

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van ADHD, gevolgd door de Transparantiefiche van december 2010.

ADHD

Zoekdatum tot 15 september 2015

Epidemiologie

Is ADHD bij kinderen dezelfde aandoening als ADHD bij volwassenen¹? In een 40 jaar durende cohortstudie bij 1.037 deelnemers in Nieuw Zeeland voldeed 95% van de deelnemers die als kind de diagnose ADHD kregen, op volwassen leeftijd niet meer aan de diagnostische criteria van ADHD. Omgekeerd had slechts 10% volwassenen met een diagnose van ‘*adult*’ ADHD een voorgeschiedenis van ADHD in de kindertijd. De diagnose ‘*adult*’ ADHD werd even vaak bij vrouwen als bij mannen gesteld. Deze verrassende bevindingen dienen verder te worden onderzocht en kunnen nieuwe inzichten brengen over de etiologie en de aanpak van ADHD op volwassen leeftijd^{1,2}.

- a. Deze prospectieve Nieuw-Zeelandse longitudinale cohortstudie volgde 1.037 personen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 38 jaar. De prevalentie van ADHD in de kindertijd bedroeg 6% (61 kinderen waarvan 79% jongens); de prevalentie op volwassen leeftijd bedroeg 3% (61% mannen). In tegenstelling tot de verwachting was er nauwelijks overlap: slechts 5% van de personen met ADHD in de kindertijd beantwoordde aan de diagnose als volwassene (3 van de 61 kinderen met ADHD). Omgekeerd had 90% van de volwassenen met ADHD geen voorgeschiedenis van ADHD in de kindertijd. Volwassenen met ADHD vertoonden geen afwijkingen op neurocognitieve tests als kind of als volwassene, wat wel het geval was voor kinderen met ADHD. Bij 48% van de volwassenen met ADHD was sprake van middelenafhankelijkheid, 70% had tussen de leeftijd van 21 en 28 jaar reeds contact gezocht met een hulpverlener voor mentale gezondheidsproblemen en 48% nam in diezelfde leeftijdsperiode medicatie voor psychische problemen (angst, depressie,...)¹.

Een nationale Deense cohortstudie bij mensen tot 32 jaar stelt vast dat ADHD geassocieerd is met een verhoogde mortaliteit (RR=2,07). De mortaliteit is het hoogst wanneer de diagnose gesteld werd op volwassen leeftijd en wanneer de ADHD geassocieerd is met oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, gedragsstoornis of middelenmisbruik. Ongevallen zijn de voornaamste oorzaak van overlijden.

Deze studie heeft als beperkingen het niet includeren van patiënten die in privé-praktijken werden opgevolgd, het niet corrigeren voor alle psychiatrische comorbiditeit en mogelijke onderdiagnosticering van de met ADHD-geassocieerde aandoeningen.

Een causaal verband kan niet bewezen worden uit een observationele studie³⁻⁵.

Niet-medicamenteuze behandeling

Bij kinderen met ADHD en slaapproblemen heeft een **kortdurende gedragsinterventie** gericht op de slaapproblemen na drie maanden een beperkt tot matig effect op de ADHD-symptomen (primaire uitkomst), op de slaap, op het dagelijks functioneren en op de levenskwaliteit van het kind^a. Het effect is na zes maanden nog steeds aanwezig. Het feit dat de ouders op de hoogte waren van de interventie kan de resultaten vertekend hebben, evenals de mogelijkheid dat deelname aan de studie gebeurde door gemotiveerde families⁶.

- a. 224 kinderen (5 tot 12 jaar) met ADHD en matige tot ernstige slaapproblemen werden gerandomiseerd over een gedragsinterventie of gangbare zorg. De meeste kinderen (88%) namen ADHD-medicatie. De interventie bestond uit twee consultaties (met o.a. slaapeducatie en het opstellen van een *behavioural sleep management* plan op maat van het kind) en een eenmalige telefonische opvolging, telkens met een interval van 14 dagen.
De ernst van de ADHD-symptomen was de primaire studieuitkomst. Na 3 maanden en na 6 maanden waren de symptomen sterker verminderd in de interventiegroep dan in de controlegroep volgens het oordeel van de ouders (*parent ADHD rating scale* 'adjusted mean difference na 3 maanden -2,9; 95%-BI -5,5 tot -0,3; effect size -0,3; adjusted mean difference na 6 maanden -3,7; 95%-BI -6,1 tot -1,2; effect size -0,4) maar niet volgens het oordeel van de leraar.
Kinderen in de interventiegroep hadden volgens hun ouders een lager risico van slaapproblemen dan kinderen in de controlegroep na 3 maanden (30% versus 56%; adjusted OR 0,30; 95%-BI 0,16 tot 0,59). Na 6 maanden was het verschil tussen beide groepen randsignificant (34% versus 46%; adjusted OR 0,58; 95%-BI 0,32 tot 1,0). De totale score van slaapmoeilijkheden op de *Child sleep habits questionnaire* was lager in de interventiegroep dan in de controlegroep na 3 maanden (ES -0,8) en na zes maanden (ES -0,6). Ook rapporteerden de ouders een vermindering van gedragsproblemen (ES -0,5 na 3 maanden en -0,4 na 6 maanden) en een verbetering van de levenskwaliteit van het kind (ES 0,7 en 0,4) en het dagelijks functioneren (ES -0,6 en -0,4). Leraars rapporteerden een sterkere vermindering van gedragsproblemen in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep, zowel na 3 als na 6 maanden (ES -0,3 en -0,3).

