

Aanpak van ADHD

December 2010

Kernboodschappen

- In de studies naar de werkzaamheid van geneesmiddelen bij kinderen met ADHD worden stringente selectiecriteria gehanteerd, zodat men voorzichtig moet zijn met extrapolatie naar kinderen met minder uitgesproken beelden.
- Een multidisciplinaire evaluatie is noodzakelijk om de probleemkinderen te selecteren, maar ook om de frequente comorbiditeit op te sporen.
- Over diëten en niet-medicamenteuze maatregelen gericht op het kind bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek en de weinige studies laten geen uitspraak toe over hun werkzaamheid. Gedragstherapie gericht op de ouders heeft wel een gunstig effect. Niet-medicamenteuze maatregelen zijn wel zinvol in geval van comorbiditeit.
- Methylfenidaat en atomoxetine hebben bij kinderen met een formele diagnose van ADHD een bewezen effect op de kernsymptomen, tenminste op korte termijn. Meer onderzoek naar de werkzaamheid op lange termijn is wenselijk.
- Andere geneesmiddelen zijn minder bestudeerd (dexamfetamine) of hebben een ongunstiger bijwerkingenprofiel (tricyclische antidepressiva, clonidine, bupropion, modafinil).
- Over de behandeling van ADHD op volwassen leeftijd is meer gecontroleerd en vergelijkend onderzoek wenselijk, en dan vooral met een langere studieduur.

De transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Inhoud

Samenvatting en conclusies	3
1. Definitie en epidemiologie.....	5
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling	6
3. Welke zijn de relevante studie-eindpunten en welke schalen worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?	7
4. Behandeling van ADHD bij kinderen.....	8
4.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie	8
4.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen	12
4.3. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie	26
4.4. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen.....	29
5. Behandeling van ADHD bij volwassenen.....	31
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties.....	34
7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij ADHD	36
Referenties	37

ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) is één van die 'nieuwe aandoeningen' waarbij de grens tussen normaliteit en ziekte steeds subjectieve elementen bevat. Doordat de diagnostische criteria gebruikt in epidemiologisch onderzoek sterk variëren, zijn er grote verschillen in de gerapporteerde prevalentie (4-26%).

In alle studies naar de werkzaamheid van behandelingen bij ADHD worden stringente selectiecriteria gehanteerd. De conclusies uit die studies kunnen niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de grote groep kinderen met minder uitgesproken beelden. Vandaar het steeds terugkerend advies om geen therapie te starten vooraleer een multidisciplinaire evaluatie de diagnose bevestigt. Het gebrek aan referentiecentra en lange wachtlijsten maken het de clinicus echter dikwijls moeilijk. Bovendien is de druk van ouders en school vaak hoog. Een mogelijkheid is om bij sterke aanwijzingen voor ADHD, in afwachting van een multidisciplinair onderzoek, reeds te starten met medicatie. Toch moeten we ons ervan bewust zijn dat een proefbehandeling niet onschuldig is. Ook moeten we inzien dat de evaluatie van het effect door ouders en behandelaar steeds subjectieve elementen bevat. Met de huidige gegevens moet behandeling van ADHD beschouwd worden als symptomatische therapie: het doel is het kind en zijn omgeving minder te belasten en het risico van leerproblemen en relatieproblemen te verminderen. De draagkracht van alle betrokkenen is dus bepalend voor de noodzaak om al dan niet te behandelen.

De evidentie over de niet-medicamenteuze aanpak van ADHD is weinig overtuigend. Van de psychosociale interventies is alleen over gedragstherapie gerandomiseerd onderzoek te vinden, en hieruit blijkt geen voordeel wanneer de therapie gericht is op het kind. Gedragstherapie gericht op de ouders heeft wel een gunstig effect. Bij kinderen met comorbiditeit is bijkomende niet-medicamenteuze therapie wel zinvol. Dit bevestigt nogmaals het belang van een multidisciplinaire evaluatie. Voor de populaire dieettheorieën en -interventies bestaat onvoldoende onderbouwing.

De evidentie i.v.m. medicamenteuze behandeling is vrij overtuigend; de vraag blijft bij welke kinderen wel of niet medicatie moet gegeven worden. De belangrijkste vaststellingen zijn de volgende:

- De geneesmiddelen die gebruikt worden voor ADHD zijn vooral onderzocht bij kinderen vanaf vijf jaar. De meeste studies hebben slechts een korte duur. Hoe lang men een behandeling moet aanhouden en of het nuttig is af en toe de medicatie te stoppen, is nauwelijks in gecontroleerd onderzoek nagekeken.

- Methylfenidaat is het meest onderzocht en heeft een effect op de kernsymptomen van ADHD. De veronderstelling dat voor methylfenidaat met vertraagde vrijstelling er een betere therapietrouw en bijgevolg een grotere doeltreffendheid zou zijn dan voor de gewone vorm, is niet onderbouwd in gerandomiseerd onderzoek.
- Dexamfetamine is in België alleen verkrijgbaar als magistrale bereiding. Het is minder onderzocht dan methylfenidaat, maar zou volgens het beschikbaar onderzoek eveneens de hyperactiviteit verminderen.
- Atomoxetine is een recenter geneesmiddel. De reeds gepubliceerde studies tonen een gunstig effect op de kernsymptomen van ADHD op korte termijn. Meer onderzoek naar de werkzaamheid op lange termijn en vooral naar de veiligheid is wenselijk.
- Over antidepressiva is vooral gecontroleerd onderzoek gebeurd met tricyclische antidepressiva. Bij kinderen met comorbiditeit van angst of depressie kunnen ze overwogen worden in een gespecialiseerde setting, na afweging van risico's en baten. Er werd geen onderzoek gevonden met SSRI's.
- Voor de centrale antihypertensiva clonidine en guanfacine zijn er te weinig gegevens voorhanden over de werkzaamheid en veiligheid om ze routinematig voor te schrijven bij ADHD.
- Modafinil en bupropion hebben de indicatie ADHD niet in de Belgische bijsluiter maar zijn wel onderzocht in kortetermijnstudies. Voorzichtigheid is geboden vanwege mogelijk ernstige ongewenste effecten.
- Er is onvoldoende onderzoek om uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende geneesmiddelen: alle geven ongewenste effecten waarmee rekening moet gehouden worden bij de keuze van de behandeling. Ook over het eventuele voordeel van het combineren van geneesmiddelen bij ADHD bestaat onvoldoende onderzoek.

Onderzoek naar associatie van niet-medicamenteuze therapie met medicatie is beperkt en van lage kwaliteit. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat geen bijkomend effect bereikt wordt door niet-medicamenteuze therapie aan de medicatie toe te voegen.

Over ADHD bij volwassenen bestaat nog meer controverse dan bij kinderen. I.v.m. volwassenen met ADHD is geen onderzoek gevonden over het effect van niet-medicamenteuze therapie, en wat betreft het effect van geneesmiddelen is meer onderzoek nodig vooraleer een uitspraak kan gedaan worden.

In de gedrukte versie van de Transparantiefiche wordt de gedetailleerde wetenschappelijke onderbouwing niet vermeld. Op de website www.bcfi.be is een lange versie beschikbaar met alle gegevens.

1. Definitie en epidemiologie

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ('attention deficit hyperactivity disorder' of ADHD) is één van de meest gediagnosticeerde gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten¹. Een term die vroeger gebruikt werd voor ADHD is, "minimal brain dysfunction". De drie kernsymptomen van ADHD zijn hyperactiviteit (gedesorganiseerd en overmatig niveau van activiteit), aandachtstekort (concentratieprobleem), en impulsief gedrag. Volgens de DSM-IV worden drie subtypes van ADHD onderscheiden^{1,2,3}.

- ADHD overwegend onoplettendheid-type, waarbij aandachtstekort overheerst, met o.a. volgende symptomen: geen aandacht voor details, moeilijk de aandacht vasthouden, problemen met het organiseren van taken, vergeetachtigheid.
- ADHD overwegend hyperactief-impulsief-type, waarbij hyperactiviteit en impulsiviteit overheersen, met o.a. volgende symptomen: onrustig bewegen met handen of voeten, vaak opstaan in de klas, aan één stuk doorpraten, anderen storen of onderbreken. Dit noemt men soms ook hyperactieve of impulsieve stoornis.
- ADHD gecombineerd type, waarbij aandachtstekort en hyperactiviteit/impulsiviteit aanwezig zijn. Bij de meer ernstige vormen van dit gecombineerd type spreekt men soms ook van een hyperkinetische stoornis (HKD).

Aandachtsstoornissen of hyperactiviteit volstaan niet voor een diagnose: de kernsymptomen moeten vaker en in ernstigere mate voorkomen dan normaal is voor het ontwikkelingsniveau van het kind⁴. Daarnaast moeten de symptomen ten minste zes maanden aanwezig zijn en reeds vóór de leeftijd van zeven jaar ontstaan zijn, deze moeten in meer dan één setting optreden (b.v. op school én thuis), ze moeten het functioneren beduidend verstoren en ze mogen niet verklaarbaar zijn vanuit andere psychische of ontwikkelingsstoornissen^{1,2,4}.

De diagnostische criteria voor ADHD zijn reeds meerdere malen gewijzigd en er blijft discussie over de definitie van ADHD als stoornis¹. De huidige diagnostische criteria voor ADHD zijn gevalideerd bij kinderen ouder dan zes jaar. Hoewel er stilaan bewijs komt voor het bestaan van ADHD bij jongere kinderen, blijft een diagnose in deze leeftijdsgroep voorlopig tentatief^{1,5}.

De diagnose van ADHD moet gebaseerd worden op een evaluatie door iemand met expertise in ADHD, en de kinderen, ouders, verzorgers en de school dienen hierbij betrokken te worden. Bij kinderen met aanwijzingen van comorbiditeit wordt een multidisciplinaire evaluatie (psychologen en sociaal werkers) aangeraden². Dergelijke evaluatie is van groot belang, gezien comorbiditeit bij

kinderen met ADHD vaak optreedt (zie 2.), en deze problemen een eigen behandeling vragen.

De prevalentie van ADHD varieert naargelang de gehanteerde diagnostische criteria en de bestudeerde populatie⁴. De prevalentie wordt overschat wanneer het criterium van verstoord functioneren niet in rekening genomen wordt⁶. In een systematisch overzicht varieerden de schattingen bij kinderen tussen 6 en 12 jaar tussen 4,2 en 26%⁷; de meeste schattingen liggen tussen 5 en 10%¹. Bij jongens komt ADHD drie tot vier keer vaker voor dan bij meisjes⁴. Meisjes met ADHD hebben minder kans om doorverwezen te worden voor hulpverlening dan jongens⁵.

Voor de problematiek van ADHD bij volwassenen, zie 5.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

De symptomen van ADHD nemen af met het ouder worden, maar zijn volgens de resultaten van prospectieve studies bij 22 tot 85% van de initieel gediagnosticeerde kinderen nog steeds aanwezig in de adolescentie en bij 4 tot 50% ook op volwassen leeftijd⁷. Follow-up studies hebben vastgesteld dat ADHD vaak gepaard gaat met andere in de DSM-IV opgenomen stoornissen, zoals oppositioneel-opstandige gedragsstoornis (,oppositional defiant disorder', 35%), gedragsstoornis (,conduct disorder', 26%), angststoornis (26%) en depressie (18%)^{1,7}. Ook leerstoornissen en tics komen vaak voor bij kinderen met ADHD. Bij vroegtijdige comorbiditeit met oppositioneel-opstandige gedragsstoornis of conduct disorder is de prognose minst gunstig¹. ADHD kan gepaard gaan met slechte schoolprestaties en kan een ernstige weerslag hebben op het emotionele en sociale functioneren van het kind en op het gezinsleven^{1,2}. Uit follow-up studies van kinderen met ADHD blijkt dat zij op volwassen leeftijd vaker psychische stoornissen, criminaliteit en middelenmisbruik vertonen dan volwassenen die geen ADHD hadden als kind^{1,2,4,8-11}.

Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat een behandeling van ADHD de basisproblematiek kan beïnvloeden. Doel van de behandeling is daarom het verminderen van de kernsymptomen (aandachtstekort, hyperactiviteit en impulsiviteit) en het verbeteren van het psychosociale functioneren en de school- of werkprestaties, dit alles met minimale ongewenste effecten⁴.

