

Evidentie m.b.t. agressie/irritatie-zelfdestructief gedrag-driftbuien

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Parikh et al, 2008	A1	Syst. Review of RCT's	21 trials met 12 verschillende soorten medicaties:	Inclusiecriteria: - Kinderen en adolescenten met autisme of andere ASS - gerandomizeerde placebo-gecontroleerde trials - tenminste één gestandaardiseerde agressie meting als primaire uitkomst van de studie	Risperidon Haloperidol Clomipramine Methylfenidaat Tianeptine Clonidine Naltrexone Secretine Omegge-3-vetzuren Valproaat Lamotrigine Levetiracetam	Placebo	ABC-I (21x) CGI-I (1x), CGI-SOSC (1x), N-CBRF (1x), IOWA (1x), OAS (1x), ARS (1x)	N.R.	Vijf van de twaalf middelen gaven positieve significante resultaten t.o.v. placebo, te weten: risperidon, methylphenidaat, tianeptine, clonidine en naltrexone. Voor risperidon en methylfenidaat waren tenminste twee studies die een positief effect konden aantonen. Voor de effectiviteit van risperidon is het meeste bewijs voorhanden.	Geen gepoolde maten

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Pandina et al., 2007	A2	RCT	Subgroep-analyse (posthoc) van kinderen met autisme (DSM-IV) (n=55) in een RCT met kinderen met PDD (n=80)	5-12 jarigen baseline ABC-I: 21	Risperidon gemiddelde dosis (\pm SD):1.37 mg/dag (0.7)] (12 weken)	Placebo	Vermindering vanaf <i>baseline</i> : <i>ABC-irritability</i> - risperidon - placebo <i>Effectsize</i> VAS-MS aggressie - risperidon - placebo - P-waarde VAS-MS <i>tantrums/neg. Mood</i> - risperidon - placebo - P-waarde	-13,4 (SD=1.5) -7.2 (SD=1.4) -0.7 (P=0.002) -63.7 -24.9 0.056 -52.8 -37.8 0.496	Behandeling met risperidon gedurende 8 weken gaf een significante verbetering van de ' <i>irritability</i> ' symptomen	- korte studieduur - lage n - goed getolereerd

Evidentie m.b.t. hyperactiviteit

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Miral, 2007	B	RCT	30 kinderen (8-18 jaar) met AD (volgens DSM IV criteria)		Risperidon, dosis: 0.01-0,08 mg/kg/dag 12 weken	Haloperidol, dosis: 0.01-0.08 mg/kg/dag, 12 weken	RF-RLRS subscale I (<i>sensory-motor</i>) Risperidon <i>Baseline</i> <i>Endpoint</i> P-waarde van verschil Haloperidol <i>Baseline</i> <i>Endpoint</i> P-waarde van verschil Verschil tussen haloperidol en risperidon op eindpunt	0.90 ± 0.52 0.36 ± 0.34 0.0032 0.69 ± 0.47 0.50 ± 0.44 0.2075 P=0.0977	De reductie vanaf baseline in RF-RLRS <i>sensory motor</i> subscale was significant voor de risperidon groep.	Kwaliteit twijfelachtig kleine steekproef, randomisatie en blinding voor alle niveaus onduidelijk

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Pandina et al, 2007	A2	RCT	Subgroep-analyse (posthoc) van kinderen met autisme (DSM-IV) (n=55) in een RCT met kinderen met PDD (n=80)	5-12 jarigen baseline ABC-I: 21	Risperidon gemiddelde dosis (\pm SD): 1.37 mg/dag (0.7)] (12 weken)	Placebo	Reductie vanaf <i>baseline</i> : <i>ABC hyperactivity/noncompliance</i> - risperidon - placebo - <i>Effectsize</i> (P-waarde) <i>N-CBRF hyperactive</i> - risperidon - placebo - P-waarde <i>VAS-MS hyperactivity</i> -risperidon - placebo - P-waarde	-15.9 -7.2 -0.8 (0.001) -8.3 -4.7 0.021 -29 -15.8 0.040	Behandeling met risperidon gedurende 8 weken gaf een significante verbetering van de ' <i>hyperactivity/noncompliance</i> ' symptomen.	- korte studieduur - lage n - goed getolereerd

