levy gaat ervan uit dat een ASPS een ontwikkelingsstoornis is. Omdat iemand met een ASPS er niets aan kan doen om de stoornis te voorkomen zijn ze niet verantwoordelijk voor de stoornis. Omdat deze stoornis vervolgens het handelen van deze mensen wel beïnvloedt zijn ze niet verantwoordelijk voor hun handelen.

Levy's visie op een ASPS en verantwoordelijkheid is duidelijk: deze mensen hebben een stoornis en zijn daardoor dus niet verantwoordelijk voor hun daden. Juiste morele kennis en empathische gevoelens zijn volgens hem noodzakelijk voor verantwoordelijkheid. De praktische implicaties die deze visie met zich mee kan brengen moeten volgens hem geaccepteerd worden. Deze gevolgen zijn volgens hem minder erg dan het onterecht toeschrijven van verantwoordelijkheid.

Nichols stelt dat het onjuist is om te veronderstellen dat iemands eigen opvattingen over moraliteit van belang zijn bij het toeschrijven van verantwoordelijkheid. Door uit te gaan van het idee van Levy, waarin kennis van moraliteit een vereiste is voor verantwoordelijkheid, wordt een situatie gecreëerd waarin iemand die denkt dat hij moreel handelt, maar dit niet doet, niet verantwoordelijk is omdat hij geen juiste kennis van moraliteit heeft. Dit is te kort door de bocht volgens Nichols. Eén van zijn belangrijkste aanbevelingen is om voorzichtig om te gaan met vraagstukken over verantwoordelijkheid en moraliteit omdat dit grote implicaties voor de samenleving heeft (Vargas & Nichols, 2007, Nichols & Vargas, 2007). Hoewel Levy hierop kan reageren dat het niet om de kennis op zich maar om de mogelijkheid om de kennis te vergaren gaat, blijft Nichols' aanbeveling staan.

Nichols is, net als Levy, een groot voorstander van het idee dat moraliteit deels gebaseerd is op emoties. Dit blijkt in zijn 'Sentimental Rules' theorie die ervan uitgaat dat moreel handelen zowel een normatieve als een emotionele component heeft. Volgens hem is moraliteit dus niet puur rationeel (Nichols, 2004). Als één van de belangrijkste bewijzen voor zijn theorie draagt Nichols het voorbeeld aan dat mensen rationeel tot een immorele beslissing kunnen komen. Mensen met een ASPS zijn in staat om rationeel na te denken maar komen mogelijk tot andere conclusies dan mensen zonder deze stoornis zouden doen. Omdat ze geen rationeel defect hebben en toch tot problematische morele oordelen komen, moet het defect ergens anders zitten, namelijk in de emotionele component (Nichols, 2002).

In overeenstemming met zijn 'Sentimental Rules' theorie gaat Nichols uit van het idee dat een affectief defect verantwoordelijk is voor de gebrekkige morele oordelen van mensen met een ASPS of psychopathie. Dit defect zou eveneens verklaren waarom deze mensen niet gemotiveerd zijn te handelen in overeenstemming met hun aanwezige kennis van goed en kwaad. Omdat de 'Sentimental Rules' theorie uitgaat van een emotionele component van moraliteit, verklaart een defect in deze emotionele component waarom mensen met een ASPS afwijkingen in moraliteit hebben (Nichols, 2004).

Nichols' theorie is erg duidelijk in wat er mis gaat in het moreel handelen bij mensen met een ASPS of psychopathie en is een groot tegenstander van moreel rationalisme. Zo uitgesproken als Nichols over deze aspecten is, zo voorzichtig is hij met betrekking tot uitspraken over verantwoordelijkheid en psychopathie. Toch zijn er, met name in zijn kritiek op Levy, een aantal uitspraken waaruit een opvatting over dit onderwerp blijkt. Zo verwijt hij Levy meerdere malen een te grote focus te leggen op de deterministische aspecten van psychische stoornissen, en te weinig aandacht te besteden aan de invloed en controle die mensen met zo'n stoornis wél over sommige handelingen hebben. Zo geeft hij aan dat Levy voorbij gaat aan morele aspecten waar mensen met ASPS of psychopathie wél kennis van hebben en waar zij volgens die theorie dus wel verantwoordelijk voor kunnen zijn.

Vargas en Nichols geven een aantal kenmerken van verantwoordelijkheid waar zij van uitgaan:

‘The matter of anyone’s responsibility depends on, at least, the relevant justified norms, the context, and our (justified) expectations about how easy or difficult it is to comply with the norm. On this view, there is no reason to suppose there is a fixed, justified standard by which the capacity for moral knowledge and reasons sensitivity is to be measured, and required, across all contexts. Instead, there are likely varied standards for appropriately determining praise and blame. (Vargas & Nichols, 2007, p4)’

Volgens Nichols’ theorie zijn mensen met een ASPS niet per definitie wel of niet verantwoordelijk. Hij stelt dat dit afhankelijk is van de situatie en de persoon. Er moet worden gekeken in hoeverre het rechtvaardig is om van iemand te verwachten dat deze zich in een betreffende situatie aan bepaalde normen houdt, en op basis daarvan kan verantwoordelijkheid toegekend worden. Het hebben van verantwoordelijkheid voor het handelen is dus geen vaststaand concept maar afhankelijk van verschillende aspecten. Mensen met een ASPS zijn dus niet per definitie helemaal wel of helemaal niet verantwoordelijk voor hun daden, maar kunnen dit in sommige situaties wel en in andere situaties niet of slechts gedeeltelijk zijn.

Wallace komt met een theorie die sentimentalistische, maar ook enkele rationalistische aspecten bevat. Hij stelt dat niet gekeken moet worden naar de vraag of iemand verantwoordelijk is, maar dat de vraag gesteld moet worden of het *gepast* is iemand verantwoordelijk te houden. In deze theorie is bijvoorbeeld de vraag of iemand anders had kunnen handelen niet relevant. Wallaces theorie stelt dat iemand moreel verantwoordelijk is als het *eerlijk* is om hem verantwoordelijk te houden (Kane, 2005). Maar wanneer is het eerlijk om iemand verantwoordelijk te houden? Volgens Wallace is dat als iemand iets slechts gedaan heeft of morele regels heeft overtreden terwijl het redelijk is om van deze persoon te verwachten dat hij deze regels naleeft. Om verantwoordelijkheid aan iemand toe te kennen is het van belang of hij bewust gekozen heeft om zo te handelen.

In een notendop zegt Wallace dat we iemand moreel verantwoordelijk kunnen houden voor zijn handelen als hij met opzet handelt en er redelijkerwijs verwacht kan worden dat deze persoon (morele) normen en wetten naleeft. Wallace (1994) bespreekt nog een ander aspect dat relevant kan zijn voor de discussie over verantwoordelijkheid en een ASPS, namelijk het principe van ‘reflective self-control’. Dit principe gaat over het vermogen om morele normen en waarden te begrijpen, toe te passen en te integreren in gedrag. Het gaat er dus om of iemand in staat is om in overeenstemming met morele normen te leven, wat bepaalt of er van iemand verwacht kan worden dit te doen.

Als we Wallaces theorie toepassen op de vraag of mensen met een ASPS verantwoordelijk zijn voor hun gedrag is daar geen eenduidig bevestigend of ontkennend antwoord op te geven. Wallaces theorie laat veel ruimte voor externe factoren die invloed kunnen hebben op verantwoordelijkheid, zoals de vraag of iemand op de hoogte was van alle benodigde informatie over de situatie. Ook mensen zonder een stoornis zijn niet altijd op de hoogte van alle benodigde informatie en zijn dus even-

eens niet altijd verantwoordelijk voor hun gedrag. Volgens Wallaces theorie is een antisociale persoonlijkheidsstoornis op zich ook een (mogelijke) reden om aan verantwoordelijkheid onttrokken te worden. Wallace gaat uit van het idee dat mensen met een ASPS niet in staat zijn morele normen te begrijpen en/of toe te passen (Wallace, 1994). Ook de DSM spreekt van een 'niet in staat te conformeren aan sociale normen en wat volgens de wet is toegestaan' (American Psychiatric Association, 2014, p. 866). Op basis hiervan kan de conclusie getrokken worden dat mensen met een ASPS 'reflective self control' missen waardoor het niet redelijk is om van ze te verwachten dat ze wetten en regels naleven. Met andere woorden: een antisociale persoonlijkheidsstoornis is een reden om van verantwoordelijkheid onttrokken te worden.

Hoewel de DSM over een 'niet in staat zijn tot conformeren' (American Psychiatric Association, 2014) spreekt is niet helemaal duidelijk gespecificeerd wat dit onvermogen precies inhoudt. Als mensen met een ASPS wel in staat zijn kennis te hebben van sociale normen en vooral empathische problemen hebben, heeft dit namelijk niet per definitie effect op 'reflective self control'. In dat geval is de conclusie uit Wallaces theorie dat mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis niet per definitie niet verantwoordelijk zijn, maar dat het van de situatie afhangt. Al met al geldt geheel in overeenstemming met het uitgangspunt van de theorie, dat het van de situatie en het individu, met de daarbij behorende individuele stoornis, afhangt of iemand met een ASPS wel of niet verantwoordelijk is voor zijn handelen.

Afweging van de sentimentalistische visie

Zoals Nichols al aangeeft is er het een en ander aan te merken op Levy's theorie. Het idee dat mensen met een psychische stoornis (waar zij niets aan kunnen doen en dus niet verantwoordelijk voor zijn) die hun gedrag beïnvloedt, niet verantwoordelijk zijn voor dit gedrag is te kort door de bocht. In theorie is hier wat voor te zeggen maar in de praktijk van het dagelijks leven gaat een dergelijke visie niet op. Het idee neigt naar 'the principle of alternative possibilities' met het idee dat als je er niets aan kon doen (want je kon niet anders), je niet verantwoordelijk zou zijn. In de vorige paragraaf is aan de hand van Frankfurts argumenten laten zien dat deze vlieger niet op gaat. Daarnaast is stellen dat iemand niet verantwoordelijk is voor zijn handelen een erg rigoureuze maatregel. Niet verantwoordelijk zijn heeft twee kanten.

Eenzijds betekent het dat iemand niet schuldig is aan en geen straf verdient voor slechte handelingen. Anderzijds is iemand ook niet meer te prijzen voor zijn 'prestaties' die hierdoor geen prestatie meer zijn, maar slechts 'een gebeurtenis' zijn geworden. Stellen dat iemand, op basis van een specifiek defect, in zijn geheel niet verantwoordelijk voor zijn handelen is, is dan ook disproportioneel. Tot slot is ook het argument dat morele kennis en opvattingen een voorwaarde voor verantwoordelijkheid zijn niet plausibel. Zoals Nichols al aangeeft werkt dit idee niet omdat het 'iemand die denkt dat hij moreel handelt, maar dit niet doet', vrij stelt van verantwoordelijkheid omdat deze persoon geen juiste morele kennis zou bezitten. Dit betekent dat iedereen met afwijkende opvattingen over moraliteit daardoor niet verantwoordelijk is.

Nichols' visie op verantwoordelijkheid lijkt een stuk plausibeler. Nichols gaat ervan uit dat het van de situatie en de persoon afhangt of iemand verantwoordelijk is en dat gekeken moet worden of er redelijkerwijs van iemand verwacht kan worden dat

hij zich in een bepaalde situatie aan regels en normen houdt. Deze visie lijkt erg op de werkwijze die in het rechtssysteem gehanteerd wordt en sluit dan ook beter aan bij de praktijk dan de theorie van Levy. Het idee van Nichols lijkt bovendien ook op de visie van Wallace die stelt dat gekeken moet worden of het rechtvaardig is van iemand te verwachten dat deze (morele) normen naleeft. Hoewel Wallace in principe tot de conclusie komt dat mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis niet verantwoordelijk zijn, laat Nichols deze vraag open en stelt dat het van de persoon afhangt. Met name vanwege de onderlinge verschillen tussen mensen met een ASPS is het moeilijk tot een eenduidig antwoord te komen. Mede vanwege bovenstaand argument over de impact van het wel of niet toekennen van verantwoordelijkheid, is Nichols' opvatting dan ook het meest zorgvuldig. Daarnaast sluit Nichols' theorie goed aan bij de praktijk; hij laat, net als het recht, ruimte voor situationele factoren en persoonlijke factoren, die invloed kunnen hebben op verantwoordelijkheid. Het idee van Wallace dat iemand verantwoordelijk is voor zijn handelen als deze bewust en met opzet handelde is wel plausibel. Ook het aspect dat er redelijkerwijs van iemand verwacht kan worden dat hij in overeenstemming met morele normen handelt, lijkt in de context van een ASPS van belang. Hoewel sommige van zijn conclusies niet (geheel) juist zijn, zijn andere delen van zijn theorie wel aannemelijk en toepasbaar. De theorie laat ruimte voor de situatie en focust op bewust en doordacht handelen, wat in de praktijk ook belangrijke aspecten van verantwoordelijkheid lijken te zijn.

Rationalisme

In tegenstelling tot sentimentalistische theorieën focussen rationalistische opvattingen zich op het rationele in plaats van het emotionele aspect van verantwoordelijkheid. Kennetts theorie is een goed voorbeeld van een rationalistische visie op verantwoordelijkheid en een antisociale persoonlijkheidsstoornis. Ze beschrijft de maatschappelijke tendens dat men, als er een ernstig misdrijf is gepleegd, al snel vraagtekens plaatst bij de psychische staat van de dader (Kennett, 2003). 'Zo iemand moet wel gestoord zijn' of 'zoiets doe je alleen als je gek in je hoofd bent' zijn hele gangbare reacties op ernstige misdrijven. Deze twijfel aan de geestelijke gesteldheid van de dader gaat vaak automatisch gepaard met twijfel aan de verantwoordelijkheid die iemand voor zijn daden heeft. Hoewel dit een begrijpelijke reactie is, is het volgens Kennett niet de juiste. Verantwoordelijkheid moet niet op basis van de ernst van het delict, eventuele foutieve opvattingen van de dader of een eventuele ziekte of stoornis worden toegekend, maar hangt af van iemands vermogen om zich bewust te zijn van zijn handelen, controle te hebben over zijn handelen en te begrijpen wat hij doet (Kennett, 2003). En hoewel het in navolging van de eerder genoemde reacties en sentimenten gemakkelijk is om te concluderen dat iemand die ernstige misdrijven pleegt 'dan wel geen controle over zijn eigen handelen zou hebben', is dit niet per se de juiste conclusie.

Een belangrijke component van Kennetts theorie is zelfbeheersing. Zelfbeheersing heeft een intentionele en een instrumentele component. Iemand heeft *intentionele* zelfbeheersing als hij intentioneel handelt, met andere woorden: als hij handelt zoals zijn bedoeling was. *Instrumentele* zelfbeheersing daarentegen houdt in dat iemand zich bewust is van zijn verlangens en goed nadenkt over zijn handelen zodat zijn

handelen met deze verlangens in overeenstemming is (Kennett, 2003). Kennett stelt dat iemand die zowel intentionele als instrumentele zelfbeheersing heeft verantwoordelijk is voor zijn eigen handelen. Hoewel iemand die niet intentioneel handelt soms toch verantwoordelijk kan zijn, in het geval van bijvoorbeeld nalatigheid, is de capaciteit om überhaupt intentioneel te kunnen handelen wel een vereiste voor verantwoordelijkheid. Voor instrumentele zelfbeheersing geldt volgens Kennett dat iemand met deze controle beschikt over complexe redeneervermogens en daarmee in staat is om tot beredeneerde waarden en verlangens te komen en daarnaar te handelen (Kennett, 2003).

‘It seems to me that the capacity for instrumental self-control is significant when considering the allocation of moral responsibility, in providing good (though not conclusive) evidence that the agent is sufficiently knowledgeable and sufficiently sophisticated in her reasoning to have had the opportunity to form her values in accordance with reason, and to have had some capacity to act according to those values. Thus agents who display a refined capacity for instrumental control may be considered, *prima facie*, responsible for their actions.’ (Kennett, 2003 p.200)

Naast intentionele en instrumentele zelfbeheersing is volgens Kennett (2003) het hebben van orthonomie belangrijk voor het toekennen van verantwoordelijkheid. ‘Orthonomie’ betekent dat iemand in staat is om in overeenstemming met zijn eigen waarden en opvattingen te handelen en dat hij beseft dat deze waarden en opvattingen moreel of sociaal wenselijk zijn. Orthonomie stelt iemand dus in staat om zijn eigen waarden en verlangens te evalueren. Iemand die voldoet aan het principe van orthonomie is verantwoordelijk voor zijn handelen. Kennett (2003) bespreekt een casus waarin iemand in staat is zijn eigen waarden en verlangens te evalueren maar de morele waarden en wettelijke regels niet kan internaliseren. Vanwege dit defect stelt Kennett dat de betreffende persoon niet moreel verantwoordelijk is. Omdat hij zich wel bewust is van wetten en regels en eveneens in staat is deze en zijn eigen waarden en verlangens te evalueren, is hem echter wel een lagere vorm van verantwoordelijkheid toe te kennen, die Kennett wettelijke verantwoordelijkheid noemt. Kennetts conclusie is dat misdadigers, net als alle andere mensen, (in meer of mindere mate) wel verantwoordelijk zijn voor hun handelen (Kennett, 2003). Mensen met een ASPS zijn dit in principe ook. Ze hebben intentionele zelfbeheersing en zijn in staat om in overeenstemming met hun bedoelingen te handelen, bovendien hebben ze meestal instrumentele controle doordat ze zich bewust zijn van hun eigen verlangens en in staat zijn daarnaar te handelen. Het principe van orthonomie is in het geval van een ASPS complexer te beoordelen. Het ‘niet in staat zijn om te conformeren aan sociale normen en sociaal gedrag’ (American Psychiatric Association, 2014) komt overeen met Kennett’s casus waarin iemand niet in staat is normen, wetten en regels te internaliseren. Omdat mensen met een ASPS, net als de persoon uit de casus, wel in staat zijn de wetten en regels te kennen en hun eigen opvattingen te evalueren zou in dat geval wettelijke verantwoordelijkheid maar geen morele verantwoordelijkheid op hen van toepassing zijn. Niet iedereen met een ASPS heeft dezelfde symptomen en beperkingen. Sommigen zullen dus wel op juiste wijze naar

het principe van orthonomie kunnen handelen en zijn volgens Kennetts theorie wél moreel verantwoordelijk. Anderen kunnen dit niet en hebben slechts wettelijke verantwoordelijkheid. Ook vanuit Kennett's theorie geldt dus dat, hoewel ze ervan uitgaat dat de meeste mensen met een betreffende stoornis niet moreel verantwoordelijk zullen zijn, vooral de individuele kenmerken een rol spelen.

Afweging van de rationalistische visie

Kennetts opvatting dat ons onvermogen om ons de daden van een ander voor te stellen of te begrijpen geen reden is om aan te nemen dat iemand 'dus wel een stoornis zal hebben' is zeker met betrekking tot de hoofdvraag van dit artikel een goed uitgangspunt. Iemand vrijstellen van verantwoordelijkheid behoort niet op basis van ons voorstellingsvermogen te gebeuren maar op rationele argumenten. Kennetts principe van 'orthonomie' lijkt een goede distinctie te maken tussen welke mensen wel en welke niet verantwoordelijk zijn. Namelijk zij die niet in staat zijn om in overeenstemming met normen en regels te handelen, zijn niet verantwoordelijk te houden. Mensen met een ASPS echter, die wel in staat zijn dit te doen, maar wetten en regels bewust overtreden, zijn wel verantwoordelijk. Haar theorie laat ruimte voor de individuele verschillen die er tussen mensen zijn, maar focust door haar principe van 'zelfbeheersing' en 'orthonomie' veel op een specifiek rationeel defect. Ze houdt er geen rekening mee dat er ook sprake kan zijn van een emotioneel probleem wat mogelijk ook van invloed kan zijn op iemands handelen en verantwoordelijkheid daarvoor.

Conclusie

Ik ben dit artikel begonnen met de vraag of mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis verantwoordelijk zijn voor hun daden. Ik heb daarna verschillende filosofische visies en de implicaties van het Nederlandse strafrecht op dit punt besproken, maar wat is nu het antwoord op deze vraag?

Levy's theorie heeft twee belangrijke aspecten, namelijk het determinisme van de stoornis en morele kennis als vereiste voor verantwoordelijkheid. Zoals Nichols ook als kritiek geeft is morele kennis geen voldoende vereiste voor verantwoordelijkheid omdat het mensen met afwijkende morele opvattingen vrij pleit van verantwoordelijkheid. Ook het feit dat iemand er niets aan kan doen dat hij een stoornis heeft is geen reden om niet verantwoordelijk voor het eigen handelen te zijn. Daarnaast heeft toepassing van zijn theorie vergaande praktische gevolgen die niet te rechtvaardigen zijn op basis van een algemene opvatting als die van Levy.

Kennetts theorie gaat ervan uit dat het van het individu afhangt of deze wel of niet verantwoordelijk is en dat een specifieke stoornis niet per se wel of niet verantwoordelijk maakt. Het nadeel van haar theorie is echter dat ze zich bij het toekennen van verantwoordelijkheid op drie specifieke rationele componenten focust en er daarbij geen rekening mee houdt dat een stoornis ook andere, niet rationele maar emotionele, defecten en symptomen met zich mee kan brengen die eveneens van invloed kunnen zijn op iemands verantwoordelijkheid.

'Het principe van alternatieve mogelijkheden' is, zoals Frankfurt liet zien, eveneens

te beperkt. Dan blijven de opvattingen van Nichols en Wallace over. De grote lijnen van deze theorieën zijn hetzelfde, alleen de details en de formuleringen verschillen. Allebei gaan ze uit van bewust handelen als vereiste voor verantwoordelijkheid en laten ze ruimte voor de rol van situationele factoren. Nichols en Wallace zijn het meest compleet in hun theorie door toe te voegen dat het redelijk van iemand te verwachten moet zijn dat hij normen en regels naleeft om verantwoordelijk te zijn. Hoewel Wallace zelf tot de conclusie komt dat mensen met een ASPS niet verantwoordelijk zijn, hoeft deze conclusie, zoals besproken, niet per definitie te volgen uit zijn theorie. Desondanks lijkt hij toch te stellen dat een specifieke stoornis doorslaggevend kan zijn voor het toekennen van verantwoordelijkheid. Nichols' theorie doet dit niet en focust zich puur op het individu. Zijn theorie doet dan ook het meest recht aan de individuele verschillen die ook binnen een stoornis bestaan. Het hangt volgens zijn theorie van de aard van de stoornis en de situatie af of mensen met een ASPS verantwoordelijk zijn voor hun handelen of niet. Tot slot sluit Nichols' theorie ook goed aan bij de praktijk. In het recht kunnen mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis afhankelijk van de link tussen de stoornis en het delict vermindert of geheel verantwoordelijk zijn voor hun handelen.

