

MOET DE PLAATS VAN METHYLFENIDAAT BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET ADHD OPNIEUW GEËVALUEERD WORDEN ?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 14/12/15]

De resultaten van een recente *Cochrane Review* wijzen op een matig tot groot effect van methylfenidaat op de symptomatologie van kinderen en adolescenten met ADHD, volgens het oordeel van leerkrachten. Dit effect wordt volgens de auteurs wel overschat, omdat vrijwel alle studies een hoog risico van bias vertoonden. Bij gebrek aan voldoende kwaliteitsvolle studiegegevens in een domein dat zich moeilijk leent tot gerandomiseerd klinisch onderzoek, moet de arts voor de keuze van een behandeling voor een groot deel terugvallen op expertervaring. Methylfenidaat blijft, ook na deze *Cochrane Review*, het best onderzochte geneesmiddel en een goede keuze bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD. Het is echter niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is, en de grootte van het effect is onzeker. Er zijn weinig gegevens over de effecten op lange termijn en er zijn onvoldoende vergelijkende studies met andere behandelingsopties. De frequentie van ongewenste effecten zoals slapeloosheid en verminderde eetlust is hoog. Om al deze redenen wordt niet aanbevolen om buiten een formele diagnose van ADHD een behandeling met methylfenidaat op te starten, en moet de nood aan behandeling regelmatig herbekeken worden.

Er is belangstelling in de media voor de risico-batenverhouding van methylfenidaat (Rilatine®, Concerta®, Equasym® en generieken) bij kinderen en adolescenten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* of ADHD). Aanleiding hiervoor is onder andere het verschijnen van een *Cochrane Review* (publicatie in *The BMJ*¹ met bijhorend editoriaal²).

De *Cochrane Review*

- De *Cochrane Review* includeerde 185 gerandomiseerde klinische studies over methylfenidaat. Er werden voornamelijk kinderen jonger dan 18 jaar met ADHD en een normale ontwikkeling (zonder menta-

le retardatie) bestudeerd. De mediane duur van de studies was korter dan 2 maanden.

- De resultaten van de meta-analyse wijzen op een statistisch significant effect van methylfenidaat op de symptomatologie van patiënten met ADHD. Zo was er een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*) van -0,77 (95%-BI van -0,90 tot -0,64) op de symptomen van ADHD volgens het oordeel van de leerkrachten (19 studies, n=1698). Dit wordt als een matig tot groot effect beschouwd en komt overeen met een daling van 9,6 punten op de *ADHD rating scale* (maximumscore 72 punten; vanaf een daling van 6,6 punten spreekt men van een klinisch relevant verschil). Dit gunstig effect van methylfenidaat wordt volgens de

1 *BMJ* 2015;351:h5203 doi:10.1136/bmj.h5203

2 *BMJ* 2015;351:h5875 doi:10.1136/bmj.h5875

auteurs overschat, omdat vrijwel alle studies een hoog risico van bias vertoonden. Dit was meestal te wijten aan belangenconflicten, onvoldoende blinding van de patiënten of de personen die de beoordelingsschalen invulden, het selectief rapporteren van resultaten, of selectiebias (het selectief includeren van testpersonen). Dit verlaagt volgens de auteurs de kwaliteit van de studies en maakt de resultaten onbetrouwbaar.

- Het gebruik van methylfenidaat gaf bij een belangrijk deel van de patiënten (ongeveer 25%) aanleiding tot ongewenste effecten zoals slapeloosheid en verminderde eetlust; het risico van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten zoals plotse cardiale dood was niet verhoogd. Dit moet echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd: de studie had onvoldoende power wat betreft deze ongewenste effecten, en de mediane studieduur was korter dan 2 maanden.

Enkele commentaren

- Methylfenidaat blijft, ook na deze *Cochrane Review*, het best onderzochte geneesmiddel en een goede keuze bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD. Het is echter niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is en de grootte van het effect is onzeker gezien de methodologische tekortkomingen van de studies. Studies uitvoeren met geneesmiddelen voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen, zeker bij kinderen, is moeilijk.³ De te beoordelen veranderingen zijn vaak niet in objectieve criteria te vatten en worden dan ook dikwijls verschillend geïnterpreteerd door ouders, leerkrachten of behandelende artsen. Een van de bijkomende problemen is het blinderen, omdat de kin-

deren op methylfenidaat opvallende (ongewenste) effecten ervaren zoals slapeloosheid. Een van de alternatieve onderzoeksmethodes zou kunnen bestaan uit observationeel onderzoek op basis van nauwkeurig geregistreerde dossiergegevens door specialisten, in combinatie met gegevens over het medicatieverbruik van ADHD-patiënten.