3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

Relevante eindpunten van de behandeling van ADHD zijn het verbeteren van de symptomen (frequentie en duur), van de schoolprestaties, en van het psychosociale functioneren^{1,4}. In de studies worden de volgende uitkomsten vermeld: de aanwezigheid en ernst van probleemgedrag, de aanwezigheid en ernst van de kernsymptomen, de schoolprestaties, depressie en angst, gedragsstoornis en oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, ongewenste effecten².

Er is grote diversiteit in de studies wat betreft de schalen gebruikt om deze uitkomsten te meten, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

In de studies worden de 'Conners' Rating Scales' meest vermeld: ze kunnen gebruikt worden bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar. Er zijn drie versies beschikbaar.

- Conners' Parent Rating Scales: in te vullen door de ouders
- Conners' Teacher Rating Scales: in te vullen door de leerkracht
- Conners-Wells' Adolescent Self-Report Scale: in te vullen door de adolescent met ADHD.

Van iedere schaal bestaat er een lange en een korte versie. Elk item wordt gescoord op een schaal van 1 tot 3 op basis van hoe vaak het kind dat bepaald gedrag vertoont. De items kunnen op verschillende manieren gecombineerd worden tot diverse schaalscores.

De 'Clinical Global Impression' schaal is een algemene beoordelingsschaal (score van 1 tot 7: een hogere score is minder gunstig) die de ernst van de aandoening of de verandering ten aanzien van de basistoestand weergeeft.

4. Behandeling van ADHD bij kinderen

Niet-medicamenteus

- psychosociale interventies
- dieet
- andere interventies

Medicamenteus

- methylfenidaat
- atomoxetine
- dexamfetamine
- tricyclische antidepressiva
- centrale antihypertensiva
- modafinil
- bupropion
- varia

4.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie

Psychosociale interventies

Psychosociale interventies die toegepast worden bij kinderen met ADHD zijn gedragstherapie, gedragsmodificatie en 'intensive contingency management'⁷. Uit het weinige beschikbare gerandomiseerd onderzoek blijkt geen voordeel van gedragstherapie ten opzichte van geen behandeling of gangbare zorgverstrekking^a. Over specifieke technieken als gedragsmodificatie en 'intensive contingency management' werd een meta-analyse gevonden, maar die includeerde overwegend niet-gecontroleerde studies^{1,37}. Gedragstherapeutische training van de ouders heeft volgens gerandomiseerd onderzoek meer effect dan geen behandeling, zowel bij kleuters als bij lagereschoolkinderen^b.

Er bestaat consensus bij deskundigen dat het geven van opvoedingsadvies en de begeleiding van het gezin en de school een belangrijk onderdeel vormen van de behandeling.

- Een systematisch overzicht vond twee RCT's bij in totaal 50 kinderen tussen 6 en 13 jaar, waaruit geen effect bleek van gedragstherapie volgens het oordeel van de leerkracht of de ouders. De klinische relevantie van deze kleinschalige RCT's kan in vraag gesteld worden⁴.*

In een review van de Cochrane Collaboration wordt nog een studie vermeld waarin o.a. de combinatie familietherapie plus placebomedicatie (n=16) vergeleken wordt met enkel placebomedicatie (n=16). De resultaten

tonen geen significant verschil tussen beide behandelingen op de uitkomst hyperactiviteit volgens het oordeel van de leerkracht¹². De MTA-studie is het enige grootschalig onderzoek (n=290, leeftijd 7-10 jaar) met een langere opvolgingstermijn (14 maanden). In deze studie kon in vergelijking met gangbare zorgverstrekking geen winst aangetoond worden van intensieve gedragstherapie op de kernsymptomen bij kinderen met het gecombineerde type van ADHD^{2,4}. Een nadeel van deze studie is echter dat in de groep kinderen die de gangbare zorgverstrekking kregen, twee op drie kinderen medicatie namen (centrale stimulantia, clonidine, of antidepressiva). Hierdoor is het niet mogelijk de winst t.o.v. geen behandeling in te schatten^{12,13}.

- b. In de richtlijn van SIGN worden drie RCT's bij kleuters (leeftijd 3 tot 4 jaar) vermeld, die allemaal een effect aantonen van oudertraining op de kernsymptomen van ADHD. Uit een opvolgingsstudie blijkt bovendien dat een jaar na de training de verbetering nog steeds aanwezig is. Een andere RCT vindt dat oudertraining niet werkzaam is wanneer ze door een gezondheidswerker zonder speciale expertise gegeven wordt.

Over het effect van oudertraining bij kinderen van lagere schoolleeftijd zijn twee RCT's beschreven in onze bronnen. Volgens een gerandomiseerde studie vermeld in de CBO richtlijn, heeft gedragstherapeutische training van de ouders (n=34, 9 sessies over twee maanden) een gunstig effect op het functioneren (zelfgerapporteerde stressbeleving) en op de ADHD-symptomen van hun achtjarig kind, dit in vergelijking met een controlegroep op de wachtlijst¹⁴. In de richtlijn van SIGN wordt een RCT vermeld bij 69 kinderen met ADHD van het onoplettendheid subtype, die oudertraining onderzocht als onderdeel van een totaalpakket van psychosociale interventies. In deze RCT werd meer verbetering in de symptomen van onoplettendheid vastgesteld in de interventiegroep (reductie van 50%) dan in de controlegroep (reductie van 16%, p=0,0004 vs. interventiegroep). Ook voor de uitkomsten sociaal functioneren en verbetering volgens de Clinical Global Impression schaal werd een beter resultaat gevonden met de interventie.

Er zijn geen studies van goede kwaliteit over het effect van training bij ouders van adolescenten.

Dieet

Op dit moment is er onvoldoende evidentie om eender welke dieetinterventie aan te bevelen bij ADHD¹. Een eliminatiedieet kan een aanzienlijke verstoring betekenen in het dagelijkse leven van het kind⁵. Voor een eventueel nadelig effect van geraffineerde suiker in de voeding kan geen bewijs gevonden worden^{a,6}.

Evenmin is aangetoond dat toediening van minerale supplementen (ijzer, magnesium, zink) of essentiële vetzuren (visoliesupplementen) een gunstig effect heeft op de symptomen van ADHD^{1,b}. Wanneer een ijzertekort aanwezig is, kan

behandeling van dit tekort wel een gunstig effect hebben¹. Placebo-gecontroleerd onderzoek suggereert dat bepaalde voedseladditieven mogelijk leiden tot hyperactiviteit, maar het effect is klein^{c,2}.

- a. *In een meta-analyse van 23 gecontroleerde studies (n= 1793) kon geen verschil aangetoond worden tussen het gedrag en de cognitie van kinderen die sucrose toegediend kregen (dosis tussen 35 en 78 g of tussen 1,25 en 5,6 g per kg lichaamsgewicht) en van kinderen die een saccharine- of aspartaamzoetstof kregen¹.*
- b. *In de SIGN richtlijn worden enkele RCT's vermeld die het effect van supplementen op de ADHD-symptomen onderzocht hebben. In een placebo-gecontroleerde RCT bij 400 kinderen met ADHD (gemiddelde leeftijd 9,6 jaar) werd een effect vastgesteld van monotherapie met zink (150 mg/d) gedurende 12 weken⁸². Zink kon volgens de resultaten van een 'last observation carried forward' analyse de symptomen van hyperactiviteit en impulsiviteit verminderen, maar niet de symptomen van aandachtstekort. Er was sprake van een hoge studie-uitval: zowel in de groep die zink kreeg als in de placebogroep viel meer dan de helft van de kinderen uit de studie. Hierdoor kan de validiteit van de bevindingen in vraag gesteld worden.*

Een andere RCT (n=44) vond een beter resultaat op de symptomen van kinderen (6-11 jaar) met ADHD, wanneer zink toegevoegd werd aan de behandeling met methylfenidaat gedurende zes weken¹⁵. Ongewenste effecten die vaker optraden bij de combinatietherapie waren misselijkheid en metaalsmaak.

In een placebo-gecontroleerde RCT bij 61 kinderen (6-14 jaar) met ADHD werd een behandeling met een anti-oxidant op basis van pijnboomextract toegediend. Er was een significante verbetering in de hyperactiviteit volgens het oordeel van de ouders en in de aandacht volgens het oordeel van de leerkracht na vier weken. De verbetering bleef niet behouden na het stopzetten van de behandeling¹⁶.

Een kleine placebo-gecontroleerde RCT onderzocht 23 kinderen (5-8 jaar) met ADHD en een ijzertekort maar zonder anemie. Er werd een significante daling in de ADHD-symptomen vastgesteld na twaalf weken behandeling in vergelijking met placebo: 23,5% van de kinderen was sterk tot zeer sterk verbeterd na toediening van ijzersupplementen versus 0% in de placebogroep.

In Clinical Evidence wordt een RCT besproken die het effect onderzocht van visolie bij 40 kinderen tussen 6 en 12 jaar met een vermoeden van ADHD. De meeste kinderen namen geen medicatie voor ADHD. Ze werden gerandomiseerd over een groep die voedingsmiddelen verrijkt met visolie kreeg en een placebogroep waarbij de voeding enkel verrijkt was met olijfolie. Na vier maanden was er geen verschil in de ernst van de ADHD-symptomen tussen beide groepen⁴.

- c. Een gerandomiseerd onderzoek rekruteerde 277 kinderen van drie jaar in de algemene bevolking⁵. Bij 40% van de kinderen was sprake van hyperactieve stoornis, een hoger percentage dan in de algemene bevolking kan verwacht worden. De ouders rapporteerden meer hyperactiviteit in de week dat hun kind blootgesteld werd aan artificiële kleurstoffen en bewaarmiddelen, dan in de week waarin het een dieet volgde dat vrij was aan deze stoffen. De objectieve psychologische testen toonden echter geen verschil tussen het blootstellingsdieet en het normale dieet. Bovendien nam de hyperactiviteit volgens het oordeel van de ouders niet alleen toe in de week waarin het kind blootgesteld werd aan artificiële kleurstoffen en bewaarmiddelen, maar ook in de week van placeboblootstelling. Het verschil tussen de blootstelling en de placeboblootstelling was wel statistisch significant maar niet groot genoeg om een dieet systematisch aan te bevelen.

Een andere RCT onderzocht het effect van twee mengsels waarin zowel kleurstoffen als het bewaarmiddel natriumbenzoaat zaten bij 153 kinderen van drie jaar en 144 kinderen van acht en negen jaar, maar kwam niet tot eenduidige resultaten¹⁷. Voor de subgroepen waarin een effect geobserveerd werd, is het niet mogelijk te zeggen of het aan de kleurstoffen, dan wel aan het bewaarmiddel of aan de combinatie toe te schrijven was.

De European Food Safety Authority (EFSA) heeft een review gemaakt van de beschikbare evidentie over de associatie tussen voedseladditieven en hyperactiviteit. Ze vond 22 studies (1975-1994) waarvan er 16 een positieve associatie vonden in een subgroep van de hyperactieve kinderen. In de meest recente meta-analyse van placebo-gecontroleerde RCT's bedroeg de effect size van additieven op de hyperactiviteitscore na exclusie van de kleine studies van lage kwaliteit 0,21 (95% BI 0,01 tot 0,41), m.a.w. een statistisch significant maar klein effect^{62,80}.

Andere interventies

Voor oefentherapie, bio-feedback, bachbloesemtherapie, meditatie, homeopathie en chiropraxie is onvoldoende evidentie beschikbaar om een uitspraak te doen^{1,13,18}. Neurofeedback geeft volgens de resultaten van een RCT veelbelovende resultaten⁹. Meer onderzoek is nodig om te zien of de bereikte verbetering behouden wordt op langere termijn^{19,20}.

- a. In een RCT bij 102 kinderen tussen 8 en 12 jaar met ADHD werd neurofeedback vergeleken met aandachtstraining. In totaal werden er 36 sessies gegeven in twee blokken van vier weken. Bij neurofeedback worden de hersenen getraind via terugkoppeling met elektroden. Tijdens de neurofeedback training zaten de kinderen voor een monitor en konden ze een computerspel beïnvloeden door hun hersenactiviteit bij te sturen. Primaire uitkomst was de score op een ADHD schaal (range 0-60) volgens het oordeel van de ouders. De effect size voor neurofeedback versus

aandachtstraining bedroeg 0,60 (verbetering in score t.o.v. de basismetring van 7,90 vs. 1,95 punten, $p < 0,005$), m.a.w. een middelmatig effect. Met neurofeedback waren er 52% responders (minstens 25% scorevermindering op de ADHD schaal) versus 29% met aandachtstraining^{19,20}.