Zoals ik al eerder heb aangegeven en uit deze uiteenlopende visies ook blijkt, is het moeilijk om een eenduidig antwoord op de hoofdvraag te geven. Net als sommige besproken filosofen durf ik niet volmondig te zeggen 'ja, mensen met een antisociale persoonlijkheidsstoornis zijn verantwoordelijk' of 'nee, dat zijn ze niet'. In dit opzicht zijn de nuances van sommige filosofen van belang. Het hangt van de persoon, zijn stoornis en van de situatie af of iemand verantwoordelijk is. Als we de vraag 'zijn mensen met een ASPS verantwoordelijk voor hun handelen?' echter iets anders stellen en ons afvragen of deze stoornis per definitie ontslaat van verantwoordelijkheid, dan kan een duidelijker antwoord gegeven worden. Nee, een antisociale persoonlijkheidsstoornis ontslaat niet per definitie van verantwoordelijkheid voor het handelen. Niet elke persoon met een ASPS is verantwoordelijk voor zijn handelen, maar ook niet elke persoon met deze stoornis is dit niet.

Referentielijst

- American Psychiatric Association (2014). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition, Nederlandse vertaling*. Amsterdam, Nederland: Uitgeverij Boom.
- Armil, S. (2009). How to Motivate the Maxim that "Ought" Implies "Can" to Defend the Principle of Alternate Possibilities. *Florida Philosophical Review*, 9(2) 26-37.
- Copp, D. (2008). 'Ought' Implies 'Can' and the Derivation of the Principle of Alternate Possibilities. *Analysis*, 68(1) 67-75.
- Jong, de, D. H. & Knigge, G. (2003). *Het materiele strafrecht*. Deventer, Nederland: Kluwer.
- Kane, R. (2005). *A Contemporary Introduction to Free Will*. New York: NY: Oxford University Press.
- Kennett, J. (2003). *Agency and Responsibility: A Common-Sense Moral Psychology*.
Doi: 10.1093/acprof:oso/9780199266302.001.0001.

- Levy, N. (2007). The Responsibility of the Psychopath Revisited. *Philosophy, Psychiatry & Psychology*, 14(2) 129-138. Doi: 10.1353/ppp.0.0003.
- Levy, N. (2007). Norms, conventions, and psychopaths. *Philosophy, Psychiatry & Psychology*, 14(2) 163-170. Doi: 10.1353/ppp.0.0002.
- Mullins-Nelson, J. L., Salekin, R. T. & Leistico, A. R. (2006). Psychopathy, Empathy and Perspective-Taking Ability in Community Sample: Implications for the Successful Psychopathy Concept. *International Journal of Forensic Mental Health*, 5(2) 133-149. Doi: 10.1080/14999013.2006.10471238
- Nichols, S. (2002). How Psychopaths Threaten Moral Rationalism: Is it Irrational to Be Amoral? *The Monist*, 85(2) 285-303.
- Nichols, S. (2004) *Sentimental Rules*. Doi: 10.1093/0195169344.001.0001
- Nichols S. & Vargas, M. (2007). How to Be Fair to Psychopaths. *Philosophy, Psychiatry and Psychology*, 14(2) 153-155.
- Palermo (2007). Editorial: New Vistas on Personality Disorder and Criminal Responsibility. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, 51(2) 127-129. Doi: 10.1177/0306624X07299372.
- Spaans, M., Barendregt, M., Haan, B., Nijman, H. & Beurs, de, E. (2011). Diagnosis of antisocial personality disorder and criminal responsibility. *International Journal of Law and Psychiatry*, 34 374-378.
- Vargas, M. & Nichols, S. (2007). Psychopaths and Moral Knowledge. *Philosophy, Psychiatry and Psychology*, 14(2) 157-162.
- Wallace, R. J. (1994). *Responsibility and the Moral Sentiments*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Williamson, S., Harpur, T. J. & Hare, R. D. (1991). Abnormal Processing of affective words by psychopaths. *Psychophysiology*, 28(3) 260-273.

Artikel

Antidepressiva: effecten op de slaap¹

Marieke Lancel en Julie Karsten

Samenvatting

Patiënten met een depressie lijden vaak onder slaapproblemen, vooral insomnie. Slaapproblemen hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven en het functioneren overdag. Effectieve behandeling van slaapproblemen leidt tot een grotere remissie van de insomnie en mogelijk ook van de depressieve stoornis. Dit artikel geeft een overzicht van de invloed van verschillende groepen antidepressiva op de slaap. Sommige klassieke antidepressiva, evenals trazodon en mirtazapine kunnen de slaapinitiatie en slaapcontinuïteit verbeteren, maar leiden vaak tot problemen met opstaan en slaperigheid overdag. MAOI's, SSRI's, SNRI's en verscheidene TCA's hebben juist een activerende, slaapverstorende werking. De meest dominante slaapklacht kan de keuze van de farmacologische therapie van de depressieve stoornis bepalen: bij patiënten met hypersomnie kunnen activerende antidepressiva de slaap normaliseren, terwijl bij patiënten met ernstige insomnie sederende antidepressiva de slaapproblemen kunnen verbeteren. De slaapproblemen kunnen ook afzonderlijk, farmacologisch of psychotherapeutisch, behandeld worden.

Inleiding

Slaapproblemen spelen een grote rol bij de behandeling van depressieve stoornissen. Insomnie is één van de meest voorkomende klachten bij een depressie, aanwezig bij ongeveer 45% van de poliklinische en 80-90% van de klinische patiënten¹⁻³. Het is vaak de klacht waarvoor in eerste instantie medische hulp wordt gezocht, wat aan geeft welke lijdensdruk achter de slaapproblemen schuilgaat. Patiënten hebben vaak klachten over vermoeidheid overdag, problemen met het inslapen, doorslapen en/of te vroeg wakker worden. In sommige gevallen, met name bij een atypische depressie, geven patiënten aan juist te veel te slapen. De subjectieve slaapproblemen worden bevestigd door polysomnografisch onderzoek (zie kader 'Polysomnografie van de slaap' voor uitleg van de belangrijkste variabelen). Hieruit blijkt dat de slaap van depressieve patiënten wordt gekarakteriseerd door een lage slaapefficiëntie - wat samenhangt met inslaapproblemen, vaak en/of heel vroeg wakker worden - en weinig diepe slaap ('slow wave sleep': SWS). Daarnaast wordt vaak een korte latentie tot rapid-eye movement slaap (remslaap) en een hoge remdichtheid geobserveerd^{3,4}. Traditioneel worden slaapproblemen opgevat als een symptoom, opkomend en afnemend met de depressie. De huidige consensus verschuift echter naar de opvatting dat slaapproblemen en depressie twee zelfstandige entiteiten zijn, met een sterk en

1 Gepubliceerd in *Psyfar* 2013; 2: 20-26

complex onderling verband⁵. Studies wijzen op een hechte relatie tussen de regulatie van slaap en de regulatie van stemming zowel bij gezonde mensen⁶ als bij depressieve patiënten⁷. Insomnie is vaak al voor de depressie aanwezig⁸⁻¹⁰, blijft dikwijls voortbestaan nadat de depressie in remissie is¹¹ en is een belangrijke voorspeller voor een terugval in depressie¹². Slaapproblemen kunnen een even grote impact hebben op de kwaliteit van leven als de depressie zelf^{3,14}.

Voor de clinicus is het daarom van belang om alert te zijn op de aanwezigheid van slaapkachten bij een depressie. Medicatie die wordt voorgeschreven voor een depressie kan een ongunstige, maar ook een gunstige invloed hebben op de slaapproblemen. Het is daarom belangrijk te weten welke effecten en bijwerkingen de verscheidene antidepressiva hebben op de slaap. Dit artikel geeft een overzicht van het onderzoek naar de slaapeffecten van verschillende groepen antidepressiva: monoamineoxidaseremmers (MAOI's), tricyclische antidepressiva (TCA's), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en een aantal overigen, trazodon en mirtazapine, vanwege hun positieve slaapeffecten. Hierbij wordt aandacht geschonken aan objectieve en subjectieve slaapparameters bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met een depressie. De effecten van een antidepressivum bij gezonde mensen weerspiegelen de directe farmacologische invloed op de slaap, onafhankelijk van de antidepressieve respons. Agomelatine, een relatief nieuw antidepressivum, is in dit korte overzicht buitenbeschouwing gelaten.

Effecten van antidepressiva op de slaap

De effecten van antidepressiva op de slaap verschillen tussen en binnen groepen en zijn gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen^{15,16}. Over het algemeen verhogen antidepressiva de concentratie van serotonine en/of noradrenaline via heropnameremming (bijvoorbeeld TCA's, SSRI's, SNRI's), het onderdrukken van enzymatische afbraak van monoaminen (MAOI's) of het blokkeren van presynaptische autoreceptoren (bijvoorbeeld mirtazapine). Daarnaast hebben de meeste antidepressiva effecten op verscheidene receptorsystemen, waaronder adrenerge (alfa-1 en alfa-2), histaminerge (H1) en serotonerge (5-HT_{1A} en 5-HT_{2A} en C) receptoren. Een toename van serotonine en noradrenaline is meestal geassocieerd met slaapfragmentatie (een afname van de slaapcontinuïteit), en een onderdrukking van de remslaap.

Lange tijd is gesuggereerd dat deze remslaaponderdrukking een kritiek onderdeel is van de therapeutische werking van antidepressiva. Echter, inmiddels zijn er ook antidepressiva beschikbaar die de remslaap niet of nauwelijks onderdrukken^{2,17}.

Remslaaponderdrukking kan samenhangen met een agonistische werking op 5-HT_{1A} en een blokkade van alfa-2-adrenerge receptoren. Mogelijk leidt de remslaaponderdrukking tot een toename van de behoefte aan remslaap en is dit verantwoordelijk voor het frequenter optreden van nachtmerries bij gebruik van antidepressiva¹⁷.

Slaapfragmentatie kan ontstaan door een stimulatie van 5-HT₂ receptoren. Sommige antidepressiva hebben juist een slaapbevorderend en/of sederend effect, wat veroorzaakt kan worden door een antagonistische werking op respectievelijk 5-HT₂ en H₁ receptoren^{15,16}.

Mogelijk via een toename in serotonine en een secundaire afname in dopaminerge neurontransmissie, veroorzaken/versterken veel antidepressiva *periodic limb movement disorder*, dat kan bijdragen aan een verstoring van de nachtslaap en slaperigheid overdag¹⁸. Bij het staken van remslaaponderdrukkende antidepressiva treedt een remslaaprebound op, wat vaak gepaard gaat met intense, levendige en beangstigende dromen¹⁹.

MAOI's

MAOI's worden, ondermeer in verband met het risico op een hypertensieve crisis en het serotonine syndroom²⁰, meestal niet als eerste antidepressivum ingezet. Er is weinig onderzoek gedaan naar de effecten van MAOI's op de slaap. Uit polysomnografisch onderzoek blijkt dat MAOI's over het algemeen de slaaplantentie verlengen en de slaapcontinuïteit verstoren¹⁵⁻¹⁷. Daarnaast veroorzaken ze een sterke en persistente remslaaponderdrukking. De reversibele MAO-A-remmer moclobemide heeft een geringer effect op de remslaap^{21,22}. Mensen die voor hun depressie behandeld worden met MAOI's, zoals fenelzine en tranylcypromine, klagen vaak over slape-loosheid.

Resumerend: MAOI's hebben over het algemeen een ongunstige invloed op het inslapen en doorslapen en inhiberen de remslaap.

TCA's

TCA's onderdrukken in meer of mindere mate de remslaap: zij verlengen de remslaaplantentie en verminderen de totale remslaapduur^{16,23}. Wat de invloed op de non-remslaap betreft zijn TCA's grofweg in twee groepen te delen: die met een sederende werking en die met een activerende, slaapverstorende werking, een onderscheid mogelijk gekoppeld aan een differentiële invloed op H₁ en 5-HT₂ receptoren en alfa-1 adrenoceptoren¹⁵. De eerste sederende groep - bestaande uit amitriptyline, doxepine en trimipramine - verkort de inslaaplantentie, verbetert de slaapcontinuïteit, vermindert de totale waaktijd en verhoogt SWS, maar leidt ook tot sufheid overdag¹⁵.

Amitriptyline lijkt 's nachts slaapbevorderend te werken, hoewel studies niet eenduidig zijn op dit punt¹⁶. De onderzoeken tonen wel consistent dat amitriptyline, zowel bij gezonde vrijwilligers²⁴ als bij mensen met een depressie²⁵ leidt tot sufheid overdag. Doerr et al.²⁴ vonden bij gezonde vrijwilligers na een enkele dosis amitriptyline, 75 mg ingenomen in de avond, een afname in alertheid en een toename in slaperigheid overdag. Ook Versiani et al.²⁵ rapporteren slaperigheid als bijwerking onder depressieve patiënten die acht weken waren behandeld met 50-250 mg amitriptyline in de avond. Voor doxepine en trimipramine zijn eveneens slaapbevorderende effecten gevonden, evenals slaperigheid overdag²⁶⁻²⁹. Bij patiënten met primaire insomnie verhogen subklinische doseringen (3-6 mg/dag) doxepine de TST en slaapcontinuïteit en blijven bijwerkingen, waaronder sufheid overdag, uit³⁰⁻³².

De tweede groep TCA's - bestaande uit desipramine, clomipramine en imipramine - verlengt de inslaaplantentie, verhoogt de totale waaktijd en vermindert de slaapefficiëntie. Desondanks kan de patiënt soms een verbetering in slaapkwaliteit ervaren, wat mogelijk veroorzaakt wordt door een algemene verbetering van depressieve klachten¹⁶. In een onderzoek bij depressieve patiënten bijvoorbeeld leidde clomipramine (150-200 mg/dag) tot een verlenging van de slaaplantentie, een toename van S1

en frequenter wakker worden³³. Toch vonden Lepine et al.³⁴ dat clomipramine (50-150mg/dag gedurende 8 weken) bij depressieve patiënten binnen 1 tot 4 weken leidde tot een subjectieve verbetering van het inslapen, de slaapkwaliteit en het gemak van ontwakken. Desipramine en imipramine hebben overeenkomstige effecten op de slaap en het functioneren overdag^{28,35}. In een studie waarbij depressieve patiënten behandeld werden met imipramine (gemiddeld 220 mg/dag) is ook een toename in motorische activiteit geobserveerd³⁶.

Resumerend: TCA's zijn grofweg in twee groepen in te delen: middelen die de slaap verbeteren - de TCA's in deze groep kunnen het inslapen en doorslapen verbeteren, maar ook leiden tot slaperigheid overdag - en middelen die dit effect niet hebben of de slaap zelfs verstoren. Alle TCA's onderdrukken de remslaap. Bij het gebruik van TCA's zijn de effecten op slaap en alertheid overdag belangrijk selectiecriteria.

SSRI's

SSRI's zijn de meest voorgeschreven antidepressiva. Alle SSRI's onderdrukken de remslaap en hebben een activerende, slaapverstorende werking. Ze veroorzaken vaak een toename in het aantal malen wakker worden, in de totale waaktijd en lichte slaapstadia. Over het algemeen nemen deze effecten van SSRI's in de loop van de tijd af, met uitzondering van fluoxetine¹⁶. SSRI's vergroten de kans op slaapwandelen³⁷, *periodic leg movements*¹⁸ en tandenknarsen³⁸. Ondanks de objectief waargenomen slaapverstoringen, kunnen patiënten soms een verbetering in de slaapkwaliteit ervaren, mogelijk door een verbetering van depressieve symptomen¹⁶.

Fluoxetine heeft een duidelijk en langdurig verstorend effect op de slaap: de slaap wordt instabiel³⁹ en de TST neemt af⁴⁰. Deze effecten blijven ook na enkele maanden behandeling zichtbaar⁴¹. Ten slotte lijkt fluoxetine gepaard te gaan met een toename in nachtelijke beweeglijkheid⁴² en een verergering van tandenknarsen^{43,44}, wat de slaap weer verder kan verstoren. Desondanks lijkt de subjectieve slaapkwaliteit niet te verslechteren onder fluoxetine⁴⁵. Ook fluvoxamine heeft een negatieve invloed op de slaap: bij gezonde vrijwilligers leidde een dosis van 100 mg/dag al tot slaapfragmentatie en een kortere TST⁴⁶. Bij depressieve patiënten veroorzaakte een dosis van 200 mg/dag een langere slaaplatentie en een toename in de totale waaktijd en S147. Paroxetine (20-40 mg/dag) leidde bij depressieve patiënten tot vaker wakker worden en een toename in S1, terwijl de subjectief beleefde slaapkwaliteit onveranderd bleef⁴⁸. Van Bommel et al.⁴⁹ vonden bij depressieve patiënten behandeld met citalopram (20-40 mg/dag) geen verandering in slaaparchitectuur of subjectieve slaapkwaliteit, maar wel een toename in het percentage S2, wat wijst op een lichtere slaap. Andere studies vermelden wel een verbetering in slaapbeleving op de slaap-items van de Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)^{50,51}, maar ook meer slaperigheid overdag⁵¹. Er zijn nog weinig studies naar de werking van escitalopram op de slaap. Doerr et al.²⁴ rapporteren ten gevolge van een dosis van 10 mg/dag in de avond bij gezonde vrijwilligers een kortere TST, verminderde slaapefficiëntie en een toename in waaktijd, maar geen verandering in ervaren slaapkwaliteit. Een gemiddelde dosis van 142 mg/dag sertraline had in een studie bij depressieve patiënten geen invloed op de slaapefficiëntie, maar na twaalf weken wel een toename in subjectief ervaren slaapkwaliteit tot gevolg⁵². In een studie onder gezonde vrijwilligers leidde 50-150 mg sertraline per dag gedurende vijf weken echter wel tot een toena-

me in het aantal keren wakker worden en meer moeite om in slaap te komen⁵³.

Resumerend: Alle SSRI's onderdrukken de remslaap en hebben een activerende, slaapverstorende werking. Zij vergroten de kans op slaapwandelen, *periodic leg movements* en tandenknarsen.

SNRI's

Salin-Pascual et al.⁵⁴ registreerden de slaap van gezonde vrijwilligers na eenmalige inname van 75 en 150 mg venlafaxine rond bedtijd. Venlafaxine veroorzaakte een toename in de totale waaktijd en S1, een afname van S2 en S3 en een sterke remslaaponderdrukking. Het aantal *periodic limb movements* in de slaap nam continu en dramatisch toe. Enkele proefpersonen rapporteerden *restless legs syndrome*, wat ongeveer een week aanhield. Patiënten met een depressie werden gedurende een maand behandeld met venlafaxine (75-225 mg/dag). In vergelijking met de placebogroep was er in de eerste week al sprake van een remslaaponderdrukking en aan het einde van de behandelperiode van een significante toename in de totale waaktijd⁵⁵.

Chalon et al.⁵⁵ onderzochten de slaap van gezonde mannen onder verschillende gerandomiseerde condities van één week, waaronder duloxetine 120 mg/dag (60 mg ochtend- en avonddosis) en duloxetine 80 mg/dag (ochtenddosis). In vergelijking met de placeboconditie veroorzaakten beide duloxetineschema's een significante toename van S2, een afname van remslaap en een langere remslaaplatentie. Duloxetine 80 mg/dag verbeterde de slaapefficiëntie en de subjectieve slaaplatentie, terwijl de hogere dosis de slaapefficiëntie verslechterde en SWS reduceerde. In een groep depressieve patiënten werden slaapregistraties gemaakt tijdens baseline en tussen de 7 en 14 dagen na aanvang van duloxetine (60 mg/dag) behandeling. Duloxetine leidde tot een significante remslaaponderdrukking⁵⁶.

Resumerend: De effecten van SNRI's op de slaap lijken op die van SSRI's: ze onderdrukken de remslaap en kunnen leiden tot een afname in de slaapefficiëntie en/of toename in de totale waaktijd. Voor venlafaxine is aangetoond dat het de frequentie van *periodic limb movements* sterk doet toenemen, wat een negatieve invloed op het in- en doorslapen kan hebben.

Overigen

Trazodon verschilt farmacologisch van andere antidepressiva: het is een zwakke selectieve serotonineheropnameremmer en heeft een antagonistische werking op 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂, alfa-1- en alfa-2-adrenerge receptoren. Trazodon heeft sederende eigenschappen en wordt daarom in de praktijk in lage doseringen (<150 mg) vaak off-label als slaapmiddel gebruikt. Uit onderzoek bij gezonde mensen blijkt trazodon 100 mg/dag (verdeeld over vier giften) het percentage SWS significant te verhogen^{57,58}. Ware et al.⁵⁹ vonden dat een enkele dosis (100-200 mg) rond bedtijd leidt tot een dosisafhankelijke reductie in het aantal keren wakker worden, een verlenging van de remslaaplatentie en een afname van de remslaap. Bij mensen die lijden aan slapeloosheid blijkt trazodon, 50 of 150 mg ingenomen rond bedtijd, de subjectieve slaapkwaliteit te verbeteren, de remslaap te onderdrukken en de hoeveelheid SWS te verhogen^{60,61}. Het staken van trazodon gaat gepaard met tijdelijke (negatieve) reboundeffecten. Uit een studie bij depressieve mensen met insomnie bleek een bedtijd dosis van 100 mg het meest effectief in het verbeteren van de sub-

jectieve slaapkwaliteit⁶². Bij personen met een depressie of dysthyme stoornis en secundaire insomnie bewerkt 150 mg trazodon (enkele nachtdosis of 3 keer per dag ingenomen) subjectief een verbetering van het inslapen en doorslapen, maar heeft mogelijk ook negatieve effecten op het functioneren overdag⁶³. Bij overeenkomstige populaties zijn meerdere polysomnografische onderzoeken gedaan. Behalve een toename in SWS en een afname in het aantal keren wakker worden, zijn de uitkomsten nogal inconsistent. Volgens Mendelson⁶³ wordt dit mede veroorzaakt door kleine onderzoeksgroepen, grote verschillen in doseringen en behandelduur.

Mirtazapine is een antagonist van alfa-2-adrenerge, 5-HT₂, 5-HT₃ en H₁ receptoren. De meest frequente bijwerkingen zijn een toename in eetlust, gewicht en sedatie. Ruigt et al.⁶⁴ vonden dat een avonddosis van 30 mg mirtazapine bij gezonde mensen de slaaplantentie verkort, de hoeveelheid waak en S1 vermindert, SWS stimuleert en de remslaaplantentie verlengt. Aslan et al.⁶⁵ observeerden vergelijkbare effecten. Bij mensen met een depressie en insomnie zijn verschillende onderzoeken gedaan waarbij mirtazapine in oplopende dosis (15-60 mg) gedurende meerdere achtereenvolgende weken werd gegeven. De onderzoeken tonen een persisterende toename in TST, door een verhoging van S2 en/of SWS, en een verbetering van de slaapefficiëntie⁶⁶⁻⁶⁹. Uit een deel van de onderzoeken komt ook een verkorting van de slaaplantentie en een verlenging van de remslaaplantentie naar voren, evenals subjectieve verbeteringen met betrekking tot het inslapen en doorslapen. In een multicenteronderzoek werden mensen met primaire insomnie gedurende 2 weken behandeld met zeer lage doseringen mirtazapine (0.5, 1.5 en 4.5 mg). In vergelijking met placebo leidde mirtazapine tot een significante toename in TST en SWS en een verbetering van de slaapefficiëntie (GSF Ruigt, persoonlijke communicatie). De subjectieve slaapbeleving was niet significant beïnvloed. Het stoppen met mirtazapine ging niet gepaard met reboundinsomnie.