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Posey et al 2007	B	RCT crossover design	autistisch gedrag, Asperger syndroom, PDD-NOS (n=66); (16 ontvingen additionele medium dosis in crossover fase) 58 voltooiden de trial	Gemiddelde leeftijd 7.5 (sd 2.2; range 5-13.7 jr) 72.9% Caucasian; 89.4% jongens; Gemiddelde IQ 62.6 (sd 32.9; range 16-135)	methylfenidaat (.125, .25, .5 mg/kg 2x dagelijks + toevoeging van een halve dosis) (4 weken)	placebo	SNAP-IvV: ouder: -ADHD -Inattn -Hyp/Imp -ODD leraar: -ADHD -Inattn -Hyp/Imp -ODD -CYBOCS-PDD ouder: -ADHD -Inattn -Hyp/Imp -ODD leraar: -ADHD -Inattn -Hyp/Imp -ODD -CYBOCS-PDD ouder: -ADHD -Inattn -Hyp/Imp -ODD	effectsze / p-waarde lage dosis .25/.04 .15/.15 .33/.02 .16/.14 .21/.10 .15/.21 .24/.08 .20/.11 .06/.90 medium-dosis .46/<.001 .34/<.001 .53/<.001 .12/<.001 .27/.001 .29/<.001 .21/.01 .07/.17 .19/.21 hoge dosis .27/.02 .20/.06 .30/.01 .03/.66	Methylfenidaat was superieur aan de placebo. Symptomen van hyperactiviteit/Impulsiviteit verbeterden meer dan inattentie. Geen significante effecten voor ODD symptomen.	Limitaties: korte duur medicatie behandeling; <i>multiple pairwise comparisons</i> kunnen worden geassocieerd met een verhoogd risico van Type I statistische fouten.

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
							leraar: -ADHD -Inattn -Hyp/Imp -ODD -CYBOCS-PDD	.36/.005 .23/.02 .42/.005 .05/.35 .01/.80		

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Arnold, 2006	B	RCT Crossover design	16 kinderen met ASS (7x autisme, 1xAsperger, 8xPDD-NOS) en ADHD symptomen gerandomiseerd (volgens eerste vier van de vijf DSM IV criteria*) (* het 5e criterium zou technisch gezien ADHD uitsluiten door de aanwezigheid van PDD) 3 kinderen stopten eerder ITT analyse met 16 kinderen	Leeftijd: 5-15 jr, gemiddeld 9,26 jr (SD=2.93) 75% jongens 81.3% blank 37.5% reguliere schoolklas; ABC-hyperactiviteit: gemiddeld 25.0 (SD=12.07)	ATX, in zes doseringen van 2.5 tot 40 mg. Doseringen gesplitst: ochtend+ middag: starten met 0.25 mg/kg/dag, elke 4-5 dagen verhogen met 0.3 tot 0.4 mg/kg/dag, max. 1.4 mg/kg/dag of 100 mg/dag	Placebo	ABC Hyperactiviteit (primaair) - <i>effect size</i> (d) - <i>p van slope diff.</i> DSM-IV Inactiviteit <i>Effect size</i> (d) <i>P van slope diff.</i> Hyperactief/impulsief <i>Effect size</i> (d) <i>P van slope diff.</i>	0.90 0.04 0.89 0.053 1.27 0.005	ATX blijkt veilig en effectief voor de behandeling van hyperactiviteit in sommige kinderen met autisme spectrum aandoeningen. Het effect blijkt even groot als in een multisite methylfenidaat trial in dezelfde populatie, met minder intolerantie bijwerkingen. Meer onderzoek over autisme spectrum aandoeningen is geadviseerd.	Kleine populatie (n=16), lage respons rate (57%, en 43% na aftrek placebo responders), <i>bijwerkingen</i> : 1 ziekenhuisopname wegens hallucinaties; korte <i>wash-out</i> periode; aanvullende <i>psychotropic</i> medicatie was toegestaan