4.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Onderzoek naar de werkzaamheid van geneesmiddelen bij ADHD vindt hoofdzakelijk plaats bij kinderen vanaf 5 jaar. Er is zeer weinig onderzoek naar het effect en de veiligheid van een behandeling bij jongere kinderen⁴.

De Amerikaanse FDA adviseert de producenten om patiënten te waarschuwen voor mogelijke cardiovasculaire en psychiatrische risico's van ADHD-medicatie. Dit advies is het gevolg van enkele reviews uitgevoerd door de FDA²¹.

Methylfenidaat

▪ Kortetermijnstudies

De gangbare klinische praktijk om methylfenidaat jarenlang toe te dienen bij kinderen met ADHD staat in contrast met de korte termijn waarop dit product meestal onderzocht is in placebo-gecontroleerd onderzoek (in de meeste studies tussen 3 weken en 3 maanden). Methylfenidaat vermindert de hyperactiviteit, maar over het effect op de aandacht zijn de resultaten niet eenduidig²². Ook wat het effect op de levenskwaliteit betreft, zijn de resultaten tegenstrijdig²³. Er is geen substantiële verbetering van de schoolprestaties aangetoond. Deze vaststelling laat echter geen definitieve conclusies toe, omdat een effect op de schoolprestaties dikwijls pas na 1 of meerdere jaren duidelijk wordt, afhankelijk van de achterstand die moet ingehaald worden³.

Veel studies scoren laag op het vlak van methodologische kwaliteit en er zijn aanwijzingen voor publicatiebias, zodat de resultaten met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden^{23,26,27}.

De MTA-studie is de grootste en tot op heden meest rigoureuze uitgevoerde gerandomiseerde studie bij kinderen met ADHD⁴. In deze studie werden vier behandelingen uitgetest: medicamenteuze therapie; intensieve gedragstherapie; de combinatie van beide therapieën; een controlegroep die de gangbare zorgverstrekking kreeg. Uit de studie bleek dat de medicamenteuze therapie (een getitreerde behandeling met methylfenidaat in combinatie met maandelijks opvolging), meer effect had op de kernsymptomen van ADHD dan de gangbare zorgverstrekking door de huisarts^b. De gangbare zorgverstrekking bestond in drie op vier gevallen uit medicatie (meestal centrale stimulantia, soms

clonidine of antidepressiva)¹³. Het betere resultaat in de medicatiegroep dan in de controlegroep is mogelijk te wijten aan het zorgvuldig titreren van de behandeling met methylfenidaat en een regelmatige opvolging en overleg met de betrokkenen²⁴. In een open follow-up van de MTA-studie bleek de oorspronkelijke winst van de intensieve medicamenteuze aanpak met regelmatige opvolging niet meer aanwezig, en waren de ADHD-symptomen in alle behandelingsgroepen verminderd. Het geneesmiddelengebruik was afgenomen in de combinatiegroep en toegenomen in de groep die aanvankelijk alleen gedragstherapie kreeg. Door het ontbreken van een placebogroep en andere methodologische tekortkomingen van deze follow-up kunnen geen definitieve besluiten getrokken worden over de meerwaarde van een intensieve aanpak op lange termijn²⁵.

Een grootschalige studie bij kleuters (3 tot 5,5 jaar) vond een verbetering van de symptomen volgens het oordeel van de ouders en de leerkrachten na vier weken behandeling, maar er waren niet meer kinderen met uitstekende respons met methylfenidaat dan met placebo^c. De studie geeft geen antwoord op de vraag naar de veiligheid en de werkzaamheid van methylfenidaat bij kleuters voor een termijn langer dan vier weken. Voorzichtigheid is geboden, gezien deze kinderen zich nog in een vroeg stadium van hersenontwikkeling bevinden. Bovendien is het stellen van de juiste diagnose op voorschoolse leeftijd moeilijk. Een overschakeling op medicatie gebeurt bij jonge kinderen best slechts wanneer gedragsinterventies ontoereikend blijken.

- a. *In een systematische review van 62 RCT's (n=2897, leeftijd ≤ 18 jaar, gemiddelde studieduur 3 weken, langste studieduur 28 weken) werd het effect van methylfenidaat vergeleken met placebo bij kinderen met ADHD²⁶. De grootte van het effect voor de hyperactiviteitsindex (gemeten met de verkorte versie van de Conners' Rating Scales) bedroeg 0,78 voor de meting door de leerkracht en 0,54 voor de meting door de ouders, met name een middelmatig effect. Er werd geen verschil gevonden op de kernsymptomen 'onoplettendheid' en 'hyperactiviteit/impulsiviteit' (wel op het afzonderlijk kernsymptoom 'hyperactiviteit') of op de uitkomst 'oppositieel afwijkend gedrag' volgens de ouders. In een andere systematische review bedroeg de grootte van het effect op de ADHD-symptomen volgens het oordeel van de ouders 1,53 (15 studies, n=705, 95% BI 1,23 tot 1,82) voor methylfenidaat, 1,89 (6 studies, n=242, 95% BI 1,39 tot 2,40) voor methylfenidaat + niet-medicamenteuze aanpak en 0,87 (12 studies, n=402, 95% BI 0,73 tot 1,01) voor de niet-medicamenteuze aanpak. Zeven studies (duur meestal minder dan 3 maanden) keken ook naar de schoolprestaties, met een grootte van het effect van 0,30 (n=216, 95% BI -0,10 tot 0,80, niet significant) na behandeling met methylfenidaat en 0,70 (n=227, 95% BI -0,02 tot 0,71, niet significant) na de combinatie. Met de niet-medicamenteuze aanpak*

was het effect op de schoolprestaties statistisch significant maar gering ($n=274$, grootte van het effect = 0,2, 95% BI 0,03 tot 0,4)²⁷.

- b. De MTA-studie is een gerandomiseerde vergelijkende studie tussen medicamenteuze en niet-medicamenteuze therapie, die ook een controlegroep includeert. De studie is niet placebo-gecontroleerd, maar is interessant omwille van de grote steekproef (ca. 145 kinderen per studie-arm), de studieduur (14 maanden), weinig uitval, en een in detail uitgewerkt behandelingsprogramma²³. Van de 579 kinderen die deelnamen aan de MTA-studie, werden er 485 drie jaar na het beëindigen van de studie opnieuw beoordeeld²⁵.
- c. Honderdveertien kinderen tussen 3 en 5,5 jaar met ADHD van het hyperactieve of gecombineerde subtype werden gerandomiseerd naar vier weken methylfenidaat in optimale dosis (bepaald in een voorafgaande titratiefase) of placebo. Het percentage kinderen met uitstekende respons (volgens een combinatie van beoordelingsschalen ingevuld door ouders en leerkrachten) bedroeg 22% met methylfenidaat versus 13% met placebo ($p=0,3$). Verlies van eetlust, slaapproblemen, buikpijn, teruggetrokkenheid en lethargie kwamen vaker voor bij een hoge dosis. Acht gevallen van hoge bloeddruk, met tenminste 1 geval van tachycardie traden op tijdens de titratiefase. Er was ook 1 epileptische aanval, mogelijk te wijten aan de medicatie²⁸.

▪ **Langetermijnstudies**

Er zijn slechts enkele gerandomiseerde studies van methylfenidaat met een langere behandelingstermijn (12 tot 24 maanden), en deze tonen een effect van de medicatie aan¹. De effecten op langere termijn (>2 jaar) zijn niet onderzocht in RCT's, en het is niet duidelijk of door het verbeteren van de symptomen tijdens de behandelingsperiode, op latere leeftijd minder sociale of psychische complicaties optreden¹³. Er is nood aan meer onderzoek over de effecten van methylfenidaat op langere termijn en over de optimale duur van een behandeling²⁹. De stelling dat het gebruik van stimulantia tijdens de jeugd het risico van druggebruik op latere leeftijd zou verminderen, werd enkel nagegaan in niet-gerandomiseerd onderzoek. Volgens een meta-analyse zou het risico afnemen met 50%^{6,8,30}. Andere prospectieve studies konden echter geen beschermend effect van de behandeling aantonen^a.

Een niet-gecontroleerde studie concludeert dat het gebruik van stimulantia bij kinderen met ADHD het risico van psychiatrische stoornissen op volwassen leeftijd kan verminderen, tenminste bij jongens^b.

De belangrijkste vraag blijft of de kinderen die geen medicatie kregen hetzelfde profiel hadden als zij die wel medicatie kregen.

- a. In een meta-analyse van 6 niet-gerandomiseerde, overwegend prospectieve studies werden 674 kinderen die behandeld werden met psychostimulantia (97% met methylfenidaat of amfetamine) vergeleken met 360 kinderen die geen medicatie kregen. De opvolgingstermijn in de prospectieve studies bedroeg minstens 4 jaar in twee studies; drie studies volgden de kinderen tot op volwassen leeftijd. Het risico van druggebruik op latere leeftijd verminderde significant in de behandelde groep (OR= 1,9, 95% BI 1,1 tot 3,6)^{8,30}.

Een prospectieve studie die gelijktijdig met de meta-analyse verscheen (n=147, opvolgingsduur van 13 jaar) kon geen verlaagd risico van druggebruik vaststellen bij kinderen met ADHD die behandeld waren met medicatie³⁰.

In een andere prospectieve follow-up studie bij 140 jongens met ADHD die voor de eerste maal behandeld werden met centrale stimulantia op de leeftijd van 6 tot 17 jaar, kon 80% van de kinderen na 10 jaar bevestigd worden. De gemiddelde leeftijd waarop het gebruik van stimulantia gestart was, bedroeg 8,8 jaar en de gemiddelde duur van behandeling 6 jaar. Er werd geen toename of afname in het risico van middelenmisbruik (drugs, alcohol, nicotine) vastgesteld bij de jongens die stimulantia namen. Ook de leeftijd van opstarten en de duur van het gebruik speelden geen rol in het risico van middelenmisbruik. De studie bevestigt de resultaten van de andere prospectieve studie die na 14 jaar geen verminderd risico van druggebruik vaststelde bij gebruik van stimulantia³¹.

- b. De studie volgde 112 jongens met ADHD en een leeftijd tussen 6 en 17 jaar bij de diagnose gedurende 10 jaar op. De gemiddelde leeftijd bij opvolging bedroeg 22 jaar. Jongens die stimulantia gebruikten, hadden een lager risico van depressie, gedragsstoornis en "oppositional defiant disorder" dan jongens die geen stimulantia gebruikten. Ze liepen ook minder risico om een schooljaar over te doen³².

• **Toedieningsvormen en dosering**

Als aanvangsdosis voor methylfenidaat met normale vrijstelling wordt één of tweemaal 5 mg per dag geadviseerd, indien nodig verhoogd tot maximaal 60 mg per dag^{1,23}. Deze adviezen zijn niet gebaseerd op vergelijkend onderzoek¹; er bestaan alleen gegevens uit indirecte vergelijkingen, die eerder pleiten voor hoge doses. Methylfenidaat blijft 3 tot 5 uur werkzaam^{33,34}. Bij de start van de behandeling dient de laagst effectieve dosis gezocht te worden d.m.v. wekelijkse titratie tot een dosis die een maximaal therapeutisch effect geeft bij een minimum aan ongewenste effecten¹.

Methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (MR) is een toedieningsvorm van methylfenidaat die tot 12 uur na de inname blijft werken^{35,36}. Deze toedieningsvorm is onderzocht op korte termijn (maximaal 8 weken) bij kinderen tussen 6 en 16 jaar. Volgens de beschikbare studies vermindert methylfenidaat

MR de hyperactiviteit en verbetert het de levenskwaliteit^b. De meeste studies zijn echter van lage methodologische kwaliteit²³. Een secundaire analyse van gegevens uit een RCT suggereert dat meisjes anders reageren dan jongens op langwerkend methylfenidaat. Deze bevindingen moeten bevestigd worden in een onderzoek dat de vraagstelling opneemt in het studiedesign^c.

Er dient benadrukt dat de verschillende producten met methylfenidaat in gereguleerde afgifte (Concerta® en Rilatine MR®) niet als onderling uitwisselbaar kunnen worden beschouwd³⁸.