Resumerend: Voor zowel trazodon als mirtazapine geldt dat ze al in voor depressie subtherapeutische doseringen positieve effecten hebben op de slaap: ze bevorderen het inslapen en/of doorslapen en stimuleren SWS. Beide hebben een matige remslaaponderdrukkende werking. Bij gebruik als antidepressivum is er een kans op slaaperigheid overdag, met name bij mirtazapine.

Discussie

Depressieve stoornissen gaan zeer vaak, in ca 80% van de gevallen, gepaard met niet-specifieke slaapproblemen, met name insomnie en minder frequent hypersomnie (overmatige slaperigheid)^{1,3,4}. Er zijn meerdere redenen om de slaapkachten van depressieve patiënten nauwlettend in de gaten te houden en eventueel te behandelen. In de eerste plaats hebben slaapproblemen een grote invloed op de kwaliteit van leven en het functioneren overdag^{13,14}. Ten tweede is chronische insomnie één van de meest voorkomende residu symptomen van een depressie^{70,71}. Chronische insomnie blijkt de kans op een terugval in een depressieve episode significant te verhogen^{11,12,72}. Daarbij komt er steeds meer evidentie voor dat het behandelen van slaapproblemen die optreden bij een depressie niet alleen leidt tot een grotere remissie van de insomnie, maar vaak ook tot een snellere response en/of een grotere remissie van het de-

pressieve syndroom⁷³⁻⁸⁰. Het behandelen van slaapklachten is dus niet alleen van belang voor de kwaliteit van leven en therapietrouw, maar ook voor de klinische uitkomst.

De meest voorkomende slaapklachten bij depressieve patiënten betreffen problemen bij het inslapen, lichte en instabiele slaap³. Een antidepressivum dat de slaapinitiatie bevordert, diepe slaap stimuleert en de slaapcontinuïteit verbetert, zou in veel gevallen ideaal zijn. Zoals uit dit overzichtsartikel duidelijk naar voren komt zijn er verschillende antidepressiva die in meer of mindere mate aan dit profiel voldoen, namelijk amitriptyline, doxepine, trimipramine, trazodon en mirtazapine. Deze psychofarmaca leiden echter vaak tot problemen met opstaan en duifheid overdag. Ze kunnen geschikt zijn voor depressieve patiënten met ernstige insomnie, maar worden waarschijnlijk slecht getolereerd door patiënten met hypersomnie en patiënten die gevoelig zijn voor sedatie overdag. Andere antidepressiva, waaronder de SSRI's en SNRI's, hebben eerder slaapverstorende eigenschappen: ze leiden tot een toename in waaktijd en oppervlakkige slaap en verminderen de slaapcontinuïteit. Deze psychofarmaca zijn geschikt voor patiënten met hypersomnie, maar kunnen bij anderen juist insomnie veroorzaken of versterken. Daarbij komt dat deze antidepressiva specifieke slaapstoornissen, waaronder *periodic limb movement disorder*, knarsetanden en slaapwandelen, kunnen oproepen/verergeren. De medicatie-gemedieerde insomnie kan op den duur afnemen door gewenning en door een reductie van de depressieve symptomatologie. Dit is echter lang niet altijd het geval, wat wel blijkt uit het feit dat minimaal 1/3 van de patiënten die met SSRI's of SNRI's worden behandeld ook een slaapmiddel krijgt voorgeschreven⁸¹.

Verschuillende onderzoeken laten zien dat afzonderlijke farmacotherapeutische behandeling van slaapproblemen die optreden bij een stemmingsstoornis een goede strategie is, zowel met het oog op de insomnie als op de depressieve stoornis. Deze onderzoeken betreffen voornamelijk slaapmiddelen, zoals benzodiazepinen en zolpidem^{73,75,77,78,80}. Een nadeel van slaapmiddelen is dat ze kunnen leiden tot gewenning en afhankelijkheid en daarom slechts voor een korte tijdsperiode of intermitterend gebruikt dienen te worden. Alternatief zou een subtherapeutische avonddosis van een slaapbevorderend antidepressivum kunnen worden ingezet. Ondanks het ontbreken van gecontroleerde polysomnografische studies naar de effectiviteit ervan, worden bijvoorbeeld trazodon en mirtazapine in de klinische praktijk al vaak voorgeschreven als add-on therapie bij SSRI's en SNRI's om de slaapproblemen te verminderen^{3,82}. Bij deze psychofarmaca is, in tegenstelling tot slaapmiddelen, geen sprake van gewenning en het misbruikpotentiaal is minimaal. Uit de weinige onderzoeken die zijn uitgevoerd blijkt dat voor het verbeteren van de slaap over het algemeen veel lagere doseringen nodig zijn dan ter behandeling van een depressie. Trazodon doseringen van 25-150 mg, mirtazapine doses van grofweg 3-10 mg en doxepine doseringen van 3 tot 6 mg, ingenomen rond bedtijd, zijn gunstig voor het verbeteren van de kwantiteit en de kwaliteit van gestoorde nachtslaap. Doordat deze kennis vaak niet aanwezig is, worden in de klinische praktijk helaas vaak onnodig hoge doseringen van deze psychofarmaca voorgeschreven.

Ook niet-farmacologische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie voor insomnie, kunnen nuttig zijn bij de behandeling van comorbide slaapstoornissen bij depressieve patiënten⁸³. Cognitieve gedragstherapie voor insomnie is een effectieve,

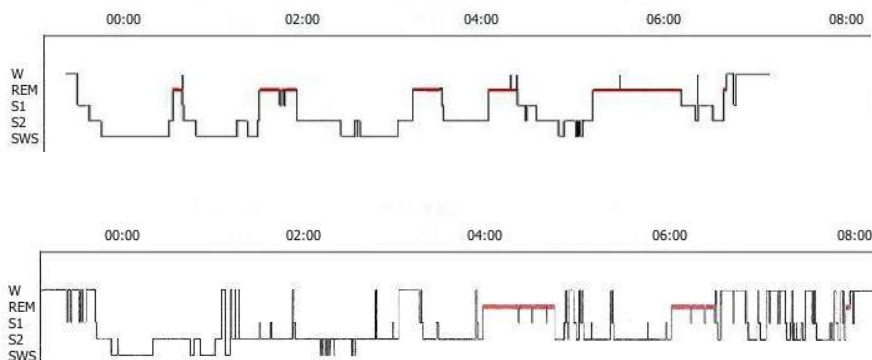
langdurig werkzame behandeling voor slapeloosheid en bestaat meestal uit verschillende componenten, zoals stimuluscontrole, slaaprestrictie, slaaphygiëne, relaxatie en cognitieve therapie⁸⁴. Dat deze interventie ook effectief is bij mensen met een depressieve stoornis blijkt ondermeer uit een pilotonderzoek van Manber en collega's⁷⁹. Zij toonden bij een groep depressieve patiënten die gedurende twaalf weken werden behandeld met escitalopram (5-20 mg) dat cognitieve gedragstherapie voor insomnie in vergelijking met placebo slaaptherapie de remissie van insomnie verhoogde van 8 naar 50% en de remissie van de depressieve stoornis van 33 naar 62%. Insomnie is één van de meest prevalentie en belastende symptomen van stemmingsstoornissen. Veel antidepressiva verstoren de slaap, terwijl andere het in- en doorslapen juist bevorderen, al dan niet in een voor depressie subklinische dosis. Deze review benadrukt het belang van een adequate behandeling van comorbide slaapproblematiek, zowel met het oog op de slaapkwaliteit als de klinische uitkomst, en geeft handvatten voor behandeling.

Polysomnografie van de slaap

Al meer dan 60 jaar worden nachtelijke polysomnografische registraties, minimaal bestaande uit eeg-, emg- en eog-signalen (resp. elektro-encefalogram, elektromyogram en elektro-oculogram), gebruikt voor het bestuderen van de neurofysiologie van de slaap. Deze registraties werden tot voor kort systematisch geëvalueerd aan de hand van criteria van Rechtschaffen en Kales⁸⁵. Recentelijk zijn nieuwe scoringsregels opgesteld⁸⁶. De slaap bestaat uit twee verschillende typen: non-rapid eye movement (non-rem)slaap en remslaap. Aan de hand van karakteristieke eeg-signalen wordt non-remslaap onderverdeeld in de lichte slaapstadia S1 en S2 en de diepe slaapstadia S3 en S4 (volgens Rechtschaffen en Kales⁸⁵), samen 'slow-wave sleep' (SWS) genoemd. Non-remslaap en remslaap volgen elkaar op, vormen cycli van 80-100 minuten (zie figuur 1). Gedurende de nacht wordt de non-remslaap over het algemeen lichter en worden de remslaapepisoden langer.

De volgende groepen slaapparameters worden onderscheiden: slaapinitiatie, slaapcontinuïteit en slaaparchitectuur. Slaapinitiatie ofwel slaaplatentie is de tijd die verstrijkt tussen 'licht uit' en het eerste optreden van S2 (volgens Rechtschaffen en Kales⁸⁵). Remslaaplatentie is de tijd tussen het inslapen en het eerste optreden van remslaap. Continuïteitsvariabelen zijn onder meer de totale slaaptijd (TST), het aantal malen wakker worden, de totale waaktijd na het inslapen en de slaapefficiëntie (%): de ratio van TST en totale bedtijd. De remslaap- en non-remslaapstructuur zijn het aantal minuten of het percentage tijd doorgebracht in ieder afzonderlijk slaapstadium.

Figuur 1: boven een hypnogram van een gezonde, 37-jarige man en onder van een 54-jarige vrouw met een depressie, die behandeld wordt met paroxetine 10 mg (in opbouwfase).



Literatuur

1. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiat* 1989;154:201-206.
2. Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiat* 1998;59 (suppl 4):55-65. Review
3. Thase ME. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:217-226. Review
4. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances and the effects of antidepressants. *Int Rev Psychiatr* 2005;17:237-245. Review
5. Harvey AG. Insomnia, psychiatric disorders, and the transdiagnostic perspective. *Curr Dir Psychol Sci* 2008;17:299-303. Review
6. Spoomaker VI, van den Bout J. Depression and anxiety complaints: relations with sleep disturbances. *Eur Psychiat* 2005;20:243-245.
7. Reynolds CF. Sleep and affective disorders: a minireview. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:583-591. Review
8. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *J Am Med Assoc* 1989;262:1479-1484.
9. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbances and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiat* 1996;39:411-418.
10. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 2008;31:473-480.
11. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiat Res* 2003;37:9-15.
12. Carney CE, Segal ZV, Edinger JD, et al. A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiat* 2007;68:254-260.

13. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res* 2000;9:43-48.
14. Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract* 2002;51:229-235.
15. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:533-559. Review.
16. Wilson S, Argypoulos S. Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927-947. Review.
17. Winokur A, Gary KA, Rodner S, et al. Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depress Anxiety* 2001;14:19-28. Review.
18. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiat* 2005;58:510-514.
19. Tribl GG, Wetter TC, Schredl M. Dreaming under antidepressants: a review on evidence in depressive patients and healthy volunteers. *Sleep Med Rev* 2012; epub ahead of print. Review
20. Birkenhäger TK, Bruijn JA, Nolen WA, et al. MAO-remmers als antidepressiva: een literatuuroverzicht betreffende indicatiegebied en werkingsmechanisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1994;33:445-462. Review.
21. Monti JM. Effect of reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep in depressed patients. *Br J Psychiat* 1989 Suppl:61-65.
22. Minot R, Luthringer R, Macher JP. Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int J Clin Psychopharmacol* 1993;7:181-189.
23. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, et al. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav R* 1990;14:49-63.
24. Doerr JP, Spiegelhalder K, Petzold F, et al. Impact of escitalopram on Nocturnal sleep, daytime sleepiness and performance compared to amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy male subjects. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:166-173.
25. Versiani M, Ontiveros A, Mazzotti G, et al. Fluoxetine versus Amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): a double-blind comparison. *Int Clin Psychopharm* 1999; 14:321-327.
26. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiat* 2001;62:453-463.
27. Baker B, Dorian P, Sandor P, et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:15-21.
28. Sonntag A, Rothe B, Guldner J, et al. Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 1996;4:1-13.
29. Wolf R, Dykierck P, Gattaz WF, et al. Differential effects of trimipramine and fluoxetine on sleep in geriatric depression. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:60-65.
30. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1mg, 3mg and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep* 2007;30:1555-1561.

31. Scharf M, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1mg, 3mg and 6mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiat* 2008;69:1557-1564.
32. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, et al. Efficacy and safety of doxepin 1mg and 3 mg in a 12 week sleep and outpatient trial of elderly subjects in chronic primary insomnia. *Sleep* 2010;33:1553-1561.
33. Kupfer DJ, Ehlers CL, Pollock BG, Nathan RS, Perel JM. Clomipramine and EEG sleep in depression. *Psychiat Res* 1989;30:165-180.
34. Lepine JP, Goger J, Blashko C, et al. A double-blind study of the efficacy and safety of sertraline and clomipramine in outpatients with severe major depression. *Int Clin Psychopharm* 2000;15:263-271.
35. Chalon S, Pereira A, Lainey E, et al. Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharm* 2005;177:1-10.
36. Volkens AC, Tulen JHM, Van den Broek WW, et al. 24-Hour motor activity after treatment with imipramine or fluvoxamine in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharm* 2002;12:273-278.
37. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, et al. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology* 2012;78:1583-1589.
38. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32:692-698. Review
39. Gursky JT, Krahn LE. The effects of antidepressants on sleep: a review. *Harvard Rev Psychiat* 2000;8:298-306. Review
40. Feige B, Voderholzer U, Riemann D, et al. Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharm* 2002;26:246-58.
41. Haro R, Drucker-Colín R. Effects of long-term administration of nicotine and fluoxetine on sleep in depressed patients. *Arch Med Res* 2004;35:499-506.
42. Roth T. Diagnosis and treatment of sleep disorders in the depressed elderly [abstract] Presented at the American Psychiatric Association 150th Annual Meeting Industry Supported Symposium 23 – Depression in the Elderly; May 17-22. 1997; San Diego, CA.
43. Ellison JM, Stanziani P. SSRI-associated nocturnal bruxism in four patients. *J Clin Psychiat* 1993;54:432-434.
44. Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine-induced bruxism. *Annals Pharmacother* 1996;30:1246-1248.
45. Wilson SJ, Bailey JE, Alford C, et al. Effects of 5 weeks of administration of fluoxetine and dothiepin in normal volunteers on sleep, daytime sedation, psychomotor performance and mood. *J Psychopharmacol* 2002;16:321-331.
46. Wilson SJ, Bailey JE, Alford C, et al. Sleep and daytime sleepiness the next day following single night-time dose of fluvoxamine, dothiepin and placebo in normal volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14:378-386.
47. Kupfer DJ, Perel JM, Pollock BG, et al. Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biol Psychiat* 1991;29:23-40.
48. Hicks JA, Argyropoulos SV, Rich AS, et al. Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression. *Br J Psychiat* 2002;180:528-535.

49. Van Bommel AL, Van den Hoofdakker RH, Beersma DGM, et al. Changes in sleep polygraphic variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. *Psychopharm* 1993;113:225-230.
50. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, et al. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice: a Nordic multicentre clinical study. *Int J Clin Psychopharm* 1994;9(suppl. 1):41-48.
51. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anx* 1999;9:54-60.
52. Jindal RD, Friedman ES, Berman SR, et al. Effects of sertraline on sleep architecture in patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:540-548.
53. Paul MA, Gray G, Lange M. The impact of sertraline on psychomotor performance. *Aviat Space Envir Md* 2002;73:964-970.
54. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiat* 1997;58:348-350.
55. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:637-646.
56. Kluge M, Schüssler P, Steiger A. Duloxetine increased stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharm* 2007;17:527-531.
57. Yamadera H, Nakamura S, Suzuki H, et al. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiat Clin Neuros* 1998;52:439-443.
58. Suzuki H, Yamadera H, Nakamura S et al. Effects of trazodone and imipramine on the biological rhythm: an analysis of sleep EEG and core body temperature. *J Nippon Med Sch* 2002;69:333-341.
59. Ware JC, Rose V, McBrayer RH. The acute effects of nefazodone, trazodone and buspirone on sleep and sleep-related penile tumescence in normal subjects. *Sleep* 1994;17:544-550.
60. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998;13:191-198.
61. Montgomery I, Oswald I, Morgan K, et al. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:139-144.
62. Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H et al. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiat Clin Neuros* 1999;53:193-194.
63. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiat* 2005;66:469-476. Review
64. Ruigt GSF, Kemp B, Groenhout CM et al. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:551-554.
65. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002;6:666-668.

66. Winokur A, Sateia M, Hayes J, et al. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiat* 2000;48:75-78.
67. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, et al. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002;46:197-201.
68. Shen J, Chung SA, Kayumov L, et al. Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients with mirtazapine. *Can J Psychiat* 2006;51:27-34.
69. Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, et al. Changes in sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:832-844.
70. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to Fluoxetine. *J Clin Psychiat* 1999;60:221-225.
71. Nelson JC, Portera L, Leon AC, et al. Residual symptoms in depressed patients after treatment with Fluoxetine or reboxetine. *J Clin Psychiat* 2005;66:1409-1414.
72. Reynolds CF, Frank E, Houck PR, et al., Which elderly patients with remitted depression remain well with continued interpersonal psychotherapy after discontinuation of antidepressant medication? *Am J Psychiat* 1997;154:958-62.
73. Birkenhager TK, Moleman P, Nolen WA. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:181-195.
74. Smith WT, Lønborg PD, Glaudin V, et al. Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiat* 1998;155:1339-1345.
75. Lønborg PD, Smith WT, Glaudin V, et al. Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbances and core symptoms of depression. *J Affect Disord* 2000;61:73-79.
76. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, et al. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatr Neurosci* 2000;25:337-46.
77. Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiat* 1999;60:668-676.
78. Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiat* 2006;59:1052-1060.
79. Manber R, Edinger JD, Gress JL, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 2008;31:489-495.
80. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr, et al. Treatment of insomnia in depressed insomniacs: effects on health-related quality of life, objective and self-reported sleep, and depression. *J Clin Sleep Med* 2010;6:322-329.

81. Cook MD, Conner J. Retrospective review of hypnotic use in combination with fluoxetine or sertraline. *Clin Drug Investigations* 1995;155:61-65.
82. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. The effect of melatonergic and non-melatonergic antidepressants on sleep: weighing the alternatives. *World J Biol Psychiat* 2009;10:342-354. Review
83. Harvey AG. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:297-319.
84. Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, et al. *Cognitive Behavioral Treatment of Insomnia: A Session-by-Session Guide*. New York: Springer Science + Business Media LLC, 2005.
85. Rechtschaffen A, Kales A. *Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute, UCLA, 1968.
86. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
87. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiat* 1989;154:201-206.
88. Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiat* 1998;59 (suppl 4):55-65. Review
89. Thase ME. Depression and sleep: pathophysiology and treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:217-226. Review
90. Argyropoulos SV, Wilson SJ. Sleep disturbances and the effects of antidepressants. *Int Rev Psychiatr* 2005;17:237-245. Review
91. Harvey AG. Insomnia, psychiatric disorders, and the transdiagnostic perspective. *Curr Dir Psychol Sci* 2008;17:299-303. Review
92. Spoormaker VI, van den Bout J. Depression and anxiety complaints: relations with sleep disturbances. *Eur Psychiat* 2005;20:243-245.
93. Reynolds CF. Sleep and affective disorders: a minireview. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:583-591. Review
94. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *J Am Med Assoc* 1989;262:1479-1484.
95. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbances and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiat* 1996;39:411-418.
96. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 2008;31:473-480.
97. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiat Res* 2003;37:9-15.
98. Carney CE, Segal ZV, Edinger JD, et al. A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiat* 2007;68:254-260.
99. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res* 2000;9:43-48.

100. Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract* 2002;51:229-235.
101. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:533-559. Review.
102. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927-947. Review.
103. Winokur A, Gary KA, Rodner S, et al. Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depress Anxiety* 2001;14:19-28. Review.
104. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiat* 2005;58:510-514.
105. Tribl GG, Wetter TC, Schredl M. Dreaming under antidepressants: a review on evidence in depressive patients and healthy volunteers. *Sleep Med Rev* 2012; epub ahead of print. Review
106. Birkenhäger TK, Bruijn JA, Nolen WA, et al. MAO-remmers als antidepressiva: een literatuuroverzicht betreffende indicatiegebied en werkingsmechanisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1994;33:445-462. Review.
107. Monti JM. Effect of reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep in depressed patients. *Br J Psychiat* 1989 Suppl:61-65.
108. Minot R, Luthringer R, Macher JP. Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int J Clin Psychopharmacol* 1993;7:181-189.
109. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, et al. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav R* 1990;14:49-63.
110. Doerr JP, Spiegelhalder K, Petzold F, et al. Impact of escitalopram on Nocturnal sleep, daytime sleepiness and performance compared to amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy male subjects. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:166-173.
111. Versiani M, Ontiveros A, Mazzotti G, et al. Fluoxetine versus Amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): a double-blind comparison. *Int Clin Psychopharm* 1999; 14:321-327.
112. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiat* 2001;62:453-463.
113. Baker B, Dorian P, Sandor P, et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:15-21.
114. Sonntag A, Rothe B, Guldner J, et al. Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 1996;4:1-13.
115. Wolf R, Dykieriek P, Gattaz WF, et al. Differential effects of trimipramine and fluoxetine on sleep in geriatric depression. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:60-65.
116. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1mg, 3mg and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep* 2007;30:1555-1561.
117. Scharf M, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1mg, 3mg and 6mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiat* 2008;69:1557-1564.

118. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, et al. Efficacy and safety of doxepin 1mg and 3 mg in a 12 week sleep and outpatient trial of elderly subjects in chronic primary insomnia. *Sleep* 2010;33:1553-1561.
119. Kupfer DJ, Ehlers CL, Pollock BG, Nathan RS, Perel JM. Clomipramine and EEG sleep in depression. *Psychiat Res* 1989;30:165-180.
120. Lepine JP, Goger J, Blashko C, et al. A double-blind study of the efficacy and safety of sertraline and clomipramine in outpatients with severe major depression. *Int Clin Psychopharm* 2000;15:263-271.
121. Chalon S, Pereira A, Lainey E, et al. Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharm* 2005;177:1-10.
122. Volkers AC, Tulen JHM, Van den Broek WW, et al. 24-Hour motor activity after treatment with imipramine or fluvoxamine in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharm* 2002;12:273-278.
123. Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, et al. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology* 2012;78:1583-1589.
124. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32:692-698. Review
125. Gursky JT, Krahn LE. The effects of antidepressants on sleep: a review. *Harvard Rev Psychiat* 2000;8:298-306. Review
126. Feige B, Voderholzer U, Riemann D, et al. Fluoxetine and sleep EEG: effects of a single dose, subchronic treatment, and discontinuation in healthy subjects. *Neuropsychopharm* 2002;26:246-58.
127. Haro R, Drucker-Colín R. Effects of long-term administration of nicotine and fluoxetine on sleep in depressed patients. *Arch Med Res* 2004;35:499-506.
128. Roth T. Diagnosis and treatment of sleep disorders in the depressed elderly [abstract] Presented at the American Psychiatric Association 150th Annual Meeting Industry Supported Symposium 23 – Depression in the Elderly; May 17-22. 1997; San Diego, CA.
129. Ellison JM, Stanziani P. SSRI-associated nocturnal bruxism in four patients. *J Clin Psychiat* 1993;54:432-434.
130. Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine-induced bruxism. *Annals Pharmacother* 1996;30:1246-1248.
131. Wilson SJ, Bailey JE, Alford C, et al. Effects of 5 weeks of administration of fluoxetine and dothiepin in normal volunteers on sleep, daytime sedation, psychomotor performance and mood. *J Psychopharmacol* 2002;16:321-331.
132. Wilson SJ, Bailey JE, Alford C, et al. Sleep and daytime sleepiness the next day following single night-time dose of fluvoxamine, dothiepin and placebo in normal volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14:378-386.
133. Kupfer DJ, Perel JM, Pollock BG, et al. Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biol Psychiat* 1991;29:23-40.
134. Hicks JA, Argyropoulos SV, Rich AS, et al. Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression. *Br J Psychiat* 2002;180:528-535.
135. Van Bommel AL, Van den Hoofdakker RH, Beersma DGM, et al. Changes in sleep polygraphic variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. *Psychopharm* 1993;113:225-230.

136. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, et al. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice: a Nordic multicentre clinical study. *Int J Clin Psychopharm* 1994;9(suppl. 1):41-48.
137. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anx* 1999;9:54-60.
138. Jindal RD, Friedman ES, Berman SR, et al. Effects of sertraline on sleep architecture in patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:540-548.
139. Paul MA, Gray G, Lange M. The impact of sertraline on psychomotor performance. *Aviat Space Envir Md* 2002;73:964-970.
140. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiat* 1997;58:348-350.
141. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:637-646.
142. Kluge M, Schüssler P, Steiger A. Duloxetine increased stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharm* 2007;17:527-531.
143. Yamadera H, Nakamura S, Suzuki H, et al. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiat Clin Neuros* 1998;52:439-443.
144. Suzuki H, Yamadera H, Nakamura S et al. Effects of trazodone and imipramine on the biological rhythm: an analysis of sleep EEG and core body temperature. *J Nippon Med Sch* 2002;69:333-341.
145. Ware JC, Rose V, McBrayer RH. The acute effects of nefazodone, trazodone and buspirone on sleep and sleep-related penile tumescence in normal subjects. *Sleep* 1994;17:544-550.
146. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998;13:191-198.
147. Montgomery I, Oswald I, Morgan K, et al. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:139-144.
148. Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H et al. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiat Clin Neuros* 1999;53:193-194.
149. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiat* 2005;66:469-476. Review
150. Ruigt GSF, Kemp B, Groenhout CM et al. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:551-554.
151. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002;6:666-668.
152. Winokur A, Sateia M, Hayes J, et al. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiat* 2000;48:75-78.

153. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, et al. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002;46:197-201.
154. Shen J, Chung SA, Kayumov L, et al. Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients with mirtazapine. *Can J Psychiat* 2006;51:27-34.
155. Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, et al. Changes in sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:832-844.
156. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to Fluoxetine. *J Clin Psychiat* 1999;60:221-225.
157. Nelson JC, Portera L, Leon AC, et al. Residual symptoms in depressed patients after treatment with Fluoxetine or reboxetine. *J Clin Psychiat* 2005;66:1409-1414.
158. Reynolds CF, Frank E, Houck PR, et al., Which elderly patients with remitted depression remain well with continued interpersonal psychotherapy after discontinuation of antidepressant medication? *Am J Psychiat* 1997;154:958-62.
159. Birkenhager TK, Moleman P, Nolen WA. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:181-195.
160. Smith WT, Londeborg PD, Glaudin V, et al. Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiat* 1998;155:1339-1345.
161. Londeborg PD, Smith WT, Glaudin V, et al. Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbances and core symptoms of depression. *J Affect Disord* 2000;61:73-79.
162. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, et al. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatr Neurosci* 2000;25:337-46.
163. Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiat* 1999;60:668-676.
164. Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiat* 2006;59:1052-1060.
165. Manber R, Edinger JD, Gress JL, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 2008;31:489-495.
166. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr, et al. Treatment of insomnia in depressed insomniacs: effects on health-related quality of life, objective and self-reported sleep, and depression. *J Clin Sleep Med* 2010;6:322-329.
167. Cook MD, Conner J. Retrospective review of hypnotic use in combination with fluoxetine or sertraline. *Clin Drug Investigations* 1995;155:61-65.
168. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. The effect of melatonergic and non-melatonergic antidepressants on sleep: weighing the alternatives. *World J Biol Psychiat* 2009;10:342-354. Review

169. Harvey AG. Sleep and circadian functioning: critical mechanisms in the mood disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:297-319.
170. Perlis ML, Jungquist C, Smith MT, et al. *Cognitive Behavioral Treatment of Insomnia: A Session-by-Session Guide*. New York: Springer Science + Business Media LLC, 2005.
171. Rechtschaffen A, Kales A. *Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute, UCLA, 1968.
172. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Artikel

The Psychosis Recent Onset GRoningen Survey (PROGR-S): defining dimensions and improving outcomes in early psychosis

Edith J. Liemburg, Stynke Castelein, Frank van Es, Anne Neeltje Scholte-Stalenhoef, Gerard van de Willige, Henderikus Smid, Ellen Visser, HenderikusKnegtering en Richard Bruggeman

Abstract

Psychotic disorders are among the most complex medical conditions. Longitudinal cohort studies may offer further insight into determinants of functional outcome after a psychotic episode. This paper describes the Psychosis Recent Onset in GRoningen Survey (PROGR-S) that currently contains data on 1076 early-episode patients with psychosis, including symptoms, personality, cognition, life events and other outcome determinants. Our goal in this report is to give an overview of PROGR-S, as a point of reference for future publications on the effect of cognition, personality and psychosocial functioning on outcomes. PROGR-S contains an extensive, diagnostic battery including anamnesis, biography, socio-demographic characteristics, clinical status, drug use, neuropsychological assessment, personality questionnaires, and physical status tests. Extensive follow-up data is available on psychopathology, physical condition, medication use, and care consumption. Sample characteristics were determined and related to existing literature. PROGR-S (period 1997 – 2009, n=718) included the majority of the expected referrals in the catchment area. The average age was 27 (SD=8.6) and two-thirds were male. The average IQ was lower than that in the healthy control group. The majority had been diagnosed with a psychotic spectrum disorder. A substantial number of the patients had depressive symptoms (479/718, 78%) and current cannabis or alcohol use (465/718, 75%). The level of community functioning was moderate, i.e. most patients were not in a relationship and were unemployed. The PROGR-S database contains a valuable cohort to study a range of aspects related to symptomatic and functional outcomes of recent onset psychosis, which may play a role in the treatment of this complex and disabling disorder. Results reported here show interesting starting points for future research. Thus, we aim to investigate long-term outcomes on the basis of cognition, personality, negative symptoms and physical health. Ultimately, we hope that this paper will contribute improving the health of patients with psychotic disorders.

Key words: cognitive measurement/epidemiology/functional outcome/neuropsychology/psychosis/schizophrenia

Introduction

Psychotic disorders are among the most disabling and expensive medical conditions with a lifetime prevalence of almost 3%^[1]. Diagnostic assessment is complex due to the multifactorial etiology and heterogeneous course of such disorders^[2]. Whereas some patients may recover, others experience an unfavorable course of illness^[3,4]. The reasons for this heterogeneous course are still unclear, but intervention in the early stages of the illness may be an important determinant for functional recovery^[5-7]. Longitudinal cohort studies may offer insight into determinants of functional outcome after a psychotic episode. The goal of this paper is to give an overview of such determinants using the Psychosis Recent Onset in Groningen Survey (PROGR-S) for the first time. This paper should also serve as a point of reference for future publications.

Besides genetic predisposition, life events may determine whether an individual develops psychosis. First episode patients have a higher incidence of traumatic life events^[6], which are predictive for the development of psychosis^[8]. Personality characteristics and coping skills, e.g. for stress management also influence the risk of developing psychosis^[9-11]. Social relationships may help to reduce stress and inhibit the conceptualization of delusional ideas^[12], but individuals with psychosis often experience problems maintaining peer relationships^[13]. A satisfying living situation and occupation also reduce the risk of developing a psychosis^[12].

Lower educational achievements and IQ levels have also been associated with increased risk for psychosis^[6,13] and poor social outcomes^[14,15]. These factors may be indicative of cognitive impairments, which are key symptoms of psychotic disorders^[16,17]. However, a substantial variation in impairment of cognitive functioning is observed across psychotic patients^[18-20] and 25% of patients exhibit cognitive performance within normal limits^[21,22]. Thus, cognition could be a predictor of outcome, along with positive and negative symptoms^[23].

Treatment of psychosis should start as early as possible, since a longer duration of untreated psychosis (DUP) may predict poorer outcomes^[24]. Antipsychotics are a first and important step in treatment, but functional recovery is often poor despite initial symptom reduction^[25,26]. On the other hand, continuation of antipsychotic treatment may prevent relapses^[27], at the cost of serious side effects. Owing to these complex considerations, the optimal treatment strategy for an individual patient is difficult to determine on the basis of current knowledge.

Psychotic patients often have an unhealthy lifestyle (smoking, sedentary, unhealthy food intake)^[28,29]. Combined with antipsychotic treatment, this lifestyle is a risk factor for metabolic syndrome, obesity, movement disorders, liver and kidney dysfunction, diabetes and cardiovascular problems^[30-33]. Moreover, psychotic patients often use substances that may exacerbate psychosis, such as alcohol, cannabis, amphetamines, hallucinogens, and sedatives^[34]. Routine screening for metabolic problems may help to reduce the risk of comorbid physical disorders^[30,35-37].

Other cohort studies have already focused on first-episode samples, but often on the basis of a limited diagnostic range, poor definition of the catchment area, unstructured information on environmental and contextual factors, lack of

information on interventions and neuropsychological function, small sample sizes, no control group, and limited follow-up data [6,7,24,38].

This paper provides an overview of the research setting of the Psychosis Recent Onset in Groningen Survey (PROGR-S) from the Northern Netherlands. PROGR-S is designed to collect data on symptoms, cognition, personality, life events, drug abuse, psychological and physical status, and other determinants that may influence functional outcome in recent-onset psychotic patients [5-7,38]. To date, PROGR-S contains 1076 participants with a recent onset psychosis, and growing, and a matched healthy control group. PROGR-S can be linked to databases with detailed follow-up information on outcome, including a database with annual measurements of physical and psychological health status, social and occupational functioning and quality of life (For an overview of this database: Bartels et al, in prep.), and two databases on daily care consumption and daily medication use.

Methods

Study sample

The diagnostic protocol for PROGR-S was established in 1997 for all inhabitants (550,000) in the Groningen province in the Netherlands who were referred to a psychiatric institution with a suspected recent onset psychotic episode (< 2 years) or evaluated for a recurrent psychotic episode not diagnosed as such before. There was no exclusion based on age, diagnoses, substance abuse, or ethnicity. The database currently contains 1076 patients. A sample of 718 validated cases was analyzed for the current report (1997 – 2009). Between 1997 and 2009, an average of 62 patients were included each year in the PROGR-S database. Certain patients from this period were excluded after referral for the following reasons: no consent for scientific research (n=5), no show/stopped (n=13), non-native language (n=5), second opinion or previously included (n=5), moved or referred (n=5), unknown reason (n=4).

All study procedures were carried out in accordance with the declaration of Helsinki. All data was primarily collected for clinical purposes. Participants gave oral and written informed consent after procedures had been fully explained on the use of the data in our research database, as approved by the Institutional Review Board (IRB). All procedures were in accordance with local and international rules as confirmed by the local ethical committee of the University Medical Center of Groningen. The medical ethical committee of the University Medical Center Groningen declared that their approval was not required, as data were collected for diagnostic purposes, no interventions outside standard care were performed, and data were anonymized for research purposes.

Clinical interviews took place at the clinic at the time of admission. Psychological testing and interviews on clinical background information were carried out after two months, because the first florid psychotic symptoms have often remitted by that time, and would likely interact with test results. All procedures were conducted in Dutch in accordance with standardized protocols. For neuropsychological assessments and personality questionnaires, patients had to be native Dutch

speakers. The results of these tests are standardized to the Dutch population. The PROGR-S-protocol takes 7-9 hours to complete, divided over two sessions.

Measurements

PROGR-S serves as a baseline measurement after a first psychosis. For a large number of patients, a yearly follow-up measurement is also available (Pharmacotherapy Outcome and Monitoring Survey; PHAMOUS; Bartels et al., in prep.). Moreover, there is a daily registration of care consumption by the Psychiatric Case Registry Northern Netherlands (PCRNN). For an overview of all measures, see Supporting information file S1. The PROGR-S-protocol included the following assessments:

Anamnesis (medical history) and biography: obtained from the patient and, if possible, together with close relations (mostly parents) for hetero-anamnesis and information on childhood development. Anamnesis included nature, severity, and consequences of symptoms for daily functioning, along with the use of medication, recreational drugs, and family anamnesis (history of illness in family). The biography focused on signs of an early developmental disorder, childhood and current psychological traumas (such as abuse, neglect, and personal loss), and the highest level of social and intellectual functioning reached, including living situation and occupation.

Clinical and diagnostic data: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a semi-structured interview on symptom severity of psychotic disorders including three subscales, Positive symptoms, Negative Symptoms and General psychopathology^[39]; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS): a semi-structured interview on the severity of depressive symptoms that may be more sensitive to treatment effects than other depression interviews^[40,41]; Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN): a comprehensive psychiatric diagnostic interview (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-IV) and severity on the basis of an algorithm^[42]; Global Assessment of Functioning (GAF): a DSM-IV rating by the clinician indicating the level of social, occupational, and psychological functioning of the individual^[43]. The Camberwell Assessment of Needs (CAN) measures whether the clinical and social needs of people with severe mental illnesses are being met^[44].

Functioning measurements: Groningen Social Disabilities Schedule (GSDS): a schematic interview on disabilities in social functioning in the domains of self-care, household activities and relations with close family, extended family and partner, societal integration, relationships with friends, work, and daily activities^[45];

Psychological assessment including most neurocognitive domains of the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery (MATRICS)-Consensus^[46], except social cognition: the Stroop Test^[47,48], Trail Making Test^[49], California Verbal Learning Test, Dutch edition [50], Continuous Performance Test^[51], Finger Tapping Test^[52], and the Digit Symbol Substitution, Block Design, Arithmetic and Information subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III^[53], administered in a fixed order within approximately two hours.

Personality measures: Neuroticism-Extroversion-Openness - Five-Factor

Inventory (NEO-FFI): a self-report personality questionnaire that includes five important domains of personality, namely Neuroticism, Extraversion, Openness, Agreeableness, and Conscientiousness^[54] -Dutch version^[55]; Utrecht Coping List (UCL): a self-report questionnaire measuring a range of coping strategies, including Problem solving, Distraction, Avoidance, Social support, Passive coping, Emotional expression, and Comforting^[56].

Physical health status: Physical examination includes blood pressure, heart rate, height and weight. If necessary, additional tests can be performed; Laboratory tests include testing for general health conditions, anemia, liver function, signs of diabetes, risk factors for heart and vascular disease, kidney function, pituitary function, and syphilis.

Training and instruction of test psychologists for the neurocognitive battery were conducted on site in order to ensure uniform testing. Psychiatrists were trained by the Groningen World Health Organization (WHO) Training Center to administer the SCAN diagnostic interview (see below). Training of the research nurses for PANSS and GSDS (see below) was provided at investigator meetings, supplemented by written training materials. Training for the PANSS and GSDS included rating a videotaped interview, followed by discussion and review of ratings in accordance with strict guidelines (e.g. PANSS score should not deviate more than one point per item). Booster meetings were organized annually, to maintain inter-rater reliability.

Control sample

A healthy control sample (n=70) was selected based on random sampling from the community through the local municipal administration. Selected controls (n = 1000) received an information letter informing them about the study and inviting them to participate. In total, 93 controls responded to the invitation and 70 were eligible for inclusion in the study. Five individuals had to be excluded and 18 declined to participate or were no shows. Controls were matched with patients on age, gender and highest educational level. A male/female ratio similar to the patient sample was included, and because onset of psychosis generally occurs early in life, we selected healthy subjects between 18 and 50 years old. Exclusion criteria for controls included a psychiatric or neurological history or a first-degree family member with a psychiatric diagnosis (defined as absence of any lifetime psychiatric symptoms assessed with the screening questions of the SCAN-interview)^[42]. Subjects were excluded if they had an excessive alcohol intake (21 units per week for males and 15 for females; according to Dutch government guidelines), more than one unit of cannabis per week or any hard drugs. Participants were instructed to abstain from cannabis and alcohol for 24 hours prior to testing. The research protocol for controls included the cognitive test-battery, NEO-FFI, UCL, and demographic data including age, gender, educational achievements and occupation.

Research data management

Certified medical staff performed data collection. Patient information for clinical purposes was stored in the local mental health care information system and in paper medical records. Research assistants entered data for the research database from the medical records using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20; IBM

Inc. New York, USA). Personal data and research data could not be linked directly. Researchers using the database received an anonymized version. The PROGR-S database is too comprehensive and valuable to be made publicly available without any restrictions. In accordance with the PLOS ONE data sharing policy, data from the PROGR-S cohort is available by contacting Edith Liemburg (e.j.liemburg@umcg.nl). Persons requesting data should fill in a shortdata-request form indicating their research question and aims, desired variables, and a short description of the analysis plan. After approval by the PROGR-S steering committee, a custom-made database with the requested data will be provided.

For an overview of the sample, socio-demographic and clinical data are presented in this paper. Socio-demographic data are shown for patients and healthy controls: education level (elementary school (1) up to university (8)^[57], ethnicity (native or not), occupation, living situation and IQ (based on WAIS III^[53]). Clinical data on patients is also included: DSM-IV diagnosis (grouped according to Bromet et al.^[58], GAF score, PANSS score, MADRs score and categorization of severity of depression according to Hermann et al.^[59], number of psychotic episodes, duration of untreated psychosis (DUP), lifetime drug/alcohol use, and use of antipsychotics (haloperidol equivalents according to Andreasen et al.^[60]).

Due to non-normal distribution of the data, a Mann Whitney U test had to be used to compare patients with healthy controls on age, IQ and education level, and a Chi-square test for independence to test for differences in gender distribution. Other characteristics, such as occupation, were only compared visually between both groups.

Results

The PROGR-S database currently includes 1076 patients. In this paper, we included a validated set of 718 patients (1997 – 2009). Table 1 gives an overview of the socio-demographic characteristics of both patients and healthy controls (n=70). The average age is 27 years (SD=8.6) and 73% of the sample is male. Patients and healthy controls were of a similar age ($Z=0.88$, $p=0.38$). Although onset of psychosis is often later in females than males, the age distribution for males and females was similar in patients and matched healthy controls, except that female controls had a non-significant larger age range ($Z=1.0$, $p=0.32$) (25%, 50%, 75%; male patients: 21, 25, 31 years; male controls: 22, 25, 29; female patients: 22, 26, 33; female controls: 21, 29, 44). Despite specific selection of males at later stages of the study, the gender ratio was significantly different in each group ($\chi^2=8.7$, $p=0.003$). Patients also had a lower level of the highest level of education reached ($Z=8.0$, $p<0.005$) and a lower IQ ($Z=7.7$, $p<0.0005$). Only one third of patients had a paid job and almost half were unemployed, whereas only one person in the control group was unemployed. Moreover, 50% of the control sample were students versus only 16% of patients.