Evidentie m.b.t. stereotype gedrag/rigiditeit/repetitief gedrag

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
King et al, 2009	A2	RCT	Kinderen met ASS (n=149) van 5-17 jaar	Gemiddelde leeftijd: 9.4 jaar (SD=3.1) -ass -asperger -pdd-nos tenminste matig (<i>moderate</i>) op de CGI & CY-BOCS-PDD	Citalopram (n=73) 16.5(6.5) gemiddelde max. dosis	Placebo (n=76)	Positieve respons (veel of zeer veel verbeterd) op de <i>CGI Improvement subscale</i> - citalopram - placebo - RR <i>CY-BOCS PDD score t.o.v. baseline</i> - citalopram - placebo	32.9% 34.2% 0.96 (0.61-1.51) -2.0 (SD=3.4) -1.9 (SD=2.5)	Er was geen verschil in de vermindering van de CY-BOCS aangepast voor PDD score vanaf <i>baseline</i> . Het gebruik van citalopram werd significant meer geassocieerd met bijwerkingen. Resultaten van deze trial geven geen bewijs voor het gebruik citalopram voor de behandeling van repetitief gedrag in kinderen en adolescenten met ASD.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Pandina et al, 2007	A2	RCT	Subgroep-analyse (posthoc) van kinderen met autisme (DSM-IV) (n=55) in een RCT met kinderen met PDD (n=80)	5-12 jarigen baseline ABC-I: 21	Risperidon gemiddelde dosis (\pm SD): 1.37 mg/dag (0.7] (12 weken)	Placebo	Reductie vanaf <i>baseline</i> : ABC-stereotype gedrag - risperidon - placebo - <i>effectsize</i> (P-waarde) N-CBRF- <i>Self-isolated/ritualistic</i> - risperidon - placebo - P-waarde N-CBRF <i>Self-injury/stereotypic</i> - risperidon - placebo - P-waarde VAS-MS: <i>Obsessive/repetitive</i> - risperidon - placebo - P-waarde	-4.5 -2.5 -0.4 (0.053) -4.9 -3.3 0.078 -2.3 -1.3 0.183 -16.3 -50.0 0.612	Behandeling met risperidon gedurende 8 weken gaf een vermindering van het stereotype gedrag (ABC) t.o.v. placebo, maar dit verschil was net niet significant. Voor ritueel gedrag en stereotyp gedrag op de N-CBRF en de VAS-MS was geen effect zichtbaar.	- korte studieduur - lage n - well tolerated

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Hollander et al, 2006	B	RCT	13 ASS-patiënten (DSM-IV en ADI-R) en <i>moderate ill</i> op de CGI-AD, gemiddeld 9.5 jaar (12 kinderen/adolescenten van 5-17 jaar en 1 volwassenen van 40 jaar)		Divalproex sodium (n=9) 125 mg/dag (+125mg/4d gedurende eerste 2 weken) gedurende 8 weken Gemiddelde dosis bij 8 weken: 822.92 (SD=326.21) mg/dag	Placebo (n=4)	C-YBOCS- <i>Compulsion</i> 8 weken t-test verschil tussen interventie en placebo <i>effectsize</i> Analyse zonder volwassene: t-test <i>effectsize</i>	t=2.37, p=0.037 d=1.616 2.22, p=0.05 d=1.53	De studie geeft <i>preliminary support</i> voor het gebruik van divalproex sodium in de behandeling van repetief gedrag in patiënten met ASD. Exploratieve analyses van de C-YBOCS items doen vermoeden dat de verbetering in repetief gedrag worden veroorzaakt door een reductie in <i>'time spent engaged in rep. behaviours'</i> en niet in een vermindering van de	Lage Korte duur Verslechtering van symptomen in placebo groep : interne validiteit?

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
									<i>distress level</i> die geassocieerd is met de voorkoming van repetitief gedrag.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Jahromi et al 2008	B	RCT, crossover design	PDD (DSM-IV + ADI-R) + gematigd tot ernstige severe hyperactiviteit (n=72); 6 uitvallers door intolerantie voor MPH. Opzet: inclusie mentale leeftijd <9 jr (n=54) Uitval: 16 problemen/geen video opnames, 5 overig; totaal n=33	29 jongens, 4 meisjes gemiddelde leeftijd 6.93 (sd 1.83; range 5-13 jr)	methylfenidaat (MPH).125, .25 en .50 mg/kg per dosis, 2x dagelijks + toevoeging halve dosis (4 weken)	placebo	JAMES social comm.: joint attention init joint attention resp joint attention request competing demands task: self-regulation regulated affect state clean-up task: compliance regulated affect state social comm.: joint attention init joint attention resp joint attention request competing demands task: self-regulation regulated affect state clean-up task: compliance regulated affect	effect sizes /p-waarde lage dosis: .34/p<.05 .28/<.01 .62/ns .62/.09 .66/.07 .46/ns .69/ns medium dosis .59/ns .39/ns .55/ns .36/<.01 .63/<.05 .79/ns .91/ns	positieve effecten van MHP op social gedrag	pilot project; korte behandelings duur (1 week) Hoog percentage uitvallers verhoogd de kans op het risico van Type I en Type II fouten was wel redelijk representatief tav oorspr sample Studies in de toekomst zouden controles moeten includeren voor inattentie en hyperactiviteit om de graad van specificiteit van de mediactie te bepalen voor

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
							<i>state</i> <i>social comm.:</i> <i>joint attention init</i> <i>joint attention resp</i> <i>joint attention request</i> <i>competing demands task:</i> <i>self-regulation</i> <i>regulated affect state</i> <i>clean-up task:</i> <i>compliance</i> <i>regulated affect state</i>	<u>hoge dosis:</u> 1.0/ns .90/ns .80/ns .11/ns .34/<.05 .23/ns .32/ns		sociaal gedrag.