Over de vraag of de medicatie continu toegediend moet worden dan wel intermitterend, is slechts één kleine studie gevonden in de geraadpleegde bronnen. Daarin kon geen beter effect op de ADHD-symptomen aangetoond worden bij ononderbroken toediening van methylfenidaat in vergelijking met het onderbreken van de inname tijdens het weekend^d. Het is gangbaar om regelmatig (jaarlijks) gedurende een korte periode (2 weken) de medicatie te onderbreken en het resultaat te evalueren. Wanneer er geen duidelijk waarneembaar verschil is met de periode waarin medicatie genomen wordt, kan de behandeling gedurende langere tijd onderbroken worden^{1,39}. Het is anderzijds niet noodzakelijk om systematisch de behandeling stop te zetten in de puberteit. Gezien ook bij adolescenten met ADHD het effect van de medicatie aangetoond is¹, kan beslist worden de behandeling verder te zetten.

- a. *In een systematisch overzicht werden de resultaten van de beschikbare studies voorgesteld volgens de gebruikte dosis methylfenidaat: een lage dosis (≤ 15 mg/d), een middelmatige dosis (15-30 mg/d), of een hoge dosis (>30 mg/d)²³. De hyperactiviteitsindex en de levenskwaliteit waren de besproken uitkomsten. Uit de resultaten bleek dat de hyperactiviteitsindex verbeterde met de toediening van methylfenidaat. Slechts enkele studies gaven informatie over het effect van methylfenidaat op de levenskwaliteit. De 'Clinical Global Impression' (CGI)-schaal, die kan beschouwd worden als een proxy voor deze uitkomst, werd gerapporteerd in drie studies. De studie met een lage dosis methylfenidaat (n=30) vond geen effect volgens het oordeel van de arts na 4 weken behandeling. De studie met methylfenidaat in een middelmatige dosis (n=58) vond wel een effect: 65% van de kinderen was volgens de psychiater na vier weken sterk verbeterd versus 27% van de kinderen die placebo kregen. Het globaal oordeel van de ouders toonde in deze studie echter geen verschil tussen methylfenidaat en placebo. De studie die een hoge dosis methylfenidaat onderzocht (n=312), vond een globale verbetering volgens het oordeel van de onderzoeker, de ouders en de leerkracht. 47% van de kinderen was volgens de onderzoeker sterk verbeterd met methylfenidaat versus 17% met placebo.*

- b. Volgens een systematisch overzicht onderzochten zeven placebo-gecontroleerde RCT's methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (MR)²³. De hyperactiviteitsindex en de levenskwaliteit waren de besproken uitkomsten. Eén studie (n=19) onderzocht de uitkomst hyperactiviteit/impulsiviteit en vond een significante verbetering na twee weken behandeling met methylfenidaat MR (lage dosis) in vergelijking met placebo, zowel volgens de leerkracht als volgens de ouders. Eén studie (n=321) vergeleek het effect van methylfenidaat MR (middelmatische dosis) met placebo op de levenskwaliteit (Clinical Global Impression Scale) en vond een significant effect: na 3 weken was 81% van de kinderen verbeterd met methylfenidaat versus 50% met placebo.
- c. In een secundaire analyse van een RCT met langwerkend methylfenidaat bij 184 kinderen tussen 6 en 12 jaar (29% meisjes, gemiddelde leeftijd 9,5 jaar), hadden de meisjes een significant betere respons na 1,5 uur en een slechtere respons na 12 u in vergelijking met de jongens⁴⁰.
- d. De CBO-richtlijn vermeldt 1 dubbelblinde RCT waarin continue toediening van methylfenidaat vergeleken wordt met onderbroken toediening (geen inname tijdens het weekend) gedurende 4 weken bij 40 kinderen met ADHD. De RCT vindt geen winst van continue toediening volgens het oordeel van de ouder of de leerkracht, en er is een tendens tot minder slapeloosheid en minder eetlustproblemen in het weekend¹⁴.

▪ **Ongewenste effecten**

De ongewenste effecten van methylfenidaat zijn dosisafhankelijk en treden vooral op in het begin van de behandeling³⁵. De volgende ongewenste effecten zijn gemeld in placebo-gecontroleerd onderzoek: verminderde eetlust, motorische tics, prikkelbaarheid, slaapstoornis, buikpijn en hoofdpijn^{4,23}. Over de veiligheid bij langdurig gebruik is weinig bekend³⁵. Bij behandeling gedurende lange termijn is groeivertraging gerapporteerd, maar de lengte bereikt op volwassen leeftijd lijkt niet te worden beïnvloed^{1a,3}.

Follow-up op lange termijn moet bestaan uit evaluatie (b.v. om de 3 à 4 maand, of na elk schooltrimester) van het gedrag, de hartfrequentie, de bloeddruk, de lengte en het gewicht^b. Ook het optreden van tics of depressie dient te worden nagegaan³.

Inname van methylfenidaat kan een depressie maskeren⁴¹. Indien methylfenidaat gestopt wordt, moet dit onder nauwe supervisie gebeuren aangezien depressie en chronische hyperactiviteit kunnen gedemaskeerd worden³. Meer zeldzame ongewenste effecten zijn convulsies, compulsief gedrag en gebrek aan spontaneïteit. Artsen dienen alert te zijn voor psychotische en manische ongewenste effecten, die gelukkig zeldzaam zijn en meestal verdwijnen na het stopzetten van de medicatie^{c,63}.

Tolerantie en afhankelijkheid kunnen in theorie optreden zoals met alle centrale stimulantia, maar zijn niet gerapporteerd bij correct gebruik bij kinderen met ADHD³.

Methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bestaan van cardiovasculair lijden, glaucoom en hyperthyreose. Centrale stimulantia kunnen tics verergeren, en de bijsluiters stellen dat deze middelen gecontra-indiceerd zijn bij kinderen met het syndroom van Gilles de la Tourette. Methylfenidaat moet met voorzichtigheid worden toegediend bij milde hypertensie, ernstige depressie, voorgeschiedenis van misbruik van drugs of alcohol, slecht gecontroleerde epilepsie, of aanleg voor tics³.

Methylfenidaat wordt terugbetaald bij kinderen vanaf 6 jaar mits aan een aantal voorwaarden voldaan is⁴² (zie prijstabel).

- a. *In een follow-up van de MTA-studie na drie jaar (zie hoger) werden de kinderen die voortdurend medicatie gekregen hadden, vergeleken met de kinderen die intermitterend of nooit medicatie kregen. In de eerste groep werd een groeiachterstand vastgesteld van gemiddeld 2 cm t.o.v. de kinderen die nooit medicatie genomen hadden. De groeiachterstand was het meest uitgesproken in het eerste jaar van behandeling, minder in het tweede jaar, en afwezig in het derde jaar. De kinderen die niet voortdurend medicatie namen, vertoonden geen groeiachterstand⁴³.*
- b. *In een database met gegevens over 10 jaar van 55.383 kinderen (leeftijd 3 tot 20 jaar) bij wie de diagnose ADHD gesteld was, werd de relatie tussen gebruik van centrale stimulantia en cardiale events (overlijden, hospitalisatie of bezoek aan een spoedafdeling voor cardiale problemen) onderzocht. Het aantal cardiale sterftes en hospitalisaties was vergelijkbaar tussen kinderen die stimulantia gebruikten en kinderen die geen stimulantia gebruikten. Gebruikers van centrale stimulantia hadden 20% meer kans op een bezoek aan de spoedafdeling voor cardiale problemen⁴⁴. Een retrospectieve studie vergeleek 564 kinderen (7-19 jaar) met plots overlijden en zonder voorafgaand risico van hartproblemen met een gematchte controlegroep van kinderen die overleden ten gevolge van een verkeersongeval. In de eerste groep werd 1,8% van de kinderen behandeld met methylfenidaat op het tijdstip van overlijden, in de tweede groep was dit 0,4% (statistisch significant verschil).*
- c. *In een secundaire analyse van bestaande studies onderzocht de FDA of ADHD-medicatie gepaard ging met een verhoogd risico van psychotische of manische ongewenste effecten. In de beschikbare pediatrie placebo-gecontroleerde studies waren er 11 meldingen van dergelijke ongewenste effecten (op 5.717) bij de kinderen die stimulantia kregen (0,19%) vs. geen enkel geval (op 3.990) bij de placebogebruikers. Verder waren er 865 gevallen opgetekend via postmarketing onderzoek en spontane meldingen, waarvan bijna de helft bij kinderen onder de 10 jaar. De symptomen waren niet gerelateerd aan een psychiatrische*

voorgeschiedenis en waren vaak van visuele of tactiele aard (bv. insecten zien en voelen)⁴⁵.

Atomoxetine

▪ **Werkzaamheid**

Atomoxetine is een norepinefrine-heropnameremmer. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies blijkt dat atomoxetine bij kinderen een klein tot matig effect heeft op de kernsymptomen van ADHD⁴⁷. Ook bij kinderen en adolescenten met comorbiditeit, zoals tic-stoornis (o.a. Gilles de la Tourette) en autismspectrum-stoornis, is een verbetering van de symptomen aangetoond. Het kan een viertal weken duren vooraleer het effect van atomoxetine zichtbaar wordt. De werkingsduur is 24 uur met mogelijk een groter effect in de 12 uren na toediening¹. Er bestaan slechts weinig studies over de doeltreffendheid op langere termijn⁴⁶.

- a. De RCT's met atomoxetine (10 studies bij in totaal 1.850 kinderen) onderzochten verschillende doseringen, variërend van 0,8 mg/kg/d tot 1,6mg/kg/d of meer. De behandelingsduur liep uiteen: van 49 tot 238 dagen. Met alle doseringen werd een winst in de kernsymptomen bereikt aan het einde van de behandeling (lage dosis SMD= -0,33, 95% BI -0,70 tot 0,04, medium dosis SMD= -0,65, 95% BI -0,87 tot -0,43, hoge dosis SMD= -0,59, 95% BI -0,71 tot -0,47)⁴⁷.

▪ **Ongewenste effecten**

Atomoxetine wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2D6; dit maakt dat men kan verwachten dat bij ongeveer 7% van de patiënten atomoxetine zeer traag zal worden afgebroken ("trage metaboliseerders"), waarbij de halfwaardetijd geen 4 uur maar 20 uur bedraagt, met risico van te hoge spiegels. Vaak voorkomende ongewenste effecten zijn buikpijn (18%), verminderde eetlust (16%), nausea (9%) en braken (11%). In tegenstelling tot de psychostimulantia geeft atomoxetine vaak slaperigheid¹. Bij veel patiënten die atomoxetine nemen, is er een lichte toename in hartfrequentie en bloeddruk⁴¹. Atomoxetine is vrij nieuw en de veiligheid op lange termijn is onduidelijk⁴¹.

Hoewel de huidige gegevens geen schadelijke invloed op het cognitief functioneren, de groei, of de seksuele ontwikkeling aantonen, zijn ze te beperkt om definitieve conclusies te trekken⁴⁸. Meldingen van ernstige, reversibele leverstoornissen hebben geleid tot een waarschuwing tegen gebruik bij patiënten met vooraf bestaande leverstoornis^{13,48,49}. Uit analyses is gebleken dat kinderen en adolescenten die atomoxetine nemen, een verhoogd risico van suïcidale gedachten vertonen, wat tot een waarschuwing door de Amerikaanse FDA geleid heeft^{a,50}. Het Belgische Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

kreeg twee meldingen over atomoxetine: een geval van suïcidaal gedrag bij een adolescent en een geval van convulsies bij een kind van vijf jaar⁵¹.

Atomoxetine is beschikbaar in België, maar wordt niet terugbetaald (november 2010).

- a. *Volgens een meta-analyse van de producent (12 studies, 1357 kinderen tussen 7 en 12 jaar) traden significant vaker zelfmoordgedachten op na inname van atomoxetine (0,4%) dan met placebo (0%)^{1,52}.*

Dexamfetamine

Dexamfetamine is een sympathicomimetisch amine met centraalstimulerende werking en een anorectisch effect⁵³. In België is dexamfetamine enkel beschikbaar als magistrale bereiding. Het product is minder onderzocht dan methylfenidaat en de beschikbare studies zijn meestal van lage kwaliteit. Volgens die studies leidt dexamfetamine tot verminderde hyperactiviteit en verbeterde levenskwaliteit^a. De aanbevolen dosering bedraagt tussen 2,5 en 40 mg per dag¹.