Table 2 shows the clinical characteristics of the patient sample. As patients could be referred for any type of disorder that may include psychotic symptoms, some patients had a primary diagnosis outside the psychotic spectrum. Moreover, due to

Table 1 overview of demographical and clinical characteristics of the patients and controls in PROGR-S, the last column give the p-value of the comparison between both groups

		Patients <i>mean (SD; range)</i> <i>/ number (%)</i>	Controls <i>mean (SD; range)</i> <i>/ number (%)</i>	p-value
Age		27.7 (8.6; 16-69)	28.8 (9.3; 18-49)	0.38
Gender	<i>Male</i>	525 (73.0)	39 (55.7)	0.003
	<i>Female</i>	193 (27.0)	31 (44.3)	
Education highest level reached¹	<i>Elementary school</i>	4 (0.6)	1 (1.4)	<0.0005
	<i>Secondary school</i>	122 (16.9)	1 (1.4)	
	<i>High school</i>	58 (8.1)	3 (4.3)	
	<i>Vocational education</i>	245 (34.1)	4 (5.7)	
	<i>University</i>	259 (36.1)	61 (87.2)	
	<i>Other</i>	30 (4.2)	0	
IQ²		93.3 (14.3; 54-138)	110.7 (14.7; 75-140)	<0.0005
Ethnicity	<i>Native</i>	594 (82.7)	97.1	
	<i>Non-native</i>	124 (17.3)	2.9	
Occupation	<i>Unemployed</i>	309 (43.0)	1 (1.4)	
	<i>Paid job</i>	219 (30.5)	37 (52.9)	
	<i>Voluntary job</i>	39 (5.4)		
	<i>Student</i>	114 (15.9)	31 (44.3)	
	<i>Other</i>	7 (1.0)	0	
Living situation	<i>Married</i>	35 (4.9)	9 (12.9)	
	<i>Living alone</i>	353 (49.2)	14 (20.0)	
	<i>Living with parents</i>	242 (33.7)	2 (2.9)	
	<i>Partner (not married)</i>	50 (7.0)	26 (37.1)	
	<i>Mental health institute</i>	22 (3.1)	0	
	<i>Other</i>	16 (2.2)	0	

¹ According to Verhage, 1984^[57]

² Based on the WAIS III^[53]

Table 2 Clinical characteristics of participants in PROGR-S

		mean	SD	range	%
Diagnosis¹	<i>No diagnosis</i>				0.7
	<i>Schizophrenia</i>				42.3
	<i>Substance induced psychosis</i>				4.2
	<i>Psychotic disorder, other</i>				20.2
	<i>Schizophreniform disorder</i>				9.0
	<i>Schizoaffective disorder</i>				4.5
	<i>Delusional disorder</i>				3.2
	<i>Bipolar disorder</i>				4.8
	<i>Affective disorders, other</i>				6.0
	<i>Other diagnoses</i>				5.1
GAF²		54.4	13.8	16-99	
DUP	<i>< 1 month</i>				10.3
	<i>1 - 2 month</i>				6.7
	<i>2 - 3 month</i>				7.3
	<i>> 3 month</i>				42.3
	<i>Unknown</i>				33.3
Number of psychotic episodes	<i>One</i>				74.6
	<i>Two</i>				8.8
	<i>Three</i>				5.5
	<i>Unknown</i>				11.1
PANSS Positive subscale		12.6	4.8	7-32	
PANSS Negative subscale		14.3	6.0	7-41	
PANSS General subscale		29.7	8.1	16-64	
MADRS³	<i>Normal/symptoms absent</i>	13.2	8.9	0-40	25.1
	<i>Mild depression</i>				44.7
	<i>Moderate depression</i>				20.2
	<i>Severe depression</i>				1.8
	<i>Unknown</i>				8.2
	<i>Unknown</i>				8.2
Lifetime	<i>Cannabis</i>				61.7
	<i>Alcohol</i>				44.5
	<i>Other substances</i>				2.3
Present state (3 months)	<i>Cannabis</i>				29.5
	<i>Alcohol</i>				12.7
	<i>Other substances</i>				0.7
Use of antipsychotics (dose & % using)	<i>Medication naive</i>				19.1
Use of common antipsychotics (dose & % using)	<i>Risperidone</i>	3.2	1.5	1-10	23.7
	<i>Olanzapine</i>	12.3	5.6	2-30	28.0
	<i>Quetiapine</i>	463.7	244.9	50-1000	7.9
	<i>Clozapine</i>	360.4	135.3	127-750	5.2
	<i>Aripiprazole</i>	13.1	6.0	7.5 - 30	3.6
	<i>Other oral antipsychotics</i>				7.9
Haloperidol equivalents⁴		6.3	3.8		

¹According to SCAN-interview (Giel and Nienhuis, 1996)^[42].²1=severe dysfunction, 100=optimal functioning.³Categorized according to Herrmann et al. (1998)^[59].⁴According to Andreassen et al., 2010^[60].

the recent onset of psychosis, a definitive diagnosis could often not be established at that point, resulting in a high incidence of differential and comorbid diagnoses. The other primary diagnoses in Table 2 included the following: cannabis abuse/dependence (n=8), other substance abuse/dependence (n=3), autistic/developmental problems (n=5), somatoform disorder (n=2), Tourette's syndrome (n=1), dissociative disorder (n=2), identity problems (n=2), and others (n=5). It is worth noting that these patients had a diagnosis on the psychotic spectrum as differential or comorbid diagnosis. The average level of functioning according to the GAF was moderate (mean=54.4, SD=13.8). Although all patients were treated for a first episode of psychosis, 14.4 % reported similar psychotic symptoms in the past, and were therefore reported here as second or third episode psychosis. The DUP was shorter than three months for 36% (for the known cases; 175 out of 479). The average severity of symptoms during the PANSS-interview was mild to moderate, i.e. an average PANSS score per item of 2-3 (mild-moderate). A substantial number of individuals reported depressive symptoms and current substance use, mainly cannabis or alcohol. 80% of the patients were already receiving antipsychotic treatment at the time of inclusion in PROGR-S, with an average dosage of 6 mg (SD=3.8) of haloperidol equivalents.

Discussion

This article presents the objectives, recruitment strategies, assessment methods, and sample characteristics of the PROGR-S database. Many factors influence outcomes for patients with psychosis [58]. PROGR-S will enable us to study these factors in more detail. The descriptive overview of the present paper^[61] sets the stage for future PROGR-S-based reports.

Between 1997 and 2009, an average of 62 patients were included every year in the PROGR-S database. The province of Groningen has a population of 550,000. On the basis of an incidence of psychosis of between 10 and 20 per 100 000 persons in the Netherlands^[62], we estimate that between 55 and 110 persons within the province will develop psychosis every year. This indicates that PROGR-S has a relatively good catchment and therefore a representative geographic cohort. In the following paragraphs, relevant sample characteristics are discussed and comparisons are drawn with other studies.

The socio-demographic characteristics of our sample fit the general picture for patients with a psychotic illness^[24,38,63-65]. Most patients in the sample were aged between 20 and 30 years, and the male - female ratio was 2:1^[66]. Moreover, most patients were unemployed and lived alone or with their parents. Healthy peers often had a job and higher educational achievements than patients. This may indicate that patients with a recent onset psychosis have less beneficial living conditions than their peers without a disorder. Social engagement and personality are important indicators for outcome in psychosis^[67-69]. At present, research is underway on how personality and social participation influence outcomes for psychotic patients. Unfortunately, information on the living situation of healthy controls was not recorded. However, our database will be linked to socio-demographic data (including living situation)

collected by the Dutch government, which is expected to provide interesting opportunities for future research.

Patients had an average IQ of 93, whereas the average IQ of the control group was 111. Notably, a relatively large proportion of the patient group had university level education, which can be explained by the fact that Groningen is a university town. It has been shown that neurocognitive deficits already existed before the first episode of psychosis, and that cognitive therapy may help to improve cognition, in contrast with medication^[70,71]. One of our goals will be to investigate whether first episode cognitive function predicts functional outcome later on.

Approximately 36% of the patients experienced a DUP shorter than three months and there was a wide variety in length. These findings are similar to those of other studies^[24,63,65]. Unfortunately, a long DUP may result in an unfavorable outcome for a recent onset psychosis^[72]. The wide variety in DUP we observed may be an interesting starting point to study the effect of treatment in early versus late stages of psychosis^[73]. The GAF score was around 55 (optimal functioning=100), which seems to be in line with other first episode psychosis studies^[24,63,64]. Combined with the mild to moderate PANSS scores^[38], these results indicate that patients were not severely ill at the time the diagnostic interview was administered. This may be explained by the use of antipsychotics at the time of assessment. The majority of the patients were already taking antipsychotic medication. The average dose of 6 mg haloperidol equivalents is relatively high according to current indications^[74].

However when data collection began, higher doses were common practice. Dosages declined over time in our sample, with an average of 6.4 in the first year and 5.6 in the last year. Some of the patients used multiple antipsychotics or relatively high doses of first-generation antipsychotics. Moreover, the haloperidol equivalents calculated^[60] may be relatively high, e.g. for risperidone. It is worth noting that although minimal intervention with medication is often advised, recent studies show that discontinuation lead to a high risk of symptom reoccurrence^[75].

Furthermore, a quarter of patients show persistent symptoms after treatment^[76], and treatment response may be predicted based on baseline factors^[77]. The follow-up databases contains detailed information on medication prescriptions and related health status of the patients, because improvement of treatment and physical health is our main research goal.

Three quarters of the patients in the PROGR-S database reported past or current use of cannabis or alcohol. This fits with earlier findings in other studies on psychotic patients^[63,78]. It has been shown that individuals with a psychotic disorder who use cannabis are more likely to develop psychotic symptoms than healthy controls^[79,80] and that cannabis may cause long-term cognitive impairments^[81]. Scientific knowledge on the effect of alcohol abuse on psychosis is limited. We hope that our database will provide important information on the effect of cannabis, alcohol, and other drugs on the clinical course after a psychosis.

According to the MADRS, a high incidence of mild to moderate depression was present in the PROGR-S patient sample (n=479/78%), which fits with earlier reported incidences of depression in psychotic patients^[63,82], including in our follow-up sample^[83]. Given the major burden of depression on top of other symptoms of psychosis, this should be an important focus for future research.

The primary goal of PROGR-S is to collect data for diagnostic assessment; therefore the database may not be entirely suited for scientific purposes. However, the large naturalistic sample, covering more than 75% of patients with psychosis in the province of Groningen may outweigh this, as generalization to the population is desirable. Moreover, socio-demographic matching of our healthy control sample was limited, despite our efforts. We will extend the control group to achieve better matching.

Opportunities to link the information to other existing databases add to the value of PROGR-S. In this way, costs savings can be achieved as outcomes can be derived from existing initiatives.

In conclusion, the PROGR-S database is a valuable geographic cohort that can be used to study various aspects that may play a role in the treatment of psychosis. In future studies, we will examine hypotheses on the effect of neurocognitive capacities, psychosocial functioning, personality traits and coping styles on functional outcome. Ultimately, we hope to gain more insight into outcome of psychotic disorders that will contribute to health improvements in patients with psychotic disorders.

Acknowledgements

PROGR-S is a joint initiative of the University Center Psychiatry and Lentis Mental Health care. We wish to thank all the patients who participated in PROGR-S and the staff from the University Center Psychiatry of the University Medical Center Groningen for their contribution to PROGR-S. We would like to specifically thank Erna van 't Hag and Marieke van der Werff for their help with data collection and management.

References

1. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, et al. (2007) Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64: 19-28.
2. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB (2006) A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 36: 1349-1362.
3. Levine SZ, Lurie I, Kohn R, Levav I (2011) Trajectories of the course of schizophrenia: From progressive deterioration to amelioration over three decades. *Schizophr Res* 126: 184-191.
4. van Os J, Kapur S. (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374: 635-645.
5. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR (2010) Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry* 55: 486-497.
6. Zimbron J, Ruiz de Azua S, Khandaker GM, Gandamaneni PK, Crane CM, et al. (2012) Clinical and sociodemographic comparison of people at high-risk for psychosis and with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 127: 210-216.

7. Marshall M, Rathbone J (2011) Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 15: CD004718.
8. Gunter TD, Chibnall JT, Antoniaki SK, McCormick B, Black DW (2012) Relative contributions of gender and traumatic life experience to the prediction of mental disorders in a sample of incarcerated offenders. *BehavSciLaw* 30: 615-630.
9. Devylder JE, Ben-David S, Schobel SA, Kimhy D, Malaspina D, et al. (2012) Temporal association of stress sensitivity and symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med* 43: 1-10.
10. Carver CS, Connor-Smith J (2010) Personality and coping. *Annu Rev Psychol* 61: 679-704.
11. Lysaker PH, Taylor AC (2007) Personality dimensions in schizophrenia: Associations with symptoms and coping concurrently and 12 months later. *Psychopathology* 40: 338-344.
12. van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, Dragt S, Ising HK, et al. (2012) Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: A randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 38: 1180-1188.
13. Saracco-Alvarez R, Rodriguez-Verdugo S, Garcia-Anaya M, Fresan A (2009) Premorbid adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *PsychiatryRes* 165: 234-240.
14. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, et al. (2011) Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 37: S33-40.
15. Bajs M, Janovic S, Bajs M, Dordevic V, Jevtovic S, et al. (2011) Correlation of cognitive functions with some aspects of illness, treatment and social functioning in recurrently hospitalized schizophrenic patients. *CollAntropol* 35: 39-44.
16. Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12: 426-445.
17. Kalkstein S, Hurford I, Gur RC (2010) Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top BehavNeurosci* 4: 373-390.
18. Gold JM, Hahn B, Strauss GP, Waltz JA (2009) Turning it upside down: Areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 19: 294-311.
19. Achim AM, Lepage M (2005) Neural correlates of memory for items and for associations: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *J CognNeurosci* 17: 652-667.
20. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK (2009) What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev* 19: 365-384.
21. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, et al. (2009) Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 35: 1022-1029.
22. Rund BR, Sundet K, Asbjornsen A, Egeland J, Landro NI, et al. (2006) Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *ActaPsychiatrScand* 113: 350-359.
23. Bowie CR, Harvey PD (2005) Cognition in schizophrenia: Impairments, determinants, and functional importance. *PsychiatrClin North Am* 28: 613-33, 626.

24. Hill M, Crumlish N, Clarke M, Whitty P, Owens E, et al. (2012) Prospective relationship of duration of untreated psychosis to psychopathology and functional outcome over 12 years. *Schizophr Res* 141: 215-221.
25. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, et al. (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet* 373: 31-41.
26. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM (2009) How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 14: 429-447.
27. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, et al. (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379: 2063-2071.
28. de Leon J, Diaz FJ (2005) A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76: 135-157.
29. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, van Winkel R, Deckx S, et al. (2010) Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 177: 271-279.
30. Schorr SG. (2010) *Drug safety in patients with psychotic disorders*. Groningen: University of Groningen. pp 30-40.
31. Waterreus A, Morgan VA, Castle D, Galletly C, Jablensky A, et al. (2012) Medication for psychosis--consumption and consequences: The second Australian national survey of psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 46: 762-773.
32. Mcevoy J, Freudenreich O, McGee M, Van dZ, Levin E, et al. (1995) Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 37: 550-552.
33. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. (2007) Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med* 24: 481-485.
34. American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC.
35. Heald A, Montejo AL, Millar H, De Hert M, McCrae J, et al. (2010) Management of physical health in patients with schizophrenia: Practical recommendations. *Eur Psychiatry* 25: S41-5.
36. Montejo AL (2010) The need for routine physical health care in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 25: S3-5.
37. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, et al. (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123: 225-233.
38. Lasalvia A, Tosato S, Brambilla P, Bertani M, Bonetto C, et al. (2012) Psychosis incident cohort outcome study (PICOS). A multisite study of clinical, social and biological characteristics, patterns of care and predictors of outcome in first-episode psychosis. background, methodology and overview of the patient sample. *EpidemiolPsychiatrSci* 21: 281-303.
39. Kay S, Fitzbein A, Opler L (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 231-267.

40. Montgomery SA, Asberg M. (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382-389.
41. Williams JB, Kobak KA (2008) Development and reliability of a structured interview guide for the montgomeryasberg depression rating scale (SIGMA). *Br J Psychiatry* 192: 52-58.
42. Giel R, Nienhuis F (1996) Scan 2.1: *Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry* (In Dutch). Geneve/Groningen: WHO.
43. Hall RC (1995) Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36: 267-275.
44. Phelan M, Slade M, Thornicroft G, Dunn G, Holloway F, et al. (1995) The camberwell assessment of need: The validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with severe mental illness. *Br J Psychiatry* 167: 589-595.
45. Wiersma D (1990) GSDS-II: *Groningensocialdisabilitiesschedule* (In Dutch: GSB-II : De Groningse sociale beperkingen schaal). Groningen: University of Groningen, Department of Social Psychiatry. 143 p.
46. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, et al. (2008) The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 165: 203-213.
47. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18: 643-622.
48. Golden CJ (1978) *Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago, Illinois: Skoelting. 32 p.
49. Spreen O, Strauss E (1998) *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
50. Delis D, Kramer JK, Kaplan E, Ober BA (2000) *CVLT-II. California verbal learning test. adult version. second edition. the psychological corporation*. San Antonio, Texas: Harcourt Assessment Company.
51. Smid HG, de Witte MR, Homminga I, van den Bosch RJ (2006) Sustained and transient attention in the continuous performance task. *J ClinExpNeuropsychol* 28: 859-883.
52. Lezak M (1995) *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
53. Wechsler D (1997) *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale, administration and scoring manual*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation/Harcourt Brace.
54. Costa PT, Jr., McCrae RR (1990) *Revised NEO personality inventory (NEO-PI-R) and the five factor inventory (NEO-FFI): Professional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources Inc.
55. Hoekstra HA, Ormel H, De Fruyt F (1996) *NEO persoonlijkheidsvragenlijsten: NEO PI-R & NEO-FFI. [NEO personality inventories: NEO PI-R & NEO-FFI]*. Lisse, Netherlands: Swets&Zeitlinger.
56. Schreurs PJG, Van de Willige G (1988) *Coping with problems and events: The Utrecht coping list UCL* (In Dutch: Omgaan met problemen en gebeurtenissen: De Utrechtse copinglijst (UCL)). Lisse: Swets&Zeitlinger.
57. Verhage F (1984) *Intelligentie en leeftijd: Onderzoek bij Nederlanders van twaalf tot zeventenzeventig jaar*. Assen: Van Gorcum.

58. Bromet EJ, Kotov R, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M, et al. (2011) Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *Am J Psychiatry* 168: 1186-1194.
59. Hermann D, Sartorius A, Welzel H, Walter S, Skopp G, et al. (2007) Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol Psychiatry* 61: 1281-1289.
60. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC (2010) Antipsychotic dose equivalents and dose-years: A standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67: 255-262.
61. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, et al. (2012) Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 139: 116-128.
62. Wiersma D, De Jong A (1999) Schizophrenia and related disorders (in Dutch: Schizofrenie en aanverwante stoornissen). In: De Jong A, Van den Brink W, Ormel J, Wiersma D, editors. *Handboek psychiatrische epidemiologie*. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom.
63. Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, Mackinnon A, Gleeson JF, et al. (2013) Differences between first episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 147:169-74.
64. Pagan T, Baldessarini RJ, Franklin J, Baethge C (2013) Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 15:229-39.
65. Harrington E, Neffgen M, Sasalu P, Sehgal T, Woolley J (2013) Initial predictors of outcome in an early intervention in psychosis service. *Early Interv Psychiatry* 7:311-4.
66. Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60: 565-571.
67. Bora E, Pantelis C (2013) Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 144: 31-36.
68. Gumley AI, Taylor HE, Schwannauer M, MacBeth A (2014) A systematic review of attachment and psychosis: Measurement, construct validity and outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 129: 257-274.
69. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J (2012) Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: A comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* 2012: 916198.
70. Keefe RS, Harvey PD (2012) Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* (213):11-37. doi: 11-37.
71. Zaytseva Y, Korsakova N, Agius M, Gurovich I. (2013) Neurocognitive functioning in schizophrenia and during the early phases of psychosis: Targeting cognitive remediation interventions. *Biomed Res Int* 2013: 819587.
72. Dell'Osso B, Glick ID, Baldwin DS, Altamura AC (2013) Can long-term outcomes be improved by shortening the duration of untreated illness in psychiatric disorders? A conceptual framework. *Psychopathology* 46: 14-21.

73. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, et al. (2012) Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 142: 12-19.
74. Van Alphen C, Ammeraal M, Blanke C, Boonstra N, Boumans H, et al. (2012) *Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie* (In Dutch: Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie). Utrecht, Netherlands: De Tijdstroom.
75. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL (2014) Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: A systematic review. *Schizophr Res* 152: 408-414.
76. Schennach R, Riedel M, Musil R, Moller HJ (2012) Treatment response in first-episode schizophrenia. *ClinPsychopharmacolNeurosci* 10: 78-87.
77. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ (2010) International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167: 686-693.
78. Meijer JH, Dekker N, Koeter MW, Quee PJ, van Beveren NJ, et al. (2012) Cannabis and cognitive performance in psychosis: A cross-sectional study in patients with non-affective psychotic illness and their unaffected siblings. *Psychol Med* 42: 705-716.
79. Van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators (2011) AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 36: 2529-2537.
80. van der Meer FJ, Velthorst E, Meijer CJ, Machielsen MW, de Haan L (2012) Cannabis use in patients at clinical high risk of psychosis: Impact on prodromal symptoms and transition to psychosis. *Curr Pharm Des* 18: 5036-5044.
81. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators (2011) Evidence that familial liability for psychosis is expressed as differential sensitivity to cannabis: An analysis of patient-sibling and sibling-control pairs. *Arch Gen Psychiatry* 68: 138-147.
82. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ (2009) Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 35: 383-402.
83. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, Knegtering H, Burger H, et al. (2012) The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *Eur Psychiatry* 27: 240-244.

Supporting information captions

S1 Measures and inclusion in PROGR-S and the measures and number of linked cases in the follow-up databases

S1 Measures and inclusion in PROGR-S and the measures and number of linked cases in the follow-up databases

	PROGR-S	PHAMOUS	PCRNN
	<i>Baseline (1997-2009)</i> (N = 718)	<i>Yearly follow-up</i> (2006-2013) (N = 349 48.6%)	<i>Daily follow-up</i> (2000-2012) N = 718 (100%)
Demographical data	Socio-demographic (N=718, 100%)	Socio-demographic (N=349, 49%)	Demographic(N=718, 100%)
Diagnosis	DSM IV (N=712, 99%)	DSM IV (N=349, 49%)	DSM IV(N=666, 92.8%)
Psychopathology	PANSS (N=710, 99%) MADRS (N=659, 92%) GAF (N=662, 92%)	PANSS (N=340,47%) CDSS (N=206, 29%) GAF (N=316, 44%)	
Treatment history	Onset symptoms & treatment (N=485, 68%) Medication use (N=615, 86%) SRA (5 years)	Onset symptoms & treatment (N=337, 47%) Medication use (N=348, 48%) SRA (N=282, 39%)	
Family history	Psychiatric disorders N=614, 86%) Somatic disorders (N=310, 43%)	Somatic disorders (N=346, 48%)	
Life events	Semi-structured biography (N=607, 93%)		
Substance use	Alcohol/cannabis/ hard drugs (self-report) (N=718, 100%)	Alcohol/cannabis/ hard drugs (self-report) (N=348, 48%)	
Physical health	Physical examination (n=220, 31%) Laboratory test (N=586, 82%)	Physical examination (N=348, 48%) Laboratory test (N=334, 47%) Diet and exercise (N=348, 48%)	
Cognition and personality	Cognitive battery (N=622, 87%) NEO-FFI (N=587, 82%) UCL (N=546, 76%)		
Psychosocial functioning	Vocational functioning (N=688, 96%) GSDS (N=562, 78%) MANSA (2 years) HoNOS (2 years)	Vocational functioning (N=272, 38%) MANSA (N=343, 48%) HoNOS (N=345, 48%)	
Care consumption		Care consumption (self-report) (N=349, 49%)	Medical file registration (N=695, 96.8%)
Care needs/ satisfaction	CAN (N=562, 78%)	CSQ (N=274, 38%)	

Abbreviations: PHAMOUS: Pharmacotherapy Monitoring and Outcome Survey; PCRNN: Psychiatric Case Registry Northern Netherlands; CDSS: Calgary Depression Rating Scale[1]; CSQ: Client Satisfaction Questionnaire[2]; MANSA: Manchester Short Assessment of Quality of Life[3]; HoNOS: Health of the Nation Outcome Scales[4]; SRA: Subject's Response to Antipsychotics [5,6]

References

1. Addington D, Addington J, Schissel B (1990) A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 3: 247-251.
2. Larsen DL, Attkisson CC, Hargreaves WA, Nguyen TD (1979) Assessment of client/patient satisfaction: Development of a general scale. *Eval Program Plann* 2: 197-207.
3. Priebe S, Huxley P, Knight S, Evans S (1999) Application and results of the manchester short assessment of quality of life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry* 45: 7-12.
4. Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, Park SB, Hadden S, et al. (1998) Health of the nation outcome scales (HoNOS). research and development. *Br J Psychiatry* 172: 11-18.
5. Wolters HA, Knegtering H, Van den Bosch RJ, Wiersma D (2009) Effects and side effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: Pros and cons of available self-rating scales. *SchizophrRes* 112: 114-118.
6. Lako IM, Bruggeman R, Liemburg EJ, van den Heuvel ER, Knegtering H, et al. (2013) A brief version of the subjects' response to antipsychotics questionnaire to evaluate treatment effects. *SchizophrRes* 147: 175-180.