Evidence m.b.t. sociale domein

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Miral, 2007	B	RCT	30 kinderen met AD (volgens DSM IV criteria)	8-18 jaar	Risperidon, dosis: 0.01-0,08 mg/kg/dag 12 weken	Haloperidol, dosis: 0.01-0.08 mg/kg/dag, 12 weken	R-F RLRS <i>social</i> Risperidon Baseline Endpoint P-waarde van verschil Haloperidol Baseline Endpoint P-waarde van verschil Verschil tussen haloperidol en risperidon op eindpunt	0.62±0.50 -0.11±0.38 0.0032 0.50±0.41 0.02±0.57 0.0113 P=0.2539	De reductie vanaf <i>baseline</i> voor de RF-RLRS <i>social subscale</i> was significant voor de risperidon en haloperidol groep.	Kwaliteit twijfelachtig kleine steekproef, randomisatie en blinding voor alle niveaus onduidelijk

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten	Resultaten (95% CI)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Pandina et al, 2007	A2	RCT	Subgroep-analyse (posthoc) van kinderen met autisme (DSM-IV) (n=55) in een RCT met kinderen met PDD (n=80)	5-12 jarigen baseline ABC-I: 21	Risperidon gemiddelde dosis (±SD): 1.37 mg/dag (0.7) (12 weken)	Placebo	Reductie vanaf <i>baseline</i> : N-CBRF- <i>adaptive/social</i> - risperidon - placebo - P-waarde VAS-MS; <i>defiance/disobedience</i> - risperidon - placebo - P-waarde	1.5 0.4 0.072 -15.0 -19.6 0.872	Behandeling met risperidon gedurende 8 weken gaf geen significante verbetering in het sociale gedragsdomein.	- korte studieduur - lage n - goed getolereerd

VAS-MS=Visual Analog Scale for the most troublesome symptom

N-CBRF=Nisonger-Child Behavior Rating Form

RF-RLRS= Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie (incl. steekproef-grootte)	Patienten kenmerken	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Uitkomstmaten ²	Resultaten Mean (SD)	Conclusie	Opmerkingen, commentaar
Troost et al 2006	B	RCT, na 24 wk behandeling	ASS (DSM-IV-TR) (n=36); 26 (PDD + co-morbiditeit tantrums, agressie of zelfdestructief gedrag) De responders van de open-label behandeling met risperidon; 24 voltooiden de trial	5-17jr	Risperidon (8 weken)	<i>gradual tapering to placebo</i>	SVATB geconcentreerde aandacht rel 1 rel 2 verdeelde aandacht <i>load</i> <i>load x target</i>	<i>effect size (partial eta sqrd)/p-value</i> 0.45/.02 0.42/.03 .60/.002 .24/.14	Geen effect op geconcentreerde aandacht ; enige lange-termijn medecatie effecten in het verbeteren van de prestatie van het geheugen (verdeelde aandacht).	zeer kleine aantallen, geen hoog betrouwbare uitspraken mogelijk Hoge proportie van de deelnemers kon de taken niet uitvoeren; implicaties voor representativiteit

VMT=Visuospatial Memory Test

² (niet alle uitkomsten zijn hier vermeld, overige uitkomstmaten meer gericht op taal of oog-handcoördinatie)

Literatuur

Aman MG, Hollway JA, McDougle CJ, Scahill L, Tierney E, McCracken JT, Arnold LE, Vitiello B, Ritz L, Gavaletz A, Cronin P, Swiezy N, Wheeler C, Koenig K, Ghuman JK, Posey DJ. Cognitive effects of risperidone in children with autism and irritable behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:227-236, 2008.

Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1196-1205, 2006.

Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9:209-213, 2006.

Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS, Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, Vitiello B, Ritz L, Witwer A, Kustan E, Ghuman J, Posey DJ. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord* 39:395-404, 2009.

King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 66:583-590, 2009.

Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD : a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17:1-8, 2008.

Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 37:367-373, 2007.

Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:157-178, 2008.

Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, Vitiello B, Chuang SZ, Davies M, Ramadan Y, Witwer AN, Swiezy NB, Cronin P, Shah B, Carroll DH, Young C, Wheeler C, McDougle CJ. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry* 61:538-544, 2007.

Troost PW, Althaus M, Lahuis BE, Buitelaar JK, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Neuropsychological effects of risperidone in children with pervasive developmental disorders: a blinded discontinuation study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:561-573, 2006.