De ongewenste effecten in placebo-gecontroleerd onderzoek zijn verminderde eetlust en slaapstoornissen⁴. De contra-indicaties zijn dezelfde als deze van methylfenidaat (zie hoger). Dexamfetamine moet gradueel worden gestopt, gezien bij abrupt stoppen uitgesproken vermoeidheid en depressie kunnen optreden³.

Er zijn meldingen van plotse dood bij kinderen en volwassenen die een combinatie van dexamfetamine en amfetamine gebruikten⁵⁴. Het combinatiepreparaat is in België niet beschikbaar.

- a. *Volgens een systematisch overzicht onderzochten vijf studies dexamfetamine (gemiddelde dagdosering tussen 10 en 25 mg, studieduur 8 weken tot 6 maanden) bij in totaal 125 kinderen tussen 4 en 12 jaar oud^{4,23}. Een dosering tussen 10 en 20 mg/d gaf wisselende resultaten voor de uitkomst hyperactiviteit, maar een hoge dosering (meer dan 20 mg/d) leek de hyperactiviteit wel te verminderen. Slechts 1 studie rapporteerde de algemene verbetering volgens het oordeel van een arts: na acht weken was 33% van de kinderen die dexamfetamine kregen duidelijk verbeterd, in vergelijking met 9% in de placebogroep.*

Antidepressiva

Bij kinderen met ADHD zijn als tricyclische antidepressiva enkel desipramine en imipramine in placebo-gecontroleerd onderzoek bestudeerd, en dit alleen op korte termijn. Desipramine gaf in alle studies een verbetering van de drie kernsymptomen van ADHD. De meeste studies werden uitgevoerd bij kinderen met comorbiditeit van angst of depressie. Voor imipramine, dat uitsluitend onderzocht werd bij kinderen zonder angst of depressie, zijn de studieresultaten tegenstrijdig^a. In het algemeen stelt men dat tricyclische antidepressiva met

terughoudendheid moeten gebruikt worden bij kinderen, gezien het risico van ernstige ongewenste effecten⁵⁵.

Er is onvoldoende evidentie om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van reboxetine en selegiline bij kinderen met ADHD^b.

- a. *Desipramine (geen dosis vermeld) werd onderzocht in 5 studies (n=167) met een duur tussen 1 en 6 weken. Imipramine (geen dosis vermeld) werd onderzocht in 3 studies (n=50) met een duur tussen 1 en 4 weken⁵⁶.*
- b. *Reboxetine gaf volgens de resultaten van vier kleine, niet-gecontroleerde studies verbetering van de ADHD symptomen. Placebo-gecontroleerde studies met reboxetine werden niet gevonden. Een placebo-gecontroleerde crossover studie met selegiline bij 11 kinderen tussen 6 en 13 jaar, vond een verbetering op het vlak van aandacht en hyperactiviteit, maar niet op het vlak van impulsiviteit¹.*

Centrale antihypertensiva

De centrale antihypertensiva clonidine en guanfacine zijn onderzocht bij kinderen met ADHD, maar vanwege de schaarse gegevens over de werkzaamheid en de ongewenste effecten bij deze indicatie worden ze niet routinematig voorgeschreven⁶.

Clonidine in een dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,24 mg heeft een matig effect op de symptomen van ADHD bij kinderen en adolescenten^a. Ongewenste effecten zijn o.a. monddroogte, sedatie en bradycardie^{57,58}. Bij plots stopzetten van de behandeling kan rebound-hypertensie optreden⁵⁸. Of deze rebound-hypertensie zich ook voordoet bij ADHD-patiënten zonder hypertensie is niet bekend. Een RCT met guanfacine vertoonde een voordeel t.o.v. placebo maar er was veel studie-uitval^b.

- a. *Een systematisch overzicht includeerde 6 RCT's (n=146, gemiddelde leeftijd 11 jaar) over het effect van clonidine⁴. De dosis in de studies varieerde tussen 0,10 en 0,24 mg per dag en de studieduur tussen 4 en 12 weken. De effect size bedroeg 0,58, m.a.w. een middelmatig effect. Voor de vraag over ongewenste effecten werden 10 studies geïncludeerd. Niet alle studies waren RCT's en de resultaten zijn moeilijk te interpreteren. Negen studies vonden toegenomen sedatie en 6 toegenomen prikkelbaarheid. In een eerste bijkomende RCT bij 136 kinderen met ADHD en ticstoornissen (o.a. Gilles de la Tourette) werd met clonidine (gemiddeld 0,25 mg/d) een beter effect bereikt op de ADHD symptomen na 16 weken dan met placebo (effect size 3,3; $p=0,02$)⁴. De tweede bijkomende RCT was gesponsord door de Amerikaanse overheid en randomiseerde 122 kinderen (leeftijd 7-12 jaar) over clonidine, methylfenidaat, de combinatie clonidine+methylfenidaat, en placebo. Na 16 weken vertoonde de clonidinegroep volgens het oordeel van de leerkracht geen winst op de*

ADHD symptomen (primair eindpunt, in tegenstelling tot beide methylfenidaatgroepen. Volgens het oordeel van de ouders was er wel een voordeel voor clonidine in monotherapie, maar niet voor methylfenidaat in monotherapie⁶⁰.

- b. De RCT onderzocht guanfacine (getitreerd tot een dagelijkse dosis van 2, 3 of 4 mg) gedurende 5 weken bij 345 kinderen tussen 6 en 17 jaar⁶¹. Vanaf de derde week behandeling waren de symptomen meer verbeterd met guanfacine dan met placebo. De scorevermindering op de ADHD-vragenlijst (range 0 tot 54) met guanfacine 2, 3, of 4 mg per dag bedroeg na correctie voor placebo resp. 7,7; 8; en 10,4 punten. Gelijkaardige verbeteringen werden vastgesteld volgens het algemeen oordeel van de ouders, de leerkracht en de behandelende arts. Slechts 62% van de kinderen voltooidde de studie; de meest voorkomende ongewenste effecten waren vermoeidheid, slaperigheid en sedatie. De bloeddruk en hartfrequentie verminderden met guanfacine maar de verandering was zeer gering⁶⁰.

Modafinil

Voor modafinil dat gebruikt wordt bij narcolepsie, is in enkele placebo-gecontroleerde studies van korte duur (4 tot 9 weken) de werkzaamheid aangetoond bij kinderen en adolescenten met ADHD die niet reageren op een behandeling met stimulantia^a. In de meeste studies was er veel uitval, zodat de resultaten van de 'last observation carried forward' analyse (de laatst beschikbare meting wordt verwerkt) met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. Modafinil heeft in België de indicatie ADHD niet (november 2010). Volgens een rapport van de FDA zijn enkele gevallen van ernstige huiduitslag en van Stevens-Johnson syndroom vastgesteld bij kinderen met ADHD die modafinil namen⁶⁴.

Om deze reden hebben de FDA en EMA het gebruik van modafinil voor ADHD niet goedgekeurd.

- a. Vier placebo-gecontroleerde studies zijn gepubliceerd door dezelfde onderzoeksgroep:
De eerste dubbelblinde RCT onderzocht 246 kinderen en adolescenten met matige tot ernstige ADHD^{65,66}. Modafinil werd toegediend gedurende 9 weken in een dagelijkse dosis tussen 170 en 425 mg. Volgens de intention to treat analyse was er significant meer symptoomvermindering met modafinil dan met placebo (effect size= 0,69; 95% BI 0,57 tot 0,82). Vanwege de grote uitval dienen de resultaten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden: 41% van de kinderen stopte de behandeling met modafinil, de helft omwille van een gebrek aan effect. Ongewenste effecten die vaker voorkwamen met modafinil waren slapeloosheid (29% vs. 4% met placebo) en verlies van eetlust (16% vs. 4% met placebo).

In een RCT bij 248 kinderen tussen 6 en 13 jaar werd het effect onderzocht van modafinil in verschillende behandelingschema's gedurende 4 weken (90% follow-up). Het aantal kinderen dat sterk verbeterde volgens het globaal oordeel van de onderzoeker bedroeg tussen 30 en 33% voor modafinil versus 18% voor placebo (niet statistisch significant)^{4,67}. In de richtlijn van SIGN worden nog twee andere RCT's vermeld. In de eerste RCT werden 200 kinderen tussen 7 en 17 jaar gerandomiseerd over een behandeling van 9 weken met modafinil (dosis 170-425 mg/d) of placebo⁶⁸. De studie-uitval bedroeg 30%. 52% van de kinderen in de modafinil groep versus 18% in de placebogroep vertoonden sterke verbetering volgens het globaal oordeel van de onderzoeker ($p < 0.0001$). Modafinil ging gepaard met significant meer slaperigheid, hoofdpijn, gewichtsverlies en verminderde eetlust dan placebo. In de tweede RCT werden 190 kinderen tussen 6 en 17 jaar gerandomiseerd over modafinil (340 tot 425 mg/d) of placebo gedurende 7 weken⁶⁹. De studie-uitval bedroeg 36%. Voor de ADHD symptomen volgens het oordeel van de leerkracht (primaire uitkomst) bedroeg de grootte van het effect 0,76 (95% BI 0,63 tot 0,88, 'last observation carried forward' analyse).

Bupropion

Enkele kleine studies tonen een verbetering van de ADHD-symptomen na gebruik van bupropion, maar er is meer onderzoek nodig om deze bevindingen te bevestigen^a. Inname van bupropion kan gepaard gaan met huiduitslag en urticaria en een hoge dosis (>400 mg) kan een epileptisch insult uitlokken⁴. Bupropion is niet geregistreerd voor behandeling van ADHD (november 2010).

- a. *Bupropion werd onderzocht in een dosis van 3 tot 6 mg/kg/d in twee placebo-gecontroleerde RCT's met een studieduur van 4 weken. De eerste RCT bij 109 kinderen stelde vast dat de symptomen van agressie, hyperactiviteit en impulsief gedrag verbeterd waren in vergelijking met placebo. In de tweede RCT bij 30 kinderen werd een verbetering vastgesteld in de hyperactiviteit en de score volgens de algemene beoordelingsschaal (gemiddelde score gedaald van 4,0 tot 2,89 met bupropion vs. van 4,0 tot 3,44 met placebo, $p=0,019$). Op andere symptomen zoals rusteloosheid en gedrag ('conduct') werd geen winst vastgesteld⁴.*

Varia

Pemoline, dat gebruikt werd voor ADHD, wordt niet langer aanbevolen vanwege meldingen van fatale hepatotoxiciteit⁴⁹. In België is dit product niet meer op de markt.

In een placebo-gecontroleerde RCT bij 54 kinderen en adolescenten met ADHD resulteerde behandeling met *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) gedurende

8 weken niet in een verbetering van de ADHD-symptomen. Ook bij kinderen die voordien nog nooit ADHD-medicatie gebruikten, werd geen effect van H. perforatum gevonden⁵⁹.

Twee studies (n=105) vergeleken een homeopathisch preparaat met placebo (toedieningsduur van 6 tot 18 weken), en vonden geen winst in de kernsymptomen of volgens de globale beoordeling van de ouders⁷⁰.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN ONDERLING

Methylfenidaat met vertraagde vrijstelling versus normale vrijstelling

Voor methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (MR, eenmaal per dag) wordt gesteld dat de therapietrouw beter is dan bij methylfenidaat met normale vrijstelling (driemaal per dag). Een ander voordeel zou zijn dat met de vertraagde vrijstelling een gelijkmatiger effect over de dag zou verkregen worden, en minder rebound-verschijnselen en ongewenste effecten zouden optreden. Deze beweringen zijn ontleend aan farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek, maar werden niet in klinische studies bevestigd³⁵. Vergelijkend onderzoek tussen methylfenidaat met normale versus vertraagde vrijstelling kon geen verschil in effect aantonen tussen beide toedieningsvormen. Het betreft voornamelijk kleine cross-over studies over zeer korte termijn (maximaal twee weken per behandeling)^a.