Artikel

Risicocommunicatie over ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen: Een focus op Direct Healthcare Professional Communications¹

Sigrid Piening, Floor M. Haaijer-Ruskamp, Sabine M.J.M. Straus, Pieter A. de Graeff, Peter G.M. Mol

Dit artikel is eerder geplaatst in Medisch Farmaceutische Mededelingen (zie: http://www.mfm-online.nl/tijdschrift/tijdschrift_artikel/t/risicocommunicatie_over_ernstige_bijwerkingen_focus_op_direct_healthcare_professional_communications)

Samenvatting

In het kader van het ‘Communicating Risk Effectively’ project werden diverse studies uitgevoerd om een overzicht te bieden van de impact van waarschuwingsbrieven over ernstige geneesmiddelbijwerkingen (Dear Healthcare Professional Communications; DHPC’s, ofwel ‘Dear Doctor’ letters). Tevens werden alternatieve risicocommunicatie strategieën verkend. In een derde van de gevallen bleek het geneesmiddelgebruik op lange termijn te dalen als gevolg van de DHPC’s en deze daling was aanzienlijk. De DHPC’s waren voornamelijk effectief in geval van goed gestructureerde informatie, en zeer ernstige veiligheidsproblemen. Nederlandse zorgverleners gaven er de voorkeur aan om informatie over veiligheidsproblemen te ontvangen via elektronische kanalen en van een onafhankelijke bron. Een extra e-mail die werd verzonden door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen versterkte het effect van de papieren DHPC, waardoor zorgverleners meer bewust waren van het veiligheidsprobleem en vaker actie ondernamen naar aanleiding van de kwestie. Momenteel heeft de papieren DHPC een duidelijke toegevoegde waarde. Toekomstige ontwikkelingen op elektronisch gebied zullen verder moeten worden gemonitord om het effect van de waarschuwing te optimaliseren.

Achtergrond

Wanneer een geneesmiddel wordt toegelaten tot de markt is er een lange periode van onderzoek aan voorafgegaan. Geneesmiddelonderzoek is gebonden aan strikte regelgeving om een positieve baten/risico balans van het geneesmiddel te garanderen. Geneesmiddelen hebben niet alleen vele voordelen, ze dragen ook risico’s met zich mee die kunnen leiden tot ziekenhuisopname, invaliditeit, of zelfs overlijden van pa-

¹ Dit artikel is een bewerking van het proefschrift ‘Communicating risk effectively’ (S. Piening, 2013). Beschikbaar via: <http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/medicine/2013/s.piening/>

tiënten (Pirmohamed et al., 2004; Leendertse et al., 2008; Van der Hooft et al., 2008; Schneeweiss et al., 2002). In de ontwikkelingsfase worden geneesmiddelen getest op kleine groepen met relatief gezonde proefpersonen, vaak gedurende een korte periode (Stricker et al., 2004). Na toelating op de markt worden geneesmiddelen vaak langdurig gebruikt, door een oudere populatie die regelmatig andere medicatie gebruikt in verband met comorbiditeit of de middelen worden gebruikt door populaties die geen deel uitmaakten van de onderzoekspopulatie (Wieringa et al., 1999; Martin et al., 2004). Bovendien zijn deze klinische trials vooral gericht op het vaststellen van de werkzaamheid van de middelen. Dit betekent dat slechts de meest frequent optredende bijwerkingen bekend zijn bij toelating op de markt, waardoor het baten/risico profiel van geneesmiddelen op dat moment onvolledig is. Daarom dienen de risico's van geneesmiddelen na toelating op de markt te worden gemonitord, door middel van de zogeheten 'farmacovigilantie'. De World Health Organisation definieert farmacovigilantie als volgt:

'[...] the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other possible drug-related problems.'
(World Health Organisation, 2002)

Op Europees en nationaal niveau zijn respectievelijk de European Medicines Agency (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG-MEB) belast met deze taak.

Risicocommunicatie over ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen

Een belangrijk onderdeel van farmacovigilantie vormt de risicocommunicatie over ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen na toelating op de markt om veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen te garanderen (European Commission, 2008). In Europa wordt dit voornamelijk gedaan door middel van papieren brieven; de zogenaamde Direct Healthcare Professional Communications (DHPC's, ook wel 'Dear Doctor' letters genoemd (zie figuur 1a & 1b). Deze waarschuwbrieven worden verstuurd door het farmaceutische bedrijf op last van de nationale autoriteiten en/of de EMA. DHPC's worden tevens gepubliceerd op de website van het CBG-MEB (CBG-MEB website). De brieven zijn gericht op het waarborgen van veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen (European Commission 2008). De inhoud van een DHPC moet voldoen aan een standaard opzet en kan verstuurd worden in geval van (European Medicines Agency, 2012):

- schorsing, intrekking of herroeping van een geneesmiddel;
- een belangrijke wijziging in de productinformatie;
- beperkte beschikbaarheid;
- een verandering in de baten/risico verhouding;
- nieuwe aanbevelingen voor de behandeling of het voorkomen van bijwerkingen;
- permanente evaluatie van een belangrijk potentieel risico, in geval van een tekort aan gegevens om maatregelen te nemen.

Omvang van het probleem

In de periode januari 1999 tot januari 2013 werden 289 DHPC's verzonden voor 190 verschillende geneesmiddelen (Mol et al., 2010). Dit is 14,8% van het totaal aantal geneesmiddelen dat toegelaten was tot de Nederlandse markt (Medicines Evaluation Board, 2012). Zesentwintig procent van de brieven werd verstuurd voor producten die 10 jaar of langer op de markt waren. De gemiddelde tijd tussen registratie van het geneesmiddel en een DHPC was 5 jaar (variërend van 0 tot 48 jaar). Het aantal waarschuwingsbrieven dat wordt verzonden is gestegen gedurende de onderzoeksperiode (met 2,4 DHPC's per jaar). Er bestaat veel discussie over de effectiviteit van DHPC's (Goldman, 2004; Woosley et al., 2000; Dusetzina et al., 2012). In sommige gevallen werden herhaalde waarschuwingen niet voldoende opgevolgd, waardoor het geneesmiddel van de markt gehaald moest worden omdat veilig gebruik niet langer kon worden gegarandeerd. In de VS werden bijvoorbeeld achtereenvolgens vijf DHPC's (1995-2000) verstuurd om zorgverleners te waarschuwen over cardiovasculaire problemen gerelateerd aan interacties van cisapride (Prepulsid®). Het voorschrijven van cisapride in combinatie met gecontra-indiceerde middelen werd desondanks gecontinueerd, wat uiteindelijk leidde tot terugtrekking van de markt in 2000 (Goldman, 2004; Weatherby et al., 2001; Guo et al., 2003). Onbedoelde neveneffecten kunnen zich ook voordoen als gevolg van veiligheids-waarschuwingen (Dusetzina et al., 2012). In 1995 werd een DHPC verzonden in de UK in verband met veneuze trombo-embolieën bij gebruik van derde generatie orale anticonceptie. Deze DHPC genereerde een zogenaamde 'pillscare'. Vrouwen stopten in het geheel met het gebruik van orale anticonceptie, wat leidde tot een toename in het aantal concepties en abortussen (Child et al., 1996; Skjeldestad et al., 1997; Wood et al., 1997). Als gevolg van risico's op suïcidaliteit en zelfmoordgedachten werd in de informatie verzonden tussen 2003 en 2006 aangeraden om gebruik van selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) door adolescenten en kinderen te beperken (European Medicines Agency, 2005; U.S. Food and Drug Administration, 2010). Vervolgens werd een onbedoelde afname van SSRI gebruik bij volwassenen waargenomen, mogelijk geassocieerd met een toename van het aantal zelfmoorden (Gibbons et al., 2007; Olfson et al., 2008; Valuck et al., 2007). De algemene mening over de impact van de veiligheidsvoorschriften is grotendeels gebaseerd op deze en vergelijkbare 'high profile safety cases'. Recentelijk was er bijvoorbeeld ook weer veel (media-)aandacht voor het tromboserisico van cyproteron/ethinylestradiol (Diane 3®) (Van Hunsel et al., 2014), maar deze aandacht was er veel minder voor andere veiligheidsissues die de registratieautoriteiten het afgelopen jaar bezighielden (Broekmans et al., 2014). Er is weinig bekend over het effect van DHPC's die minder uitgebreid in de media zijn besproken alsook de ervaringen en wensen van professionals in de gezondheidszorg met betrekking tot de DHPC's, vooral in de Nederlandse setting. Dergelijke kennis is essentieel voor optimalisatie van de huidige risicocommunicatie. Effectieve risicocommunicatie vormt de kern van succesvol risicomangement (Bahri et al., 2012). De nieuwe farmacovigilantie-wetgeving die van kracht werd in juli 2012, bepaalt dat het effect van risicobeperkende maatregelen moet worden gemeten (The European Parliament and The European Council, 2012; The European Parliament and The European Council, 2010). Een referentie-

kader met betrekking tot de effecten van DHPC's op de klinische praktijk is daarvoor noodzakelijk. Dit referentiekader kan worden verkregen door het effect van voorgaande risicobeperkende maatregelen te bepalen (Mol et al., 2010). Een dergelijk overzicht ontbrak in het debat over de effectiviteit van DHPC's. Ook waren de ervaringen en voorkeuren van Nederlandse zorgverleners met betrekking tot de DHPC onbekend. Interventies en beleidswijzigingen die gebaseerd zijn op de voorkeuren van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zullen de kans op succesvolle risicocommunicatie vergroten. Bovenal kan de patiëntveiligheid worden verbeterd. Om bij te dragen aan verbetering van de huidige risicocommunicatie werd het 'Communicating Risk Effectively' (CORE) project opgezet. Doel was de effectiviteit van DHPC's en haar determinanten in kaart te brengen, de ervaringen en behoeften van Nederlandse zorgverleners te peilen over hun voorkeuren en vervolgens te onderzoeken hoe de risicocommunicatie verbeterd kon worden.

De impact van veiligheidswaarschuwingen

Allereerst werd een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd met behulp van de online literatuurzoekmachines Medline en Embase. We gaven een overzicht van studies die de impact van de DHPC, 'Black Box' waarschuwingen (enkel in de VS) en 'Public Health Advisories' (enkel in de VS) hebben onderzocht tussen januari 1996 en januari 2010. De zoekactie resulteerde in 52 relevante artikelen (Piening et al., 2012a). De studies waren voornamelijk gebaseerd op twee geneesmiddelgroepen, namelijk de derde generatie orale anticonceptiva (verhoogd risico op trombose) en selectieve serotonine heropname remmers (risico op zelfmoord bij adolescenten en kinderen) en één geneesmiddel, namelijk cisapride (risico op ernstige hartritme-stoornissen). De overige artikelen beschreven een breed scala aan geneesmiddelen en geneesmiddelgroepen. Van bijna de helft van de studies was de onderzoeksopzet inadequaat (voor/na-studies met twee meetmomenten) en heterogeniteit in de analyses belemmerde de rapportage van algehele effecten. In studies waarin gebruik werd gemaakt van tijdreeksanalyses (waarbij in de analyse rekening kan worden gehouden met eventuele andere veranderingen of interventies in de loop van de tijd), werd melding gemaakt van een meer gemengde impact van veiligheidswaarschuwingen dan in voor/na-studies. Ongewenste effecten werden onderzocht in studies betreffende selectieve serotonine heropname remmers (zelfmoord, afname in gebruik door volwassenen) en de derde generatie orale anticonceptiva (conceptie, abortus). Deze ongewenste effecten waren bijna altijd aanwezig, waarmee het belang van anticiperen op niet alleen de gewenste, maar ook de ongewenste effecten van veiligheidswaarschuwingen is aangetoond. We concludeerden dat veiligheidswaarschuwingen invloed op de klinische praktijk kunnen hebben. Harde conclusies zijn echter moeilijk te trekken. De resultaten toonden aan dat aanvullend onderzoek nodig is waarin gebruik wordt gemaakt van passende onderzoeksopzetten en statistische analyses om de impact van veiligheidswaarschuwingen volledig te begrijpen.

Vervolgens werd de impact van een grote groep Nederlandse DHPC's op geneesmiddelgebruik geëvalueerd. Landelijke gegevens van geneesmiddelen verstrekt aan nieuwe gebruikers, waarvoor gedurende de periode 2001-2008 één of meer DHPC's wa-

ren verstuurd werden beoordeeld. Negenenvijftig DHPC's werden geïnccludeerd, die verstuurd waren voor 46 geneesmiddelen of geneesmiddelgroepen (Piening et al., 2012b). Effecten op kortetermijngebruik werden geëvalueerd met regressiemodellen en de aanwezigheid van veranderingen in gebruik op lange termijn met tijdreeksanalyses waarin bestaande trends werden ingecalculleerd. Op de korte termijn (in het jaar nadat de DHPC werd verzonden) zagen we voor bijna de helft van de geneesmiddelen een daling van het gebruik vergeleken met het jaar ervoor. Langdurige veranderingen in gebruik werden geobserveerd voor een derde van de geneesmiddelen, wat resulteerde in een gemiddelde afname in gebruik van 27%, variërend van -10% tot -67%. Veranderingen in het gebruik waren niet duidelijk gerelateerd aan reeds bestaande trends.

Op basis van deze resultaten concludeerden we dat veiligheidswaarschuwingen een afname in gebruik veroorzaken in bijna de helft van de gevallen op de korte termijn en in één derde van de gevallen op de lange termijn. Mogelijke factoren van invloed op de impact op het gebruik zouden kunnen zijn: het type en de ernst van de bijwerking, beschikbaarheid van alternatieve geneesmiddelen, het type voorschrijver, en de medische noodzaak van het geneesmiddel. Benadrukt dient te worden dat het doel van een brief niet per se een daling in het gebruik is, maar vooral een beter afgewogen gebruik.

Om de invloed van deze determinanten vast te stellen hebben we nader onderzocht welke kenmerken de invloed van de DHPC bepalen. We includeerden dezelfde 59 DHPC die voor 46 geneesmiddelen werden verzonden tussen 2001 en 2008 (Reber et al., 2013). We zagen dat DHPC's minder invloed hadden op het gebruik van specialistische geneesmiddelen dan op het gebruik van niet-specialistische geneesmiddelen. DHPC's die werden verstuurd nadat de standaard sjabloon voor DHPC's was gepubliceerd in 2007 waarin het veiligheidsprobleem meer werd benadrukt droegen bij aan een lager gebruik. DHPC's verstuurd in verband met onomkeerbare, potentieel fatale veiligheidsproblemen (risico op overlijden en invaliditeit) waren ook geassocieerd met een lager gebruik. Een marginaal significant effect werd gevonden voor geneesmiddelen met een afnemende trend in gebruik voordat de DHPC werd verzonden. Er werd geen significant effect waargenomen voor de mate van de therapeutische innovatie, herhaalde DHPC's, en veiligheidsproblemen met een risico op ziekenhuisopname. Deze set van determinanten verklaren gezamenlijk 39% van de totale variantie in de verandering van geneesmiddelgebruik. De studie vormt een eerste verkenning van determinanten die de impact van DHPC's beïnvloeden. We concludeerden dat risicocommunicatie over veiligheidsproblemen van geneesmiddelen effectief kan zijn, met name in het geval van goed gestructureerde informatie en zeer ernstige veiligheidsproblemen. De effectiviteit van DHPC's kan worden geoptimaliseerd door DHPC's hierop af te stemmen en door andere communicatiekanalen toe te voegen, bijvoorbeeld voor geneesmiddelen die ongewenst vaker worden voorgeschreven nadat een DHPC is verzonden.

Op weg naar optimalisatie van het effect van Direct Healthcare Professional Communications

Om ervaringen met DHPC's en voorkeuren van Nederlandse zorgverleners te bepalen ontwikkelden en testten we een vragenlijst (Piening et al., 2012c). De vragenlijst en twee herinneringen werden vervolgens verstuurd naar een aselecte steekproef van ongeveer 3.500 Nederlandse huisartsen, internisten, openbare en ziekenhuisapothekers. Een derde van hen stuurde de vragenlijst ingevuld terug. Hoewel de meerderheid van de zorgverleners risico-informatie over geneesmiddelen als belangrijk beschouwde, was een substantiële groep niet bekend met de DHPC als methode van informatieverstrekking. Apothekers bleken meer bewust van veiligheidsproblemen en ondernamen meer actie dan artsen. De respondenten identificeerden voornamelijk andere kanalen dan de DHPC als bron voor hun kennis over een aantal recente veiligheidsproblemen. De studie toonde ook aan dat de zorgverleners meer vertrouwen hadden in veiligheidsinformatie afkomstig van het CBG-MEB dan van de farmaceutische industrie. De respondenten waren van mening dat de veiligheidsinformatie bij voorkeur dient te worden verstrekt door een onafhankelijke bron, zoals het CBG-MEB, of de eigen beroepsvereniging. De verkozen alternatieve kanalen van veiligheidsinformatie waren e-mail, medische tijdschriften, en geautomatiseerde voorschrijfsystemen.

We concludeerden dat veiligheidsinformatie over geneesmiddelen de zorgverlener niet altijd bereikte via DHPC's en dat additionele inspanningen nodig zijn, voornamelijk om huisartsen te bereiken. Alternatieve en/of aanvullende risicocommunicatie methoden dienen op elektronische wijze of via medische tijdschriften plaats te vinden. Bovendien dient (additionele) risicocommunicatie door een onafhankelijke bron, zoals het CBG-MEB, te worden overwogen.

Om de additionele waarde te bepalen van een e-mail die door het CBG-MEB is verzonden verrichtten we een pilotstudie rondom de DHPC die werd verzonden voor het geneesmiddel pegaptanib (Macugen®, zie figuur 1a & 1b) (Piening et al., 2013). We voerden een gerandomiseerde gecontroleerde studie uit waarin de interventiegroep zowel de pegaptanib DHPC, als een e-mail toegestuurd kreeg (n=110). De controlegroep kreeg enkel de traditionele papieren DHPC (n=105). Na twee weken ontvingen beide groepen een uitnodiging voor deelname aan een online vragenlijst-onderzoek. Vragen werden gesteld over de kennis en de perceptie van de respondenten over de pegaptanib kwestie en eventuele actie die zij naar aanleiding daarvan hadden genomen. Extra vragen werden gesteld over hun tevredenheid met de DHPC en de e-mail. Veertig respondenten vulden de vragenlijst in. Respondenten die de extra e-mail ontvingen waren beter geïnformeerd over het pegaptanib veiligheidsprobleem en zij namen vaker maatregelen dan de respondenten die alleen de papieren DHPC ontvingen. De veiligheidskwestie werd door de meeste respondenten besproken met collega's. De meerderheid van de respondenten in zowel de interventiegroep als in de controlegroep gaf aan dat ze in de toekomst graag een e-mail zouden ontvangen met veiligheidsinformatie over geneesmiddelen. De respondenten ontvangen bij voorkeur zowel de DHPC als de e-mail van het CBG-MEB. We concludeerden dat het versturen van een additionele e-mail effectiever is gebleken dan

het versturen van enkel een papieren DHPC. Respondenten waren beter op de hoogte van het veiligheidsprobleem en ondernamen meer actie naar aanleiding van de kwestie.

Conclusie

De resultaten van bovenstaande onderzoeken geven een overzicht van de impact van DHPC's en welke aspecten daarbij een rol spelen. Het langetermijngeneesmiddelgebruik daalde als gevolg van de DHPC's in een derde van de gevallen en deze daling was aanzienlijk. De DHPC's bleken voornamelijk effectief in geval van goed gestructureerde informatie, en zeer ernstige veiligheidsproblemen. Nederlandse zorgverleners gaven er de voorkeur aan om informatie over veiligheidsproblemen te ontvangen via elektronische kanalen en van een onafhankelijke bron. Een extra e-mail die werd verzonden door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen versterkte het effect van een schriftelijke DHPC door zorgverleners meer bewust te maken van het veiligheidsprobleem en meer actie te laten ondernemen naar aanleiding van de kwestie. Momenteel heeft de papieren DHPC een duidelijke toegevoegde waarde. Eventuele toekomstige ontwikkelingen zullen moeten worden gemonitord om het effect ervan te kunnen beoordelen. Diverse aanbevelingen werden gedaan die kunnen worden gebruikt om de huidige communicatie over veiligheidsrisico's van geneesmiddelen te verbeteren. Een proactieve houding is vereist van alle betrokkenen om optimaal gebruik van geneesmiddelen te verbeteren, wat de volksgezondheid, en uiteindelijk de patiënt, ten goede zal komen.

Referenties

- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J* 07; 329 (7456) :15-19.
- Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, Van Den Bemt PMLA. (2008). Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 09; 168 (17) :1890-1896.
- Van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse ALHJ, Verhamme KMC, Stricker BHCH, et al. (2008). Adverse drug reaction-related hospitalisations: A population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17 (4):365-371.
- Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling A-, Avorn J. (2002). Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: A longitudinal population-based study. *Eur J ClinPharmacol* 58 (4):285-291.
- Stricker BC, Psaty BM. (2004). Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *Br Med J* 07;329 (7456):44-47.
- Wieringa NF, De Graeff PA, Van Der Werf GT, Vos R. (1999). Cardiovascular drugs: Discrepancies in demographics between pre- and post-registration use. *Eur J ClinPharmacol* 55 (7):537-544.

- Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. (2004). Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 57 (1):86-92.
- World Health Organisation (2002). The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Beschikbaar via: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>. Geraadpleegd op 3 januari 2013.
- European Commission (2008). Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for human use. 2008; Beschikbaar via: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf. Geraadpleegd op 3 januari 2013.
- CBG-MEB. Direct Healthcare Professional Communications (DHPC's) Beschikbaar via: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelenbew/overzicht-dhpc/default.htm>. Geraadpleegd op 27 mei 2014.
- European Medicines Agency (2012). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XV - Safety communication. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500130396.pdf. Geraadpleegd op 3 januari 2013.
- Mol PGM, Straus SMJM, Piening S, De Vries JTN, De Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM. (2010). A decade of safety-related regulatory action in the Netherlands: A retrospective analysis of direct healthcare professional communications from 1999 to 2009. *Drug Saf* 33 (6):463-474.
- Medicines Evaluation Board (2012). Annual report 2011. Beschikbaar via: <http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/35387CF6-5850-4A1A-B8FD-0909DAA34A93/0/CBGjaarverslag201120120522.pdf>. Geraadpleegd op 3 januari 2013.
- Goldman SA (2004). Communication of medical product risk: How effective is effective enough? *Drug Saf* 27 (8):519-534.
- Woosley RL (2000). Drug labeling revisions - Guaranteed to fail? *J Am Med Assoc* 284 (23):3047-3049.
- Dusetzina SB, Higashi AS, Dorsey ER, Conti R, Huskamp HA, Zhu S, et al. (2012). Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: A systematic review. *Med Care* 50 (6) :466-478.
- Weatherby LB, Walker AM, Fife D, Vervaet P, Klausner MA (2001). Contraindicated medications dispensed with cisapride: Temporal trends in relation to the sending of 'Dear Doctor' letters. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10(3); 211-218.
- Guo JJ, Curkendall S, Jones JK, Fife D, Goehring E, She D. (2003). Impact of cisapride label changes on codispensing of contraindicated medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12 (4) :295-301.
- Child TJ, Mackenzie IZ, Rees M. (1996). Terminations of pregnancy, not unplanned deliveries, increased as result of pill scare [2]. *Br Med J* 313(7063):1005.
- Skjeldestad FE. (1997). Increased number of induced abortions in Norway after media coverage of adverse vascular events from the use of third-generation oral contraceptives. *Contraception* 55(1):11-14.
- Wood R, Botting B, Dunnell K. (1997). Trends in conceptions before and after the 1995 pill scare. *Popul Trends* (89):5-12.