- De mediane duur van de studies was korter dan 2 maanden. Aangezien het vaak over jongere patiënten gaat die langdurig zullen behandeld worden, is het belangrijk dat er meer kennis is over de langetermijneffecten van methylfenidaat, onder andere op de psychosociale ontwikkeling van kinderen met ADHD. Daarnaast is er nood aan gegevens over de subgroepen die het meest baat hebben bij therapie, en zijn meer vergelijkende studies tussen verschillende behandelingen noodzakelijk.³

- Het moeilijke debat over de plaats van methylfenidaat bij kinderen wordt met deze meta-analyse niet makkelijker. Bovendien wensen patiënten en artsen steeds vaker ADHD bij volwassenen te behandelen, een gebied waar nog veel minder degelijke studies beschikbaar zijn.

- Bij gebrek aan voldoende kwaliteitsvolle studiegegevens, moet de arts voor de keuze van een behandeling van ADHD voor een groot deel terugvallen op expertervaring. De frequentie van mineure ongewenste effecten is hoog; ernstige ongewenste effecten zijn vermoedelijk zeer zeldzaam maar de frequentie is niet precies te bepalen met de huidige gegevens [zie ook Folia mei 2012]. Er zijn weinig gegevens over de effecten op lange termijn, en over vergelijkende studies met andere behandelingsopties. Om al deze redenen wordt niet aanbevolen om

3 *BMJ* 2015;350:h2168 (doi:10.1136/bmj.h2168)

buiten een formele diagnose van ADHD starten en moet de noodzaak tot behandeling met methylfenidaat op te behandeling regelmatig geëvalueerd worden.

STRIKTERE CONTROLE VAN DE SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (<120 mmHg): NUTTIG VOOR SOMMIGE PATIËNTEN?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 01/12/15]

In de huidige richtlijnen voor de behandeling van hypertensie wordt als streefwaarde, zowel bij patiënten met laag risico als bij patiënten met hoog risico (o.a. diabetici, patiënten met chronisch nierlijden), < 140 mmHg systolische bloeddruk voorgesteld, en 140 à 150 mmHg bij 80-plussers. Striktere controle van de systolische bloeddruk (streefwaarde < 120 mmHg) bleek in de recente SPRINT-studie geassocieerd aan een daling van de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit, reden waarom de studie voortijdig werd afgebroken. De studie gebeurde bij een sterk geselecteerde populatie (o.a. exclusie van diabetici en patiënten met antecedenten van CVA) en de resultaten ervan kunnen niet zomaar veralgemeend worden naar alle personen met hypertensie. De gunstige sterftecijfers moeten ook afgewogen tegenover een hoger risico van ernstige ongewenste effecten zoals syncope of acute nierinsufficiëntie. In afwachting van het zorgvuldig afwegen van de resultaten van de SPRINT-studie ten opzichte van eerdere gegevens, is er momenteel geen reden om van de bestaande richtlijn af te wijken.

In de afgelopen weken was er in de medische wereld veel aandacht voor de SPRINT-studie, waarvan de resultaten recent verschenen in *The New England Journal of Medicine*¹. In deze, door de Amerikaanse overheid gesubsidieerde, gerandomiseerde studie werd het effect van intensieve bloeddrukverlagende behandeling (streefwaarde <120 mmHg systolisch) vergeleken met standaardbehandeling (streefwaarde < 140 mmHg systolisch). Criteria voor deelname aan de studie waren: leeftijd minstens 50 jaar, systolische bloeddruk 130 tot 180 mmHg (behandeld of niet behandeld) en verhoogd cardiovasculair risico. Personen met diabetes, hartfalen of voorgeschiedenis van CVA en personen verblijvend in een

rusthuis werden uitgesloten van deelname. De geplande studieduur bedroeg 6 jaar.

De studie werd voortijdig gestopt na een mediane opvolgingsduur van 3,26 jaar omwille van gunstiger resultaten in de intensief behandelde groep. Het primair eindpunt (een samengesteld eindpunt van myocardiinfarct en andere acute coronaire syndromen, CVA, hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit) trad significant minder vaak op in de intensief behandelde groep, vergeleken met standaardbehandeling: 5,2% versus 6,8% events; dit komt overeen met een *Number Needed to Treat* of NNT= 61 over 3 jaar, d.w.z. dat 61 patiënten gedurende 3 jaar intensief moeten behandeld worden om 1 ex-

1 *N Engl J Med* 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1511939) met editoriaal (doi: 10.1056/NEJMe1513991 en doi: 10.1056/NEJMe1513301), online publicatie op 09/11/2015