- a. *Vijf studies vergeleken methylfenidaat met normale vrijstelling (IR) met methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (MR), in monotherapie of in combinatie met niet-medicamenteuze therapie²³. Eén grote studie met een parallel design vergeleek beide toedieningsvormen bij 312 kinderen tussen 6 en 12 jaar over vier weken. Methylfenidaat met normale vrijstelling (verdeeld over drie innamen in een dagelijkse dosis van 0,9 mg/kg) toonde geen verschil in vergelijking met methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (gemiddeld 1,1 mg/kg) op het vlak van de kernsymptomen van ADHD en volgens de globale indruk van de ouder, leerkracht en onderzoeker. Aan het einde van de studie was 47% van de kinderen die methylfenidaat IR kregen en 47% die methylfenidaat MR kregen, sterk of zeer sterk verbeterd, in vergelijking met 17% in de placebogroep.*

Er bestaat geen onderzoek met methylfenidaat met vertraagde vrijstelling bij kinderen die problemen ondervinden met de therapietrouw bij de behandeling met kortwerkend methylfenidaat; het is dus onduidelijk of bij deze kinderen het verschil in frequentie van toediening leidt tot verschillen in werkzaamheid of ongewenste effecten³⁵.

Bij slechte therapietrouw met methylfenidaat moet men zich steeds afvragen of het middel wel voldoende werkt³⁵. Het geldt eveneens dat bij een slechte werking van methylfenidaat de vraag moet gesteld worden of er wel voldoende therapietrouw is.

Methylfenidaat versus dexamfetamine

Vergelijkend onderzoek kan geen verschil in effect aantonen tussen methylfenidaat en dexamfetamine. Beide producten resulteren bij 70 tot 80 procent van de kinderen in verbeterde aandacht⁴⁹. Dexamfetamine zou wel vaker ongewenste effecten geven dan methylfenidaat⁴⁹.

Methylfenidaat versus antidepressiva

Studies die methylfenidaat vergelijken met tricyclische antidepressiva (meer bepaald desipramine en imipramine) zijn schaars en uitgevoerd in kleine groepen. Ze geven tegenstrijdige resultaten⁵⁶.

Vergelijkende studies van methylfenidaat met reboxetine en selegiline kunnen geen verschil in werkzaamheid aantonen¹.

Methylfenidaat versus bupropion

Vergelijkend onderzoek tussen methylfenidaat en bupropion rapporteert een geringer effect en meer ongewenste effecten met bupropion⁴⁹.

Methylfenidaat versus atomoxetine

In een overzichtsartikel van Drug & Therapeutics Bulletin worden vier vergelijkende studies tussen methylfenidaat en atomoxetine besproken, waarvan er twee dubbelblind zijn^a. De auteurs van het overzicht besluiten dat de huidige evidentie niet toelaat methylfenidaat en atomoxetine (en dexamfetamine) duidelijk van elkaar te onderscheiden op het vlak van de werkzaamheid. Langere ervaring met methylfenidaat is een reden om dit product als eerste keuze te nemen. Na dit overzichtsartikel is nog een studie verschenen die na zes weken een beter resultaat vond met methylfenidaat (56% responders) dan met atomoxetine (45% responders); beide producten waren op hun beurt beter dan placebo (24% responders). In een tweede fase van dit dubbelblind onderzoek werd onderzocht wat het effect was van overschakelen naar atomoxetine: 43% van de kinderen die niet reageerden op methylfenidaat reageerden wel op een behandeling met atomoxetine^b.

- a. *De eerste dubbelblinde studie onderzocht 330 kinderen tussen 6 en 16 jaar en stelde vast dat atomoxetine niet inferieur is aan methylfenidaat in het verminderen van de symptomen⁴¹. De tweede dubbelblinde studie onderzocht 85 kinderen tussen 6 en 14 jaar en had als één van de primaire eindpunten de duur tot inslapen, die lager lag met atomoxetine 2x/d dan*

met methylfenidaat 2x/d. Voor de andere primaire eindpunten werd geen verschil gevonden⁷¹.

- b. De RCT includeerde 516 kinderen tussen 6 en 16 jaar met ADHD72. In de eerste fase werd gedurende 6 weken atomoxetine (max. 1,8 mg/kg), methylfenidaat (max. 54 mg), of placebo toegediend. 45% van de kinderen vertoonden een respons met atomoxetine, 56% met methylfenidaat, en 24% met placebo (beide statistisch significant beter dan placebo, methylfenidaat significant beter dan atomoxetine). Na de eerste interventiefase werden alle kinderen uit de methylfenidaatgroep (n=178) dubbelblind overgeschakeld op atomoxetine gedurende zes weken (de kinderen uit de oorspronkelijke atomoxetinesgroep namen deel aan een andere studie).
- 34% reageerde slechts op één van beide producten
 - 44% van de kinderen reageerde op methylfenidaat en ook op atomoxetine
 - 22% reageerde noch op methylfenidaat noch op atomoxetine
 - van de kinderen die niet reageerden op methylfenidaat, reageerde 43% nadien wel op atomoxetine. Omdat de kinderen die in de eerste fase niet reageerden op atomoxetine niet opgenomen werden in de tweede fase van de studie, is niet geweten welk percentage van de kinderen die niet reageren op atomoxetine, wel reageren op methylfenidaat.
 - van de kinderen die niet reageerden op atomoxetine had 42% voordien wel gereageerd op methylfenidaat.

4.3. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie

◆ COMBINATIE VAN GENEESMIDDELEN

Over het eventuele voordeel van het combineren van geneesmiddelen bestaat zeer weinig onderzoek. Volgende producten werden in de beschikbare studies toegevoegd aan de behandeling met centrale stimulantia: desipramine, thioridazine, haloperidol, clonidine, coffeïne^a.

Er is onvoldoende evidentie om aanbevelingen te doen over het combineren van atomoxetine met centrale stimulantia^b.

Combinatie van psychofarmaca dient te worden voorbehouden voor kinderen met een ernstige stoornis of comorbiditeit⁴⁹.

- a. Van de vijf vermelde studies in een AHRQ-rapport, onderzochten er twee de combinatie van methylfenidaat of dexamfetamine met coffeïne, 1 de combinatie van methylfenidaat met een antidepressivum (desipramine) en 2 de combinatie van methylfenidaat met een neurolepticum (thioridazine)

of haloperidol)⁵⁶. Alle studies onderzochten zeer kleine patiëntenaantallen (maximum 10) met uitzondering van de studie over de combinatie methylfenidaat + thioridazine. Deze studie (n=166, duur 3 weken, diagnose Attention Deficit Disorder) onderzocht een hoge dosis methylfenidaat (gemiddeld 50 mg/d) en vond meer verbetering in de kernsymptomen volgens het oordeel van de leerkracht bij behandeling met methylfenidaat in monotherapie of in combinatie met thioridazine, dan met thioridazine in monotherapie (doses niet vermeld). Na het systematisch overzicht van AHRQ zijn nog twee RCT's verschenen, die onderzochten of het toevoegen van clonidine aan een behandeling met centrale stimulantia de symptomen van ADHD verder kon verminderen bij kinderen met comorbiditeit (oppositieel opstandige stoornis of gedragsstoornis)⁴. De eerste studie (n=24) vergeleek clonidine (gemiddeld 0,17 mg/d) met methylfenidaat (gemiddeld 35 mg/d) en met de combinatie van beide producten. Er waren geen verschillen in effect tussen combinatietherapie en monotherapie. Twee van de acht kinderen die clonidine kregen en vier van de acht kinderen die combinatietherapie kregen, ontwikkelden bradycardie. De tweede studie (n=67) vergeleek bij kinderen die reeds dexamfetamine of methylfenidaat namen, deze monotherapie (in combinatie met placebo) met een therapie waaraan clonidine toegevoegd werd. De combinatie resulteerde in een significant groter effect op gedrag ('conduct' 57% responders versus 21% bij monotherapie) maar niet op de hyperactiviteitsindex (35% responders versus 17% bij monotherapie). Ongewenste effecten die vaker optraden bij de combinatietherapie waren gebrek aan interesse in anderen, prikkelbaarheid, neiging tot huilen en angst, slaperigheid, duizeligheid.

- b. In een kleine RCT (n= 17) werd methylfenidaat of placebo toegevoegd aan atomoxetine gedurende zes weken bij kinderen met ADHD (leeftijd 6-12 jaar)^{1,73}. De combinatietherapie was veilig maar niet werkzamer dan atomoxetine in monotherapie. In beide groepen waren de ADHD symptomen sterk verminderd volgens het oordeel van de ouders. Het klein aantal patiënten liet geen definitieve conclusies toe.

◆ COMBINATIE VAN GENEESMIDDELEN EN NIET-MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Het toevoegen van intensieve gedragstherapie of psychosociale therapie aan methylfenidaat geeft geen winst in vergelijking met uitsluitend medicamenteuze therapie^a. Er zijn geen studies daaromtrent gevonden met andere producten dan methylfenidaat.

- a. In de MTA-studie (zie 4.2.) leverde de combinatie van medicatie met niet-medicamenteuze therapie geen meerwaarde op in vergelijking met methylfenidaat in monotherapie²⁴. Honderd en drie kinderen tussen 7 en 10 jaar met ADHD die eerder een respons vertoond hadden op methylfenidaat, kregen één van de volgende behandelingen gedurende 1

jaar: methylfenidaat, methylfenidaat in combinatie met psychosociale therapie, methylfenidaat in combinatie met "attention placebo" (nep-interventie)⁷⁴. De medicatie werd individueel gedoseerd en de wekelijkse psychosociale therapie bestond uit gezintherapie, informatieverstrekking, bijstand en remediëring, sociale vaardigheidstraining, en individuele psychotherapie. De auteurs stelden geen verschillen in effect tussen de groepen vast. Het effect in de medicatiegroep was groot: na zes maanden bedroeg de effect size 1,4 volgens het oordeel van de ouders en 2,5 volgens het oordeel van de leerkracht. Dit uitgesproken effect laat weinig ruimte voor een bijkomend effect van niet-medicamenteuze therapie. Na het behandelingsjaar werd de medicatie bij alle kinderen vervangen door placebo, terwijl de psychosociale therapie maandelijks werd verdergezet bij de kinderen die deze behandeling reeds kregen. Na de overschakeling op placebo duurde het bij de kinderen die ook psychosociale therapie gekregen hadden wat langer vooraleer ze hervielen (gemiddeld 17,1 dagen in vergelijking met 8,6 dagen bij afwezigheid van psychosociale therapie en 11,7 dagen bij aandachtsplacebo). De winst van 5 dagen is echter niet klinisch relevant.

Een studie bij kinderen tussen 8 en 12 jaar met ADHD bevestigt de negatieve resultaten van de MTA-studie. Het toevoegen van multimodale gedragstherapie (bestaande uit cognitieve gedragstherapie voor het kind, gedragstherapie voor de ouders, en gedragstraining voor de leerkracht) aan de medicatie geeft geen extra verbetering in de symptomen van het kind of in de stress die de ouders ervaren op korte termijn (10 weken) bij kinderen tussen 8 en 12 jaar met ADHD. Evenmin wordt een winst gevonden in de andere onderzochte uitkomsten (opstandig gedrag, gedragsstoornis, angst, sociale vaardigheden, stress van de ouders, gevoel van eigenwaarde van het kind)⁷⁵.

Anderzijds blijkt dat toevoegen van medicatie aan niet-medicamenteuze therapie wel een beter resultaat geeft dan wanneer enkel niet-medicamenteus behandeld wordt. De meeste studies zijn echter van lage kwaliteit⁹.

- a. In de MTA-studie (zie 4.2.) werd na 14 maanden een beter effect gevonden wanneer methylfenidaat gecombineerd werd met intensieve gedragstherapie dan wanneer enkel intensieve gedragstherapie gegeven werd, zowel volgens het oordeel van de ouders als volgens het oordeel van de leerkracht²⁴.

Vijftien RCT's (n= 799) vergeleken het effect van de combinatie methylfenidaat + niet-medicamenteuze therapie met het effect van uitsluitend niet-medicamenteuze therapie bij kinderen en adolescenten tussen 5 en 17 jaar²³. De resultaten werden besproken volgens de dosering van methylfenidaat, en dit voor de hyperactiviteitsindex en de levenskwaliteit. De hyperactiviteitsindex toonde een voordeel voor de combinatietherapie. De twee studies die resultaten rapporteerden voor

levenskwaliteit op basis van de 'Clinical Global Impression' schaal, vonden een beter resultaat met de combinatietherapie dan met de niet-medicamenteuze therapie.