- European Medicines Agency (2005). European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SSRI_31/WC500013082.pdf. Geraadpleegd op 3 januari 2013.
- U.S. Food and Drug Administration (2010). Historical information on antidepressant use in children, adolescents, and adults. Beschikbaar via: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm096293.htm>. Geraadpleegd op 3 januari 2013.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. (2007). Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 164 (9) :1356-1363.
- Olsson M, Marcus SC, Druss BG (2008). Effects of food and drug administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 65 (1) :94-101.
- Valuck RJ, Libby AM, Orton HD, Morrato EH, Allen R, Baldessarini RJ (2007). Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 164 (8) :1198-1205.
- Van Hunsel FPAM, Kant AC, van Puijenbroek EP (2014). Trombose en embolie bij gebruik van Diane-35. Analyse van meldingen bij Lareb. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 14,158:A6651.
- Broekmans AW, Mol PGM (2014). Nieuwe wetgeving geneesmiddelenbewaking in de praktijk. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 158:A7129.
- Bahri P, Harrison-Woolrych M (2012). Focusing on risk communication about medicines: Why now? *Drug Saf* 35 (11) :971-975.
- The European Parliament and The European Council. DIRECTIVE 2010/84/EU. 2010; Beschikbaar via: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDE>. Geraadpleegd op 24 januari 2013.
- The European Parliament and The European Council. REGULATION (EU) No 1235/2010. 2010; Beschikbaar via: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDE>. Geraadpleegd op 24 januari 2013.
- Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, De Vries JTN, Van Der Elst ME, De Graeff PA, Straus SMJM, et al. (2012). Impact of safety-related regulatory action on clinical practice: A systematic review. *Drug Saf* 2012a 35 (5) :373-385.
- Piening S, Reber KC, Wieringa JE, Straus SMJM, de Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM, et al. (2012). Impact of Safety-Related Regulatory Action on Drug Use in Ambulatory Care in the Netherlands. *ClinPharmacolTher* 2012b 04;91 (5) :838-845.
- Reber KC, Piening S, Wieringa JE, Straus SMJM, Raine JM, De Graeff PA, et al. (2013). When Direct Healthcare Professional Communications have an impact on inappropriate and unsafe use of medicines. A retrospective analysis of determinants of impact of safety warnings. *Clin Phar Ther* 93 (4) :360-5.

- Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, De Graeff PA, Straus SMJM, Mol PGM(2012). Healthcare professionals self-reported experiences and preferences related to direct healthcare professional communications: a survey conducted in the Netherlands. *Drug Saf* 2012c; 35 (11) :1061-72.
- Piening S, De Graeff PA, Straus SMJM, Haaijer-Ruskamp FM, Mol PGM(2013). The additional value of an e-mail to inform healthcare professionals of a drug safety issue. *Drug Saf* Epub ahead of print 25 June 2013.

Fig. 1a & 1b: De Direct Healthcare Professional Communication welke in 2012 werd verzonden voor het geneesmiddel pegaptanib (Macugen®) in verband met ernstig toegenomen intra-oculaire druk na incorrecte injectie van standaard aanwezige overtollige inhoud



Pfizer bv
 Postbus 37
 2900 AA Capelle aan den IJssel
 Rivium Westlaan 142
 2909 LD Capelle aan den IJssel
 Telefoon +31 (0)10 406 42 00
 Fax +31 (0)10 406 42 99
 Handelsregister Rotterdam 34087728

Referentie: 12.MAC.30.1

12 september 2012

Belangrijke risico-informatie: Risico op ernstige toename van de intraoculaire druk bij intravitreale injectie van de volume-overmaat van het product Macugen® (pegaptanib).

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) informeert Pfizer u over het volgende:

Samenvatting

- De voorgevulde spuiten met Macugen worden geleverd met een volume-overmaat van het product. Deze volume-overmaat dient tijdens de voorbereidingsprocedure uit de spuit te worden verwijderd en mag niet geïnjecteerd worden.
- Er zijn twee gevallen gemeld van stijging van de intraoculaire druk bij patiënten die intravitreaal een volume-overmaat Macugen toegediend kregen. In beide gevallen moest een paracentese van de voorste oogkamer worden uitgevoerd.

Nadere informatie over het veiligheidsprobleem

Uit klinisch onderzoek en uit informatie in de klinische praktijk is gebleken dat er een risico is op toediening van een volume-overmaat Macugen. Er zijn twee gevallen gemeld waarbij een groter volume Macugen dan het aanbevolen volume (90 µL) in het oog van een patiënt werd geïnjecteerd. In beide gevallen steeg de intra-oculaire druk (IOD) dermate dat paracentese van de voorste oogkamer noodzakelijk was om de IOD te verlagen en onder controle te brengen.

Om de intravitreale toediening van Macugen veilig te laten verlopen, moet de volume-overmaat uit de spuit worden geduwd door de zuiger langzaam in te drukken totdat de bovenkant van de 3^e ribbel op het zuigerstopje op dezelfde hoogte staat als de voorgedrukte zwarte doseerstreep (zie rubrieken 4.2 en 6.6 van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)).

Neem ook zorgvuldig het bijgevoegde pictogram door (zie Bijlage 1) voordat u Macugen in het oog van uw patiënt toedient.



De Samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter en het verpakkingsmateriaal zijn inmiddels aangepast. Vooral de instructies voor de toediening van Macugen zijn nu uitgebreider en duidelijker omschreven om de mogelijkheid op herhaling van deze ernstige bijwerkingen tot een minimum te beperken.

De aangepaste rubrieken van de SPC zijn te vinden in Bijlage 2. Deze rubrieken **dient u zorgvuldig te lezen**.

Het injecteren van het totale volume aanwezig in de voorgevulde spuit kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Melden van bijwerkingen:

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van een handelsvergunning van het product.

Informatie over de communicatie:

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Macugen, kunt u contact opnemen met PfizerMedinfo, rechtstreeks te bereiken via telefoonnummer 0800 6334636.

Hoogachtend,
Pfizer bv
i.o.

Maarten Kraaijenhagen, arts
Medisch Directeur

Bijlagen:

Bijlage 1: Pictogram

Bijlage 2: Gewijzigde Samenvatting van de productkenmerken (SPC)

Artikel

De actualiteit van waanzin

Een Foucaultiaans perspectief op de DSM-5

Harmke Visser

Inleiding

In Artikel 39 Sr van de Nederlandse wet staat het volgende: “Niet strafbaar is hij die een feit begaat, dat hem wegens de gebrekkige ontwikkeling of ziekelijke stoornis van zijn geestvermogens niet kan worden toegerekend” (Meynen, 2013, p. 12). Wat een ‘ziekelijke stoornis van de geestvermogens’ precies inhoudt, kan in deze maatschappij blijkbaar als bekend verondersteld worden. Het is een duidelijke afwijking van een bekende norm, maar van welke norm?

Michel Foucault heeft in zijn werk *History of Madness* (1961) geprobeerd te achterhalen hoe ons huidige concept van ‘waanzin’ in deze moderne maatschappij is ontstaan en wat het nu precies inhoudt. In dit omvangrijke werk stelt Foucault dat ons concept van waanzin wordt bepaald en ingeperkt door de centrale en overheersende rol die de rede sinds de zeventiende eeuw is gaan spelen. “It was the establishment of a godlike subjective reason which resulted in the transformation of madness from an ontological to a physical-moral condition, and which denied its existence as transgression or even as humble difference” (Boyne, 1990, p. 53). De sociale orde is gebaseerd op rationaliteit, en de waanzin is geëxcommuniceerd. Volgens Foucault is het moment van ontstaan van deze duidelijke demarcatie tussen rede en waanzin terug te brengen tot Descartes zijn Meditaties. De rationaliteit van het denkende subject sluit waanzin bij voorbaat al uit, zo leest Foucault Descartes. Deze verstoting is een belangrijk omslagpunt in de institutionalisering van de waanzin, die sindsdien systematisch buitengesloten wordt door sociale en politieke structuren.

Een van de belangrijkste critici van dit werk was een van Foucaults eigen leerlingen, Jacques Derrida. Derrida heeft een reactie geschreven op de *History of Madness* in zijn eerste bundel *Writing and Difference*, waarin hij zijn vraagtekens zet bij het project van Foucault. Volgens Derrida is Foucault genoodzaakt de taal van de rede te gebruiken om datgene te benaderen wat juist door de rede is buitengesloten.

Foucault probeert de rede te verbannen op dezelfde wijze als de waanzin uit het discours is verbannen, maar een (filosofische) discussie heeft inhoud en betekenis bij de gratie van de rede en kan dus per definitie niet zonder de rede. Uiteindelijk komt het debat tussen Foucault en Derrida neer op een fundamenteel verschil in de methode van tekstanalyse, waarbij Derrida oproept binnen de tekst te blijven en Foucault juist de nadruk legt op het discours waar de tekst deel van uitmaakt.

Volgens Foucault kan het belang van een tekst alleen begrepen worden in het licht van het discours waarin de tekst zich bevindt. Het discours is voor Foucault een netwerk van geschreven en gesproken taal dat voldoet aan bepaalde regels en zo beteke-

nis reguleert en de sociale ruimte construeert. Beide partijen proberen op verschillende wijze los te komen van de beperkingen die worden opgelegd door de dominante cultuur.

Dit artikel richt zich op de vraag in hoeverre dit filosofische debat en met name het Foucaultiaanse perspectief tegenwoordig relevant zijn, en dan vooral in het licht van de recente publicatie van de nieuwste versie van de DSM, de DSM-5. De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* is een classificatiesysteem waarin standaardcriteria voor een bepaalde psychische diagnose worden gesteld. De DSM-5 is het kader geworden waarbinnen psychologen en psychiaters geacht worden te communiceren, denken en handelen, maar tegelijkertijd maakt hij ook deel uit van een breder discours waarin de rede en het rationele mensbeeld zegevierden. Niet alleen hulpverleners, maar ook politici en zorgverzekeraars beroepen zich op de DSM met betrekking tot hun beleid. Het debat tussen Foucault en Derrida biedt het filosofische kader om deze actuele en invloedrijke tekst te analyseren.

The History of Madness

Michel Foucault – The History of Madness

In *The History of Madness* heeft Foucault geprobeerd de archeologie van waanzin an sich in de Westerse wereld te schrijven. Hij wilde afstand doen van de taal van de rede, van hoe de psychiatrie naar waanzin heeft gekeken door de eeuwen heen, en kijken naar waanzin op zichzelf. “Foucault wanted madness to be the subject of his book in every sense of the word: its theme and its first-person narrator, its author, madness speaking about itself” (Derrida, 2005, p. 39). Waanzin is lijnrecht tegenover de rede komen te staan. Rationaliteit is de sociaal geaccepteerde norm geworden, en waanzin de afwijking van die norm, de ongemakkelijke Andere. Waanzin is het zwijgen opgelegd door de rede.

Een centraal idee dat hier aan vooraf gaat is dat waanzin volgens Foucault niet een vaststaand en objectief gegeven is. Wat men verstaat onder waanzin is een sociaal construct, afhankelijk van in welk discours men zich bevindt. Er zijn allerlei sociale en economische structuren in de samenleving die bepalen hoe een begrip als waanzin vorm krijgt. “The contemporary understanding of mental illness has been shaped by a complex cultural, political, economic and epistemological history” (Boyne, 1990, p. 5). Een (historische) analyse van waanzin moet dus automatisch ook een (historische) analyse zijn van de structuren in de samenleving die haar plaats hebben bepaald. Dit betekent ook voor Foucault dat ingeburgerde tegenstellingen als *sane versus insane* anders hadden kunnen zijn, als de geschiedenis die eraan vooraf ging anders was geweest. Door de stroom van historische gebeurtenissen bloot te leggen wordt duidelijk welke plek waanzin nu heeft, maar misschien ook welke plek zij anders had kunnen innemen, een meer gelijkwaardige plek naast de rede.

De analyse van Foucault van deze sociale structuren die hebben geleid tot de plaats die waanzin nu heeft begint in de Middeleeuwen. De melaatsen verdwenen uit het straatbeeld, waardoor er een niche ontstond die later gevuld zou worden door andere sociale buitenbeentjes. Waar tijdens de Renaissance nog ruimte was voor waanzin,

waar die nog iets ongrijpbaars was met een bepaalde aantrekkingskracht, ontstond in de zeventiende eeuw een sociaal klimaat waarin werklozen, criminelen en gekken zo ver mogelijk moesten worden verwijderd uit de samenleving. Foucault noemt dit *The Great Confinement*. “In the history of unreason, it signals a decisive event: the moment when madness is seen against the social horizon of poverty, the inability to work and the impossibility of integrating into a social group” (Foucault, 2006a, p. 77). Armen, werklozen, criminelen en gekken hadden allemaal dezelfde status omdat zij allemaal op dezelfde manier niet pasten binnen de economische en sociale structuur. Werk was een ethische kwestie geworden. Zij die om wat voor reden dan ook niet aan het werk waren, begingen een zonde. Inrichtingen waren er dus op gericht om mensen weer aan het werk te krijgen, en zij die niet konden werken te verbergen om niet de verkeerde indruk te wekken in de maatschappij. Moraliteit en economie waren aan elkaar verbonden, en binnen deze inrichtingen werd op deze manier macht uitgeoefend. “Reason reigned in a pure manner, triumphantly, and victory over unchained unreason was guaranteed in advance” (Foucault, 2006a, p. 77).

Het sociale mechanisme van *The Great Confinement* ontwikkelde zich steeds verder richting het medische beeld van waanzin dat we nu kennen. In de achttiende eeuw veranderde het economische en sociale klimaat. Door de opkomst van de industrie waren werklozen opeens niet meer een moreel verwerpelijk overschot, maar een economisch voordelige bron van arbeiders. Waanzin was ergens tussen het morele discours en het steeds belangrijker wordende medische discours in komen te staan.

Veilig opgesloten waren zij een ideale groep geweest om te observeren, wat enerzijds had geleid tot het medische idee van geestesziekte, maar anderzijds ook duidelijk had gemaakt dat het ging om iets onredelijks en dierlijks, iets niet menselijks.

Daarnaast was het idee van ‘confinement’ uit de gratie geraakt na de Franse Revolutie. Door deze veranderingen ontstond er voor de waanzin een nieuwe sociale structuur. Zij hoorde vanaf nu thuis in een psychiatrische inrichting, waar de gevangenen patiënten waren die recht hadden op (medische) hulp en zorg, maar sociale waarden hadden hier net zo goed de overhand. Psychiaters probeerden zich te distantiëren van hun morele functie door zich steeds meer te beroepen op het positivisme, waarbij kennis alleen voort kan komen uit logisch redeneren, wiskunde en zintuiglijke waarneming. Waanzin werd gebaseerd op observaties, op het waarnemen van gedrag van patiënten, maar niet *gehoord*. “In the midst of the serene world of mental illness, modern man no longer communicates with the madman. ... There is no common language” (Foucault, 2006a, p. xxviii). Het huidige objectieve wetenschappelijke beeld van psychopathologie is volgens Foucault evengoed een product van sociale, politieke en economische waarden.

Omdat waanzin een sociaal construct is, is het niet iets dat al in de samenleving bestond en verbannen moet worden. Het is het product van diezelfde samenleving die het tevens verbant. “It is both a terrible irony and a hidden hypocrisy that the rehumanization of its treatment rests on its coming specification as disease” (Boyne, 1990, p. 12). De psychiatrie is zelf mede verantwoordelijk en een van de voorwaarden voor het creëren en definiëren van de patiënten die zij geneest. De moderne psychiatrie is net als vele andere instituties slechts een onderdeel van de sociale structuur waarbinnen begrippen als waanzin betekenis krijgen. Psychiatrie maakt deel uit van

de sociale controle van de rede. De taal van de psychiatrie is dan ook bij uitstek de taal van de rede, “a monologue by reason about madness” (Foucault, 2006a, p. xxix). Psychische aandoeningen zijn niet langer een natuurlijk tragisch aspect van de mens met een recht van spreken, maar worden slechts afgedaan als *pathological accidents* die opgelost moeten worden zodanig dat ze weer binnen de sociaal geaccepteerde normen van de rede passen. Dit idee zal later nog van belang blijken bij de relevantie van Foucault voor het actuele DSM-debat.

Jacques Derrida's kritiek op The History of Madness

Jacques Derrida gaat in zijn essay *Cogito and the History of Madness* in op het werk van Foucault. Hij kijkt kritisch naar de onderneming als geheel en het concept van rede dat Foucault daarbij hanteert.

Foucault gaf nadrukkelijk aan dat hij een geschiedenis van waanzin zelf wilde schrijven, buiten het discours van de rede dat de waanzin heeft verbannen. Volgens Derrida kan deze poging nooit slagen, omdat Foucault zelf ook genoodzaakt is de taal van de rede te gebruiken, hét instrument wat de waanzin tot stilte heeft gedwongen. Omdat waanzin verbonden is geraakt met stilte, is het onmogelijk voor Foucault om er over te spreken zonder zichzelf tegen te spreken. “To say madness without expelling it into objectivity is to let it say itself. But madness is by essence what cannot be said” (Derrida, 2005, p. 51). De taal die wij spreken is mede gevormd door de Westerse rede, en “no one who speaks it can escape the historical guilt” (Derrida, 2005, p. 41). De taal van de rede dringt door in de politieke rationale structuur van de hele samenleving, waar Foucault zelf ook deel van uitmaakt. Er is geen manier om hier uit te breken volgens Derrida. Het schrijven van een geschiedenis van unreason zit bij voorbaat al vast aan het perspectief van de rede, omdat het concept ‘geschiedenis’ een redelijk concept is. “The unsurpassable, unique, and imperial grandeur of the order of reason ... is that one cannot speak out against it except by being for it, that one can protest it only from within it” (Derrida, 2005, p. 42). Het is alleen mogelijk om van binnen de rede tegen de rede in te gaan, terwijl Foucault zegt het redelijke discours buiten te kunnen sluiten. Dit is een punt dat steeds in een andere vorm terugkomt in het werk van Derrida: dat een denker een bepaald concept buiten zijn systeem wil houden, maar dat het niet mogelijk blijkt om dat strikt door te voeren en dat het concept dus alsnog binnen het systeem te vinden is of doorwerkt. Foucault wil het concept van de rede buiten zijn systeem houden, maar is genoodzaakt om van binnen het discours van de rede te schrijven. Derrida gaat zelfs zo ver dat hij stelt dat doordat Foucault de taal van de rede gebruikt, hij verantwoordelijk is voor precies dezelfde soort internering van waanzin als die waar hij in zijn werk tegen strijdt (Derrida, 2005, p. 69).

De enige manier voor Foucault om zich volledig te kunnen distantiëren van de rede is door zichzelf samen met de waanzinnigen te laten excommuniceren – letterlijk, zichzelf buiten de communicatie te plaatsen. Maar dit zou een volgend probleem met zich meebrengen. “If discourse and philosophical communication (that is, language itself) are to have an intelligible meaning, that is to say, if they are to conform to their essence and vocation as discourse, they must simultaneously in fact and in principle escape madness” (Derrida, 2005, p. 65). Grammatica, syntax en betekenis,

oftewel alles wat taal voor ons begrijpelijk maakt, zijn redelijke constructen en inheer aan wat het betekent om betekenis over te kunnen dragen. Waanzin kan niet worden gecommuniceerd omdat communicatie een bepaalde redelijke structuur moet hebben wil het een begrijpelijke betekenis hebben voor de ander, terwijl waanzin juist datgene is wat niet past binnen structuur maar er buiten valt. Volgens Derrida is er dus geen enkele manier om buiten de grenzen van de rede te treden wanneer Foucault spreekt over waanzin.

Ook op een heel fundamenteel niveau bekritiseert Derrida de manier waarop Foucault te werk is gegaan. "The attempt to write the history of the decision... runs the risk of construing the division as an event or a structure subsequent to the unity of an original presence, thereby confirming metaphysics in its fundamental operation" (Derrida, 2005, p. 48). Volgens Derrida geeft Foucault door te zoeken naar het moment van definitieve scheiding tussen rede en waanzin aan dat er daarvoor een hechte eenheid bestond, en dat het blijkbaar mogelijk is om die daadwerkelijke eenheid te scheiden zodanig dat rede en waanzin strikt los van elkaar komen te staan. In zijn hele werk strijdt Derrida fel tegen dit idee van een metafysische orde waarop onze concepten zouden zijn gebaseerd. Betekenissen fluctueren, maar binnen een tekst wordt dit verborgen. Woorden betekenen niet alleen en altijd datgene wat ze binnen die ene tekst betekenen, ze dragen altijd sporen met zich mee van voorgaande betekenissen, implicaties en connotaties. Door middel van 'deconstructie' van een tekst kan het idee van een vaste orde worden opengebroken en ruimte gemaakt worden voor een openheid voor veranderlijke betekenissen.

Dit verschil tussen enerzijds de nadruk die Foucault legt op het discours, de sociale en talige orde waarbinnen alle betekenisgeving en handelen zich afspeelt, en anderzijds Derrida zijn ideeën over het ontbreken van een essentie of een orde die een eenheid vormt, vormt een belangrijk knelpunt in het debat tussen hen.

Discoursanalyse

Dat het debat tussen Foucault en Derrida duidt op een essentieel verschil in tekstbenadering tussen de twee filosofen, blijkt wel uit de reactie van Foucault op Derrida's essay. Volgens Foucault zouden de argumenten van Derrida alleen stand kunnen houden omdat hij de nadruk volledig op tekstanalyse legt, waardoor hij alles om de tekst heen buiten beschouwing laat en de relevantie van de tekst aan hem voorbij gaat (Foucault, 2006b).