Drie RCT's (n= 105) vergeleken de combinatie methylfenidaat in vertraagde vrijstelling + niet-medicamenteuze therapie, met niet-medicamenteuze therapie. Geen van deze studies gaf echter resultaten voor de hyperactiviteitsindex of de levenskwaliteit.

4.4. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen

Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en methylfenidaat zijn vaak uitgevoerd in zeer kleine groepen, vertonen methodologische tekortkomingen en rapporteren heterogene uitkomsten^{a,76}. Hierdoor is het niet mogelijk om eenduidige conclusies te trekken.

In de MTA-studie (zie 4.2.) resulteerde de medicatie na 14 maanden in een beter resultaat dan intensieve gedragstherapie voor sommige, maar niet voor alle symptomen van ADHDb. In de geraadpleegde bronnen zijn geen vergelijkende studies vermeld tussen niet-medicamenteuze therapie en andere geneesmiddelen dan methylfenidaat.

- a. *In een systematisch overzicht werden vijf RCT's vermeld die methylfenidaat vergeleken met niet-medicamenteuze therapie (training van de ouders, gedragstherapie, cognitieve therapie of gedragsmodificatie)²³. Van de drie RCT's (224 kinderen tussen 5 en 12 jaar, behandeling tussen 6 weken en 3 maanden) die een statistische toets rapporteerden, vonden er twee een beter resultaat op sommige uitkomsten met methylfenidaat (10 tot 60 mg/d of 0,3 tot 0,6 mg/kg) dan met niet-medicamenteuze therapie. Eén van deze twee studies vertoonde grote uitval.*
- b. *Volgens de MTA-studie had behandeling met centrale stimulantia (74% van de kinderen nam methylfenidaat aan het einde van de studie) een beter effect op de aandacht volgens het oordeel van ouders en leerkrachten dan intensieve gedragstherapie^{4,23}. De uitkomst hyperactiviteit/impulsiviteit was meer verbeterd met de medicatie dan met de gedragstherapie volgens het oordeel van de ouders, maar niet volgens het oordeel van de leerkracht. Het effect op de ouder-kindrelatie was niet verschillend tussen beide behandelingsgroepen. Een methodologisch probleem was dat in de loop van de studie de gedragstherapie geleidelijk afgebouwd werd, terwijl de medicatie over de totale studieduur verder gegeven werd³⁰. Na de eerste publicatie van de studieresultaten werden nog bijkomende analyses uitgevoerd. Volgens één van deze secundaire analyses was 56% van de kinderen die medicatie kregen, verbeterd in*

vergelijking met 34% van de kinderen die gedragstherapie kregen. Uit een andere analyse bleek dat kinderen met comorbiditeit van gedragsstoornis meer respons vertoonden op de medicatie dan kinderen zonder dergelijke comorbiditeit. Kinderen met comorbiditeit van angst reageerden even goed op de gedragstherapie als op de medicatie⁴.

5. Behandeling van ADHD bij volwassenen

Terwijl ADHD lang als een aandoening van kinderen beschouwd werd, wordt deze aandoening tegenwoordig meer en meer erkend als voortdurend in de volwassen leeftijd⁹. Een noodzakelijke voorwaarde voor de diagnose op volwassen leeftijd is dat er aanwijzingen moeten zijn voor ADHD op kinderleeftijd. De prevalentie bij volwassenen wordt geschat tussen 1% en 4%, afhankelijk van het evaluatie-instrument^{49,77}.

Volwassenen met ADHD hebben vaak problemen om de aandacht op iets te richten, te plannen en te organiseren, en om taken te beëindigen thuis en op het werk⁹. Er bestaan specifieke schalen om volwassenen te screenen op ADHD ('Adult ADHD Self-Report Scale', 'Wender Utah Rating Scale', 'Conners' Adult ADHD Rating Scales')⁹.

Niet-medicamenteuze therapie

Toevoeging van cognitieve gedragstherapie aan de medicamenteuze behandeling bij volwassenen die nog steeds symptomen van ADHD vertonen, geeft volgens gerandomiseerd onderzoek positieve resultaten^{6,78}. Over het effect van deze niet-medicamenteuze therapie op zich werden geen studies gevonden. Een andere mogelijkheid van niet-medicamenteuze therapie is counseling⁹. Hierover werden evenmin studies gevonden in de geraadpleegde bronnen.

Medicamenteuze therapie

Medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD blijft weinig onderbouwd; vooral de korte duur van de studies maakt het onmogelijk om een uitspraak te doen over de werkzaamheid en ongewenste effecten van een behandeling op lange termijn.

In een meta-analyse over het effect van **methylfenidaat** bij volwassenen, werd een vermindering gevonden van de ADHD-symptomen na toediening van een hoge dosis (> 80 mg/d) maar niet na toediening van een lagere dosis (0,5 mg/kg/d tot 0,75 mg/kg/d)^a.

In een kleine studie bij volwassenen met ADHD werd een positief effect vastgesteld van **dexamfetamine** op de ADHD-symptomen^b.

Voor **atomoxetine** werd een effect op korte termijn aangetoond in dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij volwassenen^c. Gegevens op lange termijn ontbreken⁴⁹.

Antidepressiva worden genoemd als een andere behandelingsoptie bij volwassenen in geval de behandeling met centrale stimulantia niet aangewezen is⁷⁷. In de geraadpleegde bronnen werd één placebo-gecontroleerde studie teruggevonden, die een gunstig effect van desipramine toonde op de symptomen van ADHD^d.

Bupropion zou eventueel nuttig kunnen zijn bij volwassenen met contra-indicaties voor gebruik van centrale stimulantia, zoals volwassenen met middelenmisbruik, angst of depressie. In de enige beschikbare studie met bupropion werd dit soort patiënten echter geëxcludeerd, zodat enkel uitspraak mogelijk is over het effect bij patiënten zonder comorbiditeit. Niet minder dan 43% van de volwassenen met een gunstig therapie-antwoord besliste om de behandeling niet verder te zetten aan het einde van de studie, wat op een lage tevredenheid over de medicatie kan wijzen^e. De meest frequente ongewenste effecten van bupropion zijn koorts, gastro-intestinale problemen, smaakstoornissen, hoofdpijn en huidreacties. Hypertensie en convulsies zijn mogelijk⁵⁸.

Twee kleine placebo-gecontroleerde studies suggereren dat **modafinil** (in België alleen geregistreerd voor narcolepsie) in een dosis van 200 mg per dag een effect heeft bij volwassenen met ADHD⁶.

- a. *Drie RCT's includeerden in totaal 340 volwassenen met ADHD en duurden tussen 21 en 42 dagen. Het relatieve risico op globale verbetering volgens het oordeel van de behandelaar bedroeg 2,16 (95% BI 1,46 tot 3,20) met een hoge dosis (geen gegevens voor de lagere dosis). De verbetering in de kernsymptomen van ADHD was statistisch significant voor de hoge dosis (SMD=-1,40, 95% BI -1,80 tot -1,01) maar niet significant voor de lagere dosis (SMD=-0,29, 95% BI -0,88 tot 0,30)⁴⁷.*
- b. *In een RCT bij 45 volwassenen met ADHD werd meer kans op verbetering vastgesteld met dexamfetamine dan met placebo volgens het algemeen oordeel van de behandelaar (RR=4,38; 95% BI 1,08 tot 17,75). Ongewenste effecten waren slaapstoornissen, droge mond, dorst en gewichtsverlies⁴⁷.*
- c. *In een meta-analyse van drie RCT's werd een verbetering gevonden van de ADHD-kernsymptomen na toediening van atomoxetine in een dosis tussen 60 en 90 mg/kg/d. De RCT's includeerden in totaal 820 patiënten en de behandelingsduur was 70 dagen. In vergelijking met placebo werd zowel met de hoge als de lagere dosis een verbetering van de kernsymptomen bereikt (hoge dosis SMD= -0,44, 95% BI -0,62 tot -0,26; lagere dosis SMD= -0,37, 95% BI -0,54 tot -0,19)⁴⁷.*
- d. *In een RCT was bij 13 van de 19 patiënten die desipramine kregen, na 6 weken sprake van een therapie-antwoord (sterk of zeer sterk verbeterd volgens een globale beoordeling en een vermindering in de symptomen*

- van tenminste 30%)⁵⁶. In de placebogroep vertoonde geen enkele patiënt een therapie-antwoord.
- e. In een dubbelblinde RCT werd bupropion (200 mg/d en getitreerd tot 2x 200 mg/d na vier weken) gedurende 6 weken toegediend aan 40 patiënten tussen 20 en 59 jaar bij wie de diagnose ADHD gesteld was op basis van de DSM-IV criteria⁷⁹. Volgens het oordeel van de arts was 52% van de volwassenen die bupropion kregen na 6 weken sterk tot zeer sterk verbeterd, in vergelijking met 11% van de volwassenen die placebo namen (NNT=3).

6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

Voor uitgebreide lijsten van ongewenste effecten en contra-indicaties verwijzen we naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen (Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary, Martindale).

Klinisch relevante **interacties** voor de verschillende geneesmiddelengroepen gebruikt bij de behandeling van ADHD worden hieronder vermeld.

Methylfenidaat

Alcohol kan de centrale ongewenste effecten van methylfenidaat versterken. Associatie met mono-amine-oxidase-inhibitoren kan aanleiding geven tot hypertensieve opstoten en dit effect kan optreden tot 14 dagen na de laatste inname van de MAO-I's. Methylfenidaat kan een inhiberend effect hebben op het metabolisme van tricyclische antidepressiva.

In combinatie met bloeddrukverhogende geneesmiddelen is bijkomende verhoging van de bloeddruk mogelijk. De mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij langdurig gebruik van methylfenidaat werd gerapporteerd.

Methylfenidaat kan een inhiberend effect hebben op de afbraak van coumarine-anticoagulantia, van sommige anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van fenylobutazon.

Dexamfetamine

Associatie met mono-amine-oxidase-inhibitoren kan aanleiding geven tot hypertensieve opstoten en dit effect kan optreden tot 14 dagen na de laatste inname van de MAO-I. Bij gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva neemt het risico van cardiovasculaire effecten zoals aritmie toe.

Gelijktijdig gebruik van β -blokkers met dexamfetamine kan ernstige hypertensie veroorzaken.

Atomoxetine

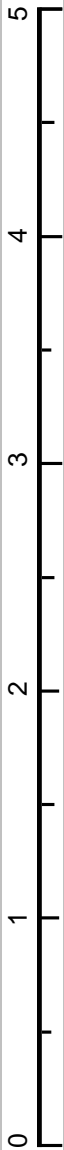


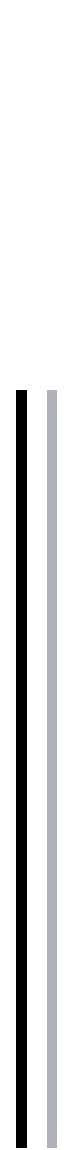

Gelijktijdig gebruik van β_2 -agonisten via inhalatie, oraal, of als injectie, kan de cardiovasculaire effecten versterken.

Aangezien atomoxetine mogelijk een effect heeft op de bloeddruk en het hartritme, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van antihypertensiva en andere geneesmiddelen die ritmestoornissen kunnen veroorzaken. De mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij langdurig gebruik van atomoxetine werd gerapporteerd.

Gelijktijdig gebruik met andere noradrenerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld de antidepressiva imipramine, venlafaxine, en mirtazapine en decongestiva) kan de effecten van atomoxetine versterken.

Voorzichtigheid is geboden wanneer atomoxetine gebruikt wordt met andere geneesmiddelen die het risico van convulsies verhogen.

7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij ADHD

Product / dagdosis ¹	Merknaam / verpakking / sterkte	Publieksprijs voor 1 dag behandeling ² Prijs voor de patiënt ²
methyfenidaat 30 mg	Rilatine 20 compr. (deelb.) 10 mg	 3
30 mg	Rilatine M.R. 30 caps. Modified Release (vertr. vrijst.) 30 mg	 4
36 mg	Concerta 30 compr. (vertr. vrijst.) 36 mg	
40 mg	Strattera 28 caps. 40 mg	
atomoxetine		

1. Gemiddelde dagdosis voor een behandeling, op basis van het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium, november 2010 en de bijsluiters. Voor atomoxetine is de dagdosis berekend voor een gewicht van 35 kg. In de tabel zijn enkel de doseringen opgenomen die toediening van de vooropgestelde dagdosis mogelijk maken. Atomoxetine en methyfenidaat zijn niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen.

2. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be); prijzen november 2010 en website RIZIV (www.riziv.fgov.be)

3. Vergoedingsvoorwaarden → Hoofdstuk IV Paragraaf 3130200

De specialiteit komt slechts in aanmerking voor terugbetaling indien ze toegediend wordt bij kinderen vanaf 6 jaar of bij adolescenten tot en met 17 jaar, voor de behandeling van aandachtestoornis met hyperactiviteit (ADHD) en indien tegelijk aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

- de diagnose van ADHD werd gesteld volgens de criteria van de DSM-IV of ICD-10, door een (kinder)neuroloog of (kinder)psychiater (RIZIV nummers eindigend op 195, 689, 760, 764, 770, 774, 780 of 784), of door een geneesheer specialist die een erkenning verworven heeft in de pediatrische neurologie, op basis van de bepalingen van het Ministerieel Besluit van 6 april 1995 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van geneesheer-specialisten in de pediatrische neurologie.
- de symptomen zijn onvoldoende gecontroleerd door aangepaste psychologische, educatieve en sociale maatregelen
- de farmacologische behandeling is deel van een globaal behandelingsprogramma dat nog andere (psychologische, educatieve en sociale) maatregelen omvat

Op basis van een omstandig schriftelijk verslag, opgesteld door de geneesheer-specialist hierboven bedoeld, die bij zijn aanvraag attesteert dat aan de bovenvermelde voorwaarden is voldaan, levert de adviserende geneesheer aan de rechthebbende een machtiging af, waarvan het model vastgesteld is onder « b » van de bijlage III bij het koninklijk besluit van 21.12.2001 en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot maximaal 6 maanden.

De machtiging voor vergoeding kan voor nieuwe periodes van telkens maximum 12 maanden vernieuwd worden, op basis van een omstandig evolutieverslag van de geneesheer hierboven bedoeld, dat aantoont dat de verderzetting van de behandeling medisch verantwoord is. [Bron: website BCFI en website RIZIV 4.11.2010]

4. Vergoedingsvoorwaarden Hoofdstuk IV, zie hoger 3 a) b) c) plus

d) de patiënt werd minstens 6 maanden behandeld en terugbetaald met Rilatine 10 mg, maar de inname van het geneesmiddel gedurende de dag is niet controleerbaar en het betreft een kind met ernstige functionele beperkingen; e) de gelijkijdige vergoeding van de hieronder vermelde specialiteiten met andere specialiteiten die methyfenidaat bevatten is niet toegelaten.

Referenties

1. SIGN. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. October 2009. www.sign.ac.uk
2. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004;28:181-90.
3. BCFI. Aanpak van aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) bij het kind. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:55-9.
4. Keen D and Hadjikhomi I. ADHD in children and adolescents. *BMJ Clinical Evidence* 2008;10:312.
5. Eigenmann PA, Haenggeli CA. Food colourings and preservatives – allergy and hyperactivity. *Lancet* 2004;364:823-4.
6. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
7. Guevara JP, Stein MT. Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2001;323:1232-5.
8. Jensen PS. Review: stimulant pharmacotherapy for children with ADHD is associated with a reduced risk of later substance abuse disorder. Commentary on: Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-85. *Evidence-Based Medicine* 2003;8:188.
9. Lamberg L. ADHD often undiagnosed in adults: appropriate treatment may benefit work, family, social life. *JAMA* 2003;290:1565-7.
10. Yager J. Girls with ADHD and later comorbidities. *Journal Watch Psychiatry* February 12, 2010. Comment on: Biederman J et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010;167:409-17.
11. Quinn PO. Girls with ADHD have an increased risk of psychopathology in Young adulthood. *Evid Based Ment Health* 2010;13:42. Comment on: Biederman J et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010;167:409-17.
12. Bjornstad G, Montgomery P. Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005042. DOI: 10.1002/14651858.CD005042.pub2.
13. Anonymous. Die Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms („Zappelphilipp-Syndrom“) mit dem Amphetamin-Derivat Methylphenidat. *Arzneimittelbrief* 2001,35:12.
14. Anonymous. Multidisciplinaire richtlijn ADHD. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen. Trimbos-instituut, Utrecht 2005. www.cbo.nl

15. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004, 4:9.
16. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol®. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:329-335.
17. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:1524-5.
18. Krisanaprakornkit T, Ngamjarus C, Witoonchart C, Piyavhatkul N. Meditation therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD006507. DOI: 10.1002/14651858.CD006507.pub2.
19. Coghill D. Neurofeedback training improves ADHD symptoms more than attention skills training. *Evid Based Ment Health* 2010;13:21. Comment on: Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:780-9.
20. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:780-9.
21. Anonymous. ADHD drug risks. *JAMA* 2007;297:1307.
22. Schachter HM, Pham B, Kin J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88.
23. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: pharmacological and psychological interventions in children, young people and adults. Appraisal Consultation Document 2005. Based on: King S, Riemsma R, Drummond M. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of methylphenidate hydrochloride, dexamfetamine sulphate and atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents, December 2004.
24. Sawyer MG, Graetz B. Medication management alone or in combination with behavioural therapy was the most effective treatment for children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2000;3:82. Comment on: The MTA cooperative group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
25. De Clercq T, Poelman T. Wat is het langetermijneffect van een behandeling van ADHD? *Minerva* 2008;7:122-3. Comment on: Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002.
26. Connor DF. Review: short acting methylphenidate has short term efficacy in children and adolescents with attention deficit disorder. *Evid Based Ment Health* 2002;5:50. Comment on: Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 27:1475-88.

27. Jensen PS. Review: methylphenidate and psychosocial treatments either alone or in combination reduce ADHD symptoms. *Evid Based Ment Health* 2009;12:18. Comment on: Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, et al. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Prev* 2008;28:783-800.
28. Wolraich ML. Methylphenidate may improve symptoms but does not increase response compared with placebo in preschool children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2007;10:60. Comment on Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-93.
29. Coghill D. Use of stimulants for attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2004;329:907-8.
30. Anonymous. Hyperactiviteit met déficit de l'attention: gare au dérapage (suite). Le méthylphénidate n'est qu'un recours. *La Revue Prescrire* 2004;24:289-291.
31. Pocock N. Use of stimulants to treat ADHD does not seem to increase risk of substance misuse in adulthood. *NHS News & Updates* 05/03/2008
32. Bauchner H. Long-term effects of stimulants in children with ADHD. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* August 12, 2009. Comment on: Biederman J et al. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124:71.
33. Anonymous. Blickpunkt. Methylphenidat (Ritalin U.A.) – zunehmend uberverordnet? *Arznei-telegramm* 2000;31:65.
34. Anonymous. A new long-acting methylphenidate (Concerta). *Medical Letter* 2000;42:80-81.
35. Schutte K. Methylfenidaat (Concerta®), nieuwe toedieningsvorm. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:57-8.
36. NHS. Modified-release methylphenidate for ADHD. *NHS* 2003, Drug update no 25.
37. DuPaul GJ, Eckert TL. The effects of school-based interventions for attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *School Psychology Review* 1997;26:5-27.
38. van Gompel AHP. Methylfenidaat bevattende producten met gereguleerde afgifte niet onderling uitwisselbaar. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:47.
39. Prodigy Guidance – Attention deficit disorder – methylphenidate (NICE guidance). www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=ADHD
40. Stein MT. Boys and girls with ADHD have different responses to methylphenidate. *Journal Watch* August 15, 2007. Comment on: Sonuga-Barke EJS et al. Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:701-10.
41. Anonymous. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull* 2007;45:37-40.
42. BCFI. De terugbetaling van Rilatine (methylfenidaat). *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:79. 38

43. Stein MT. Do stimulant medications stunt growth? Journal Watch September 12 2007. Comment on: Swanson JM et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1015-27.
44. Bauchner H. The safety of stimulants in children. Journal Watch January 2, 2008. Comment on: Winterstein AG et al. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2007;120:e1494.
45. Kuehn BM. Stimulant use linked to sudden death in children without heart problems. JAMA 2009;302:613-4.
46. Wohlfarth TD. Atomoxetine (Strattera®) geregistreerd. Geneesmiddelenbulletin 2005;39:105-6].
47. CKS. Attention deficit hyperactivity disorder. Clinical Knowledge Summaries June 2009. www.cks.nhs.uk
48. Wohlfarth TD. Atomoxetine (Strattera®) geregistreerd. Geneesmiddelenbulletin 2005;39:105-6.
49. Rappley MD. Attention deficit hyperactivity disorder. N Engl J Med 2005;352:165-73.
50. FDA. Public Health Advisory. Suicidal thinking in children. 29 sept 05
51. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie. Risico van suïcidaal gedrag en convulsies door atomoxetine. Folia Pharmacotherapeutica 2007;34:99.
52. Anonymous. Atomoxetine. Hyperactivité avec déficit de l'attention: pas mieux que le méthylphénidate. La Revue Prescrire 2009;312:731-5.
53. NICE. Attention deficit hyperactive disorder (ADHD) – methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine (review). Technology Appraisals TA98, March 2006.
54. Adderall and Adderall XR (amphetamine). FDA Alert 02/09/05: Sudden death in children.
55. Anonymous. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie: stand van zaken. Folia Pharmacotherapeutica 2004;31:100-3.
56. AHRQ. Treatment of attention deficit/ hyperactivity disorder. Publication No. 00-E005, November 1999.
57. Greenhill L. Review: clonidine is effective for reducing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. Evid Based Ment Health 2000;3:74. Comment on: Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:1551-9.
58. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2010. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. <http://www.bcfi.be>
59. Weber W. Vander Stoep A, McCarty RL, et al. Hypericum perforatum (St John's Wort) for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;299:2633-41.
60. Stein MT. Guanfacine and clonidine: what are their roles in ADHD treatment in children? Journal Watch March 26, 2008. Comment on: Biederman J et al. A

- randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e73. and Palumbo DR et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:180.
61. Biederman J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e73.
 62. Kemp A. Food additives and hyperactivity. Evidence supports a trial period of eliminating colourings and preservatives from the diet. *BMJ* 2008;336:1144.
 63. Geller B. Psychiatric adverse events with ADHD drugs. *Journal Watch Psychiatry* March 23, 2009. Comment on: Mosholder AD et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009;123:611.
 64. Anonymous. Modafinil: atteintes cutanées graves. *La Revue Prescrire* 2006;274:503.
 65. Barry RJ and Clarke AR. Modafinil improves symptoms of ADHD compared with placebo in young people. *Evid Based Ment Health* 2006;9:68. Comment on: Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study. *Pediatrics* 2005;116:E777-84.
 66. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116:e777-e784. DOI: 10.1542/peds.2005-0617.
 67. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-35.
 68. Greenhill LL, Biderman J, Boellner SW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:503-11.
 69. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Modafinil film coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67:137-47.
 70. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005648. DOI: 10.1002/14651858.CD005648.pub2.
 71. Sangal RB, Owens J, Allen AJ et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29:73-1585.
 72. Geller B. Atomoxetine vs. methylphenidate for ADHD. *Journal Watch* April 14, 2008. Comment on: Newcorn JH et al. Atomoxetine and osmotically released

- methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721-30.
73. Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2007;1:10 DOI:10.1186/1753-2000-1-10
 74. Scahill L. Adding psychosocial therapy to methylphenidate may not improve its effectiveness in stimulant responsive children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2005;8:9. Comment on: Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:802-11.
 75. Doghill D. Adding multimodal behavioural therapy to methylphenidate does not improve ADHD outcomes. *Evid Based Ment Health* 2007;10:124. Comment on: van der Oord S, Prins PJM, Oosterlaan J, et al. Does brief, clinically based, intensive multimodal behavior therapy enhance the effects of methylphenidate in children with ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:48-57.
 76. Margo G. Review: pharmacological interventions are more effective than non-pharmacological for attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med* 2000;5:179. Comment on: Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999 Nov:1-341.
 77. Kooij JJS, Buitelaar JK, van den Oord EJ, et al. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine* 2004;34:1-11.
 78. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al. Cognitive behavioural therapy vs. relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:875-80.
 79. Ferre JC. Bupropion improved symptoms in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Ment Health* 2001;4:92. Comment on: Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282-8.
 80. Anonymous. Colorants alimentaires et symptômes d'hyperactivité chez des enfants. *La Revue Prescrire* 2009;29:433.