Foucault richt zich echter in zijn werk juist vrijwel uitsluitend op die samenhangende orde, de sociale, politieke en economische structuren die vorm krijgen door het netwerk van talige uitingen waar de tekst deel van uitmaakt. Volgens Foucault kan een tekst of begrip alleen volledig begrepen worden in relatie tot het discours waar het deel van uitmaakt. Discours is in de eerste plaats een talige representatie van sociale relaties en gebruiken, maar heeft ook een scheppende en onderwerpene functie. "Discourses do not simply reflect or describe reality, knowledge, experience, identity, social relations, social institutions and practices, rather they play an integral part in constituting them" (Lupton in Crowe, 2000, p. 70). Mensen worden geconstitueerd door discours omdat wij ons tot subject maken in het spreken, maar dis-

cours kent zelf ook zowel interne als externe zuiveringsmechanismen die het vormgeven en begrenzen. Het discours is afhankelijk van de *'will to truth'* in de samenleving. Waar we belang aan hechten, binnen welke kaders we dit willen onderzoeken, welke woorden en theorieën we daarvoor willen gebruiken: al deze zaken zijn onderdeel van onze *will to truth* en afhankelijk van instituties. Tegelijkertijd is het discours ook een mechanisme dat inperkt wat gezegd kan worden in welke situaties. Zo wordt bepaald wat wel en niet geaccepteerd kan worden als 'waar' binnen een discours. "It is always possible that one might speak the truth in the space of a wild exteriority, but one is 'in the true' only by obeying the rules of a discursive 'policing' which one has to reactivate in each of one's discourses" (Foucault, 1981, p. 120). Het discours is dus een belangrijk en ingewikkeld sociaal machtsmechanisme. Door een tekst of begrip binnen het discours te plaatsen waar de tekst onderdeel van is, kan pas begrepen worden wat het belang er van is. Het verschil tussen wat tegenwoordig met 'waanzin' bedoeld wordt, wat Descartes voor ogen had bij het begrip 'waanzin', en wat Foucault met 'waanzin' bedoelt komt alleen tot zijn recht in het licht van de verschillende discoursen waar dit begrip deel van uit heeft gemaakt.

Discoursanalyse van de DSM-5

In mei 2013 is de DSM-5 gepubliceerd, de nieuwste versie van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. In deze tekst staan alle psychische stoornissen die door de American Psychiatric Association, een toonaangevend orgaan van de psychiatrie, worden erkend, omschreven in termen van algemeen herkenbare symptomen. Dit classificatiesysteem zou een universele manier van spreken over stoornissen moeten opleveren, zowel in onderzoek als in de klinische praktijk. De DSM is een zeer invloedrijke tekst die voor veel mensen belangrijke consequenties met zich meebrengt. Het is niet alleen een naslagwerk met veel autoriteit over hoe psychische stoornissen gedefinieerd moeten worden, het heeft ook veel praktische implicaties; in de psychiatrie krijgen mensen in navolging van de DSM diagnostische labels, en ook het beleid van politici en zorgverzekeraars wordt erop gebaseerd. Hoewel er in de DSM niets staat over aanbevolen behandelingen, worden er in de praktijk wel vaak bepaalde behandelplannen verbonden aan bepaalde diagnoses. Zo werken in Nederland zorgverzekeraars met een declaratiesysteem gebaseerd op diagnose-behandelcombinaties, combinaties van een (DSM-)diagnose en de bijbehorende (standaard)behandeling (Vandereycken, 2009, p. 18). Het hiervoor beschreven debat tussen Foucault en Derrida over de waanzin en hun verschillende kijk op tekstkritiek biedt een filosofisch kader om deze toonaangevende tekst kritisch door te lichten.

In Foucault's methode van tekstanalyse richt hij zich vooral op het discours waar de tekst deel van uitmaakt. "Discourse analysis is primarily concerned with analysis of the use of language and how dominant belief systems are reproduced in discourse. It is concerned with the way in which theories of reality and relations of power are encoded in discourse" (Lupton in Crowe, 2000, p. 71). In *The History of Madness* toonde Foucault hoe waanzin door het dominante discours van de rede wordt buitengesloten sinds de zeventiende eeuw. De sociale orde is gebaseerd op een norm van

rationaliteit waar waanzin niet aan voldoet, dus wordt zij buitengesloten en geïnstitutionaliseerd. Vanuit een Foucaultiaans discoursgericht perspectief wordt aan de hand van de DSM-5 gekeken naar de discourses waarbinnen waanzin tegenwoordig manoeuvreert en wat dit betekent voor de status van de waanzin.

De DSM-5 is tegenwoordig de maatgevende tekst over waanzin, met criteria om vast te kunnen stellen wanneer bepaald gedrag nog binnen de grenzen van normaal menselijk functioneren valt en wanneer het daar buiten valt. Hoewel de schrijvers benadrukken dat de DSM geen poging is om te herdefiniëren wat kan worden beschouwd als normaal (Sachdev, 2013), wijzen de criteria die genoemd staan in de DSM wel degelijk op een afwijking van een gestelde norm, zoals bijvoorbeeld bij Oppositional Defiant Disorder expliciet naar voren komt: “The persistence and frequency of these behaviors should be used to distinguish a behavior that is within normal limits from a behavior that is symptomatic” (DSM-5, 2013, p. 462). Ook impliciet bepaalt de DSM-5 wat normaal is. Het is inherent aan de term ‘disorder’ dat er sprake is van een normale orde die verstoord wordt. Ook de Nederlandse term ‘stoornis’ wijst daarop.

Omdat de DSM-5 deel uit maakt van het psychiatrische discours maar dit zelf ook mede vormgeeft, kan zij gezien worden als maatschappelijke praktijk. De DSM-5 is zelf ook een vertoog en oefent dus macht uit in de samenleving; zij creëert een nieuwe maatschappelijke situatie en (her)structureert de sociale orde. De manier waarop binnen de DSM-5 wordt omgegaan met gekte en normaliteit constitueert hoe wij omgaan met gekte en normaliteit. De DSM-5 brengt een verdere medicalisering van het psychiatrische discours teweeg; waanzin wordt binnen onze samenleving een medische afwijking van steeds beperkendere sociale normen (Rosenberg, 2013).

Wie, nu roken niet meer sociaal geaccepteerd is, toch alleen in de regen gaat staan omdat hij behoefte heeft aan een sigaret, lijdt sinds 2013 aan Tobacco Use Disorder (DSM-5, 2013, p. 571). Vrouwen zijn niet meer ‘gewoon chagrijnig’ voorafgaand aan hun menstruatie maar zouden een medische aandoening kunnen hebben:

Premenstrual Dysphoric Disorder. De criteria hiervoor richten zich vooral op het sociale functioneren van vrouwen. Als dit wordt belemmerd en dit zich manifesteert in “marital discord” of er sprake is van “avoidance of social activities; decreased productivity and efficiency at work, school, home” (DSM-5, 2013, p. 172), is er sprake van een stoornis, omdat dit gedrag afwijkt van sociale normen. Ongepast rouwen, vooral als dit langer duurt dan twee weken, kan een indicatie zijn van Major Depressive Disorder. “Although such symptoms [zoals gevoelens van verdriet en verminderen van de eetlust] may be understandable or considered appropriate to the loss, the presence of a major depressive disorder in addition to the normal response to a significant loss should also be carefully considered” (DSM-5, 2013, p. 161). Er is volgens de DSM-5 een sociaal gepaste, normale manier om te rouwen, en een afwijking van deze norm moet in medische termen worden begrepen. Ook met betrekking tot seksualiteit zijn er duidelijke normen binnen de maatschappij waar verschillende pathologieën aan zijn verbonden. Zo wordt er onderscheid gemaakt tussen Female Sexual Interest/Arousal Disorder voor vrouwen en Male Hypoactive Sexual Desire Disorder voor mannen, waarin “deficient” (letterlijk: onvoldoende) seksuele gedachten en begeerte centraal staan. “The judgment of deficiency is made by the clinician, taking into account factors that affect sexual functioning, such as age and general and so-

ciocultural contexts of the individual's life." (DSM-5, 2013, p. 440). Ons seksuele interesseniveau kan worden vergeleken met dat van onze normgroep, en op basis daarvan kan worden gekeken of het niveau wel acceptabel is. Tegelijkertijd zitten er ook sociaal geaccepteerde grenzen aan geluk. Dat "developmentally appropriate mood elevation, such as occurs in the context of a highly positive event of its anticipation, should not be considered as a symptom of mania or hypomania" (DSM-5, 2013, p. 156) expliciet vernoemd moet worden, geeft aan dat we ook niet te happig zijn op abnormaal veel geluk.

In de loop der jaren is het psychiatrische discours zo geworden dat het feit dat niemand altijd leuk is, niemand altijd gelukkig is, dat het leven niet altijd voor de wind gaat of eerlijk is, dat menselijke ervaringen op een continu vlak variëren tussen verschrikkelijk, leeg, en fantastisch, niet meer bespreekbaar is. Het is nog wel waar, maar niet meer in de true, conform het discours. Dat er in de DSM-5 geen ruimte meer is voor het tragische aspect van de mens, heeft maatschappelijke effecten omdat wij onszelf in termen van de DSM-5 gaan begrijpen. De DSM-5 wordt onderdeel van de maatschappelijke taal die wij allemaal gebruiken, en zo werken we mee aan onze eigen disciplinerings. De DSM-5 doet voor het beeld van psychische gezondheid wat modebladen doen voor fysieke gezondheid: "it narrows the acceptable parameters for judging health status down to a few indicators, and then sets the target for "normality" somewhere unreachable by the majority of the population" (Frances, 2013). Door de DSM-5 wordt een steeds groter onderdeel van het spectrum van natuurlijke menselijke emoties of ervaringen gemedicaliseerd. Dit is ook het belangrijkste kritiekpunt van de British Psychological Society: "that clients and the general public are negatively affected by the continued and continuous medicalisation of their natural and normal responses to their experiences; responses which undoubtedly have distressing consequences which demand helping responses, but which do not reflect illnesses so much as normal individual variation" (BPS, 2011, p. 2).

Het discours dat normaal en gek van elkaar scheidt, subjecteert en objecteert ons. Volgens Foucault wordt ons mensbeeld en ons begrip van onszelf als subject geproduceerd in het discours. Toen de waanzin van de rede werd gescheiden ontstond er een discours over waanzin. Waanzin werd iets abnormaals, wat betekende dat er ook iets 'normaals' tegenover moest staan. Zoals dat wat waanzin inhoudt en wat haar plek in de maatschappij in een culturele constructie is, is wat normaliteit inhoudt dat ook. Het discours waarbinnen de waanzinnige mens werd uitgevonden, produceerde tegelijkertijd ook de normale mens. Het discours objecteert omdat het mensen, in dit geval waanzinnigen, tot onderwerp zonder recht van spreken maakt; in andere woorden, tot object maakt. Tegelijkertijd subjecteert het discours omdat het een structuur biedt waarbinnen men moet blijven als men wil kunnen spreken. Disciplineren en normaliseren hangen in dit geval nauw met elkaar samen. Het vertoog over gekte en normaliteit, de DSM-5, bepaalt ook wanneer we 'normale' DSM-geschikte subjecten zijn. Waar de gek wordt buitengesloten wordt de normale mens juist ingesloten. Door deel te nemen aan het discours werken we mee aan onze eigen disciplineren. Door de steeds verdere medicalisering die de DSM-5 teweeg brengt, objectiveren steeds meer mensen zichzelf op basis van wat eigenlijk natuurlijke menselijke variatie had kunnen zijn en wordt het steeds moeilijker om als een geschikt, normaal subject te kunnen voldoen aan het discours.

Conclusie

Door de DSM-5 vanuit een Foucaultiaans perspectief te benaderen wordt duidelijk dat de DSM-5 gezien kan worden als een vertoog, en daarmee sociale praktijk. De DSM-5 bepaalt niet alleen hoe waanzin wordt behandeld op een institutioneel niveau, maar beïnvloedt ook hoe wij onszelf als subjecten zien. De waanzinnige wordt geobjectiveerd door een sterk gemedicaliseerd discours. Afwijkingen van sociaal geaccepteerde normen zijn conform de DSM-5 symptomen van een medische aandoening. Er is, zoals Foucault in *The History of Madness* al stelde, geen ruimte voor waanzin binnen de sociale orde. Door afwijkingen als 'disorder' af te schrijven, worden zij door het discours buitengesloten en verbannen tot stilte. Waanzin wordt een object zonder recht van spreken. Tegelijkertijd ontstaat er door de uitsluiting van waanzin ook een concept van normaliteit dat juist wordt ingesloten. De DSM-5 creëert een maatschappelijke situatie waarin een bepaald concept van normaliteit heerst waar aan voldaan moet worden wil je als volwaardig subject kunnen spreken. Naarmate de DSM steeds meer menselijke variatie als stoornis definieert wordt het steeds moeilijker om te voldoen aan deze normaliteitseis. De ruimte binnen de sociale orde voor afwijkingen wordt steeds kleiner. Er ontstaat een mensbeeld waarbinnen geen ruimte meer is voor de natuurlijke tragische aspecten van de mens. Het concept van normaliteit wat overblijft, waarin geen ruimte meer is voor een afwijkend rouwproces, onvoldoende seksuele behoefte of overdreven veel geluk, past zo in het script van de satirische thriller *The Stepford Wives* (Levin, 1972).

Zoals Foucault in *The History of Madness* al stelde, is het huidige medische scientiïstische beeld van psychopathologie evengoed een sociaal construct, een product van het discours dat tegelijkertijd de sociale praktijk vormgeeft. Waanzin wordt nog steeds uitgesloten en verbannen tot stilte, omdat uitingen van waanzin worden afgedaan als pathological accidents die opgelost moeten worden zodanig dat ze weer binnen de sociaal geaccepteerde normen passen. Dat bepaalde afwijkingen wijzen op bepaalde stoornissen is in the true conform het discours, en wordt dus voor waar aangenomen. De status van de waanzin is in die zin sinds de zeventiende eeuw niet veranderd; zij is nog steeds ondergeschikt aan de normen van het dominante discours.

Bibliografie

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. *dsm5.org*. <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>. Geraadpleegd: 23-12-2013.
- Boyne, Roy (1990). *Foucault and Derrida: The other side of reason*. London: Unwin Hyman.

- British Psychological Society (2011). Response to the American Psychiatric Association: DSM-5 Development. *Bps.org.uk*. http://apps.bps.org.uk/_publicationfiles/consultation-responses/DSM-5%202011%20-%20BPS%20response.pdf. Geraadpleegd: 27-12-2013.
- Cosgrove, Lisa & Krinsky, Sheldon (2012). A Comparison of DSM-IV and DSM-5 Panel Members' Financial Associations with Industry: A Pernicious Problem Persists. *PLoS Med*, 9 (3): <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001190>. Geraadpleegd: 04-01-2014.
- Derrida, Jacques (1981). *Positions*. (A. Bass, trans.). Chicago: The University of Chicago Press.
- Derrida, Jacques (2005 [1967]). *Writing and Difference*. (A. Bass, trans.). London: Routledge.
- Flaherty, Peter (1986). (Con)textual Contest: Derrida and Foucault on Madness and the Cartesian Subject. *Philosophy of the Social Sciences*, 16 (2), p. 157-175.
- Foucault, Michel (1971). The Order of Discourse. In: Robert Young ed. (1981). *Untying the Text*. Boston and London: Routledge & Kegan Paul.
- Foucault, Michel (2006a [1961]). *Madness and Unreason: History of Madness in the Classical Age*. In: Foucault, M. History of Madness. (J. Murphy and J. Khalfa, trans.). New York, NY: Routledge.
- Foucault, Michel (2006b [1972]). My body, this paper, this fire. In: Foucault, M. *History of Madness*. (J. Murphy and J. Khalfa, trans.). New York, NY: Routledge.
- Frances, Allen (2013). Under new psychiatric guidebook we might all be labelled mad. *Theconversation.com*. <http://theconversation.com/under-new-psychiatric-guidebook-we-might-all-be-labelled-mad-14132>. Geraadpleegd: 02-01-2014.
- Levin, Ira (1972). *The Stepford Wives*. London: Joseph.
- Meynen, Gerben (2013). *Mad or Bad? Over de grenzen van de psychiatrie – Inaugurale rede*, Tilburg University.
- Rosenberg, Robin (2013). Abnormal Is the New Normal. *Slate.com*. http://www.slate.com/articles/health_and_science/medical_examiner/2013/04/diagnostic_and_statistical_manual_fifth_edition_why_will_half_the_u_s_population.2.html. Geraadpleegd: 02-01-2014.
- Sachdev, Perminder (2013). Mental disorders: debunking some myths of the DSM-5. *Theconversation.com*. <http://theconversation.com/mental-disorders-debunking-some-myths-of-the-dsm-5-12047>. Geraadpleegd: 02-01-2014.
- Vandereycken, Walter (2009). *Psychotherapie: van theorie tot praktijk*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Uitgeverij.

Over de auteurs

Dhr. C. Baas, werkzaam als arts in opleiding tot psychiater bij Lentis en Dimence

Dhr. dr. R. Bruggeman, psychiater, behandelaar en onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. O.A. Bruins, verpleegkundig specialist, werkzaam bij FACT Noord-Groningen van Lentis

Mw. dr. S. Castelein, socioloog en senior onderzoeker, werkzaam bij Lentis Research te Groningen en Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. F.D. van Es, psychiater, behandelaar en onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum en het Universitair Centrum Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. prof. dr. P.A. de Graeff, internist, Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen; p.a.de.graeff@umcg.nl

Mw. em. prof. dr. F.M. Haaijer-Ruskamp, socioloog, Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen; f.m.haaijer-ruskamp@umcg.nl

Mw. dr. J. Karsten is psycholoog en onderzoeker bij de Divisie Beveiligde Psychiatrie, GGZ Drenthe, Assen

Dhr.dr. H. Knegtering, psychiater, onderzoeker, werkzaam bij Lentis Research Groningen, het Rob Giel Onderzoekcentrum en het NeuroImaging Center van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. drs. S. Kremer is filosoof en PhD student en werkt als onderzoeker bij FPC Dr. S. van Mesdag te Groningen. E-mail: s.kremer@fpcvanmesdag.nl

Mw. H.G.W. Lammers, BA, BSc. is masterstudent filosofie en psychologie, werkzaam op FPC Dr. S. van Mesdag met als aandachtsgebied: (morele) verantwoordelijkheid van (forensisch) psychiatrische patiënten

Mw. dr. M. Lancel, psycholoog, werkzaam als senior onderzoeker bij de Divisie Beveiligde Psychiatrie en als somnoloog bij het Slaapcentrum voor Psychiatrie Assen, GGZ Drenthe, Assen, tevens verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. E.J. Liemburg, bioloog, onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum en NeuroImaging Center van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. P.G.M. Mol, apotheker, Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen; p.g.m.mol@umcg.nl

Mw. dr. S. Piening, socioloog, Autisme Team Noord Nederland, Jonx|Lentis, Laan Corpus den Hoorn 102-2, 9728 JR Groningen; s.piening@lentis.nl

Mw. A.N. Scholte-Stalenhoef, psychiater, behandelaar en onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Dhr. dr. H. Smid, psycholoog, onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. dr. S.M.J.M. Straus, arts, epidemioloog, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Graadt van Roggenweg 500, 3531 AH Utrecht; sm.straus@cbg-meb.nl

Dhr. S.K. Spoelstra, werkzaam als arts in opleiding tot psychiater bij Lentis

Mw. dr. E. Visser, bewegingswetenschapper, onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Mw. H. Visser, masterstudent wijsbegeerte en psychologie RUG, stagiaire afdeling onderzoek FPC Dr. S. van Mesdag, Helperlinie 2, 9722 AZ Groningen

Dhr. drs. G. van de Willige, psycholoog, onderzoeker, werkzaam bij het Rob Giel Onderzoekcentrum van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Richtlijnen voor aanleveren kopij GGzet Wetenschappelijk

GGzet Wetenschappelijk is een tijdschrift van, voor en door wetenschappelijk geschoolde medewerkers van Lentis, GGZ Friesland en GGZ Drenthe. Het bevat artikelen over uiteenlopende onderwerpen die binnen de instellingen spelen of tot het aandachtsgebied van de medewerkers behoren. Bijvoorbeeld: Literatuuroverzichten, onderzoeksverslagen, theoretische beschouwingen, presentatie van nieuwe behandelingen, casusbeschrijvingen, samenvattingen van proefschriften en referaten. Publicatie in GGzet Wetenschappelijk kan een voorbereiding zijn op publicatie in een 'extern' tijdschrift. Artikelen die al elders werden gepubliceerd worden slechts bij hoge uitzondering in GGzet Wetenschappelijk geplaatst. Artikelen mogen zo lang of kort zijn als de inhoud vereist, maar 5000 woorden is de richtlijn.

Beoordeling

Uw bijdrage wordt door minimaal twee redactieleden beoordeeld. Dit geeft meestal reden tot aanpassing. Lever bij de tweede versie a.u.b. een brief waarin u aangeeft hoe en waar u het commentaar heeft verwerkt.

Opmaak

- Document aanleveren in Word.
- Gebruik alleen de standaardinstellingen (die zijn al automatisch ingeprogrammeerd).

Enkele algemene aanwijzingen:

- Probeer jargon te vermijden en schrijf in gewone mensen taal
- Woorden niet handmatig of via het tekstverwerkingsprogramma afbreken;
- Niet inspringen;
- Woorden niet in hoofdletters typen, behalve bij geaccepteerde afkortingen;
- Hou de tekst zo 'schoon' mogelijk en geef eventuele aanwijzingen op een printuitdraai. Bij literatuurverwijzing afsluiten met een alfabetisch overzicht van geraadpleegde literatuur, analoog aan het Tijdschrift voor Psychiatrie;
- Naam auteur, voorletter(s), jaartal, titel publicatie, uitgever + plaats, of naam tijdschrift met jaargang en paginaverwijzing.
- Indien meerdere auteurs, vanaf 2e auteur de voorletters vóór de achternaam.
- De titel van het boek óf de naam van het tijdschrift cursiveren.

Voorbeelden (let ook op de interpunctie):

Bowlby, J. (1969), Attachment and loss. Basic Books, New York.

of:

Dixon, L.B., A.F. Lehman en J. Levine (1995), Conventional antipsychotic medication for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 21, 567-576.

- Verwerk ook in de kopij de literatuurverwijzing door naam auteur en jaartal te noemen.

Kopij met onvolledige literatuurvermelding kan niet worden geaccepteerd

Anonimiteit / aansprakelijkheid

Voorkom herkenbaarheid van patiënten! De gevolgen van klachten van mensen die zich in beschrijvingen herkennen, komen uitsluitend ten laste van de auteur en dus niet van de redactie en directies / raden van bestuur van de GGz instellingen die aan GGzet Wetenschappelijk deelnemen.

Verzenden

- U levert uw artikel per e-mail aan.
- Vermeld de volledige voor- en achternaam/namen van de auteur(s), de voorletters, de functie en de werkplek plus, indien gewenst, een adres, telefoonnummer en/of mailadres.
- Voorzie de kopij van een korte en zeer toegankelijke samenvatting ten behoeve van plaatsing op de website van Lentis.
- Inleveradres:
Secretariaat GGzet Wetenschappelijk, t.a.v. Anneke Krijgsheld.
e-mail: amg.krijgsheld@lentis.nl.