Medicamenteuze behandeling

Atomoxetine is werkzamer dan placebo in de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten. Dit wordt bevestigd door een meta-analyse van 25 kortdurende RCT's met in totaal 3.928 deelnemers^{a, 7}. Bij 40% van de patiënten blijven er echter belangrijke residuele ADHD-symptomen bestaan. Ongewenste psychiatrische effecten zijn frequent.

Vergelijkende studies tussen **atomoxetine en methylfenidaat** zijn schaars en niet eenduidig^{7, 8}.

Om de plaats van atomoxetine in de behandeling van ADHD te bepalen, is meer vergelijkend onderzoek met andere centrale stimulantia, bv. methylfenidaat, nodig, en studies van langere duur. Daarnaast zou het nuttig zijn om de subgroep van patiënten die weinig antwoord vertonen op atomoxetine, verder te identificeren en te achterhalen wat het effect is van atomoxetine bij patiënten die geen verbetering ervaren met methylfenidaat⁸.

- a. Een meta-analyse includeert 25 dubbelblinde RCT's die atomoxetine vergeleken met placebo bij in totaal 3.928 kinderen en adolescenten, met of zonder comorbiditeit (oppositieel-opstandige gedragsstoornis, gedragsstoornis, angst en depressie). De studies waren van korte duur (4-18 weken). Atomoxetine was werkzamer dan placebo in het verminderen van de ADHD-symptomen (effect size -0,64; 95%-BI -0,56 tot -0,71, een matig effect).

Zowel de symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit (ES -0,67; 95%-BI -0,81 tot -0,53) als de symptomen van aandachtstekort (ES -0,59; 95%-BI -0,67 tot -0,51, een matig effect) waren verminderd tegenover placebo.

Een gunstige respons op atomoxetine (gedefinieerd als een verbetering van de ADHD-symptomen \geq 40%) zag men bij 44,4% in de atomoxetiegroep versus bij 21,4% in de placebogroep (NNT=4). Een lage tot geen respons (gedefinieerd als een verbetering $<$ 25%) zag men bij 39,9% in de atomoxetiegroep versus bij 65,9% in de placebogroep.

De symptomen van oppositioneel-opstandige gedragsstoornis verminderden eveneens met atomoxetine (ES -0,33; 95%-BI -0,43 tot -0,24, een klein effect).

In de atomoxetiegroep stopte men vaker met de behandeling omwille van ongewenste effecten (RR 1,89; 95%-BI 1,08 tot 3,31; NNH=50). Psychiatrische ongewenste effecten kwamen vaker voor met atomoxetine (21,5% versus 7,4%, NNH=7). Ernstige ongewenste effecten (1,5% versus 1,0%), agressie (7,5% versus 6,0%) en suïcidale gedachten (1,3% versus 0,9%) waren niet statistisch significant verschillend van placebo. Gastro-intestinale ongewenste effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel, anorexie en vermoeidheid kwamen vaker voor met atomoxetine⁷.

Een *Cochrane Review* over de werkzaamheid en veiligheid van **tricyclische antidepressiva** (TCA) bij kinderen en adolescenten met ADHD, vond evidentie voor een positief effect op de ADHD symptomen, maar de evidentie was van lage kwaliteit⁹. Ernstige ongewenste effecten werden in de beschikbare studies niet vastgesteld. Er was een hoger risico van verminderde eetlust met desipramine en gewichtstoename met nortriptyline. TCA's resulteerden ook in een lichte verhoging van de diastolische bloeddruk en de hartslag^a.

- a. De *Cochrane Review* includeerde 6 RCT's (n=216) die allemaal uitgevoerd werden in de VS en met een studieduur van 2 tot 6 weken. De onderzochte TCA waren desipramine, nortriptyline en clomipramine. Desipramine: statistisch significant effect op de ADHD-symptomen volgens een symptoomschaal ingevuld door de ouders (2 studies, n=99, SMD= -1,42; 95%-BI -1,99 tot -0,85), volgens een symptoomschaal ingevuld door de leerkracht (2 studies, n=89, SMD=-0,97; 95%-BI -1,66 tot -0,28) en volgens het globaal oordeel van de onderzoeker (2 studies, n= 103, OR=26,41; 95%-BI 7,41 tot 94,18). Nortriptyline: statistisch significant effect op de ADHD-symptomen volgens het globaal oordeel van de onderzoeker (1 studie, n=22, OR= 7,88; 95%-BI 1,10 tot 56,12). Clomipramine: statistisch significant effect op de ADHD-symptomen volgens een symptoomschaal ingevuld door de leerkracht (1 studie, n=24, grafische weergave resultaten) Er was een lichte maar statistisch significante toename van de diastolische bloeddruk en hartslag voor beide TCA's (geen cijfers).

Een *Cochrane Review* over de werkzaamheid en veiligheid van **methylfenidaat** met onmiddellijke vrijstelling bij volwassenen met ADHD kon enkel studies van korte duur (maximaal 7 weken) includeren^{a, 10}. Methylfenidaat met onmiddellijke vrijstelling vermindert matig de kernsymptomen en verbetert de globale toestand bij volwassenen met ADHD. Het is onduidelijk of er een invloed is op symptomen van angst of depressie, aangezien de resultaten tegenstrijdig zijn.

Het belangrijkste ongewenste effect is een verminderde eetlust, soms met gewichtsverlies. Er werden geen ernstige ongewenste effecten vastgesteld, maar gezien de korte duur van de studies is voorzichtigheid aangewezen, omdat de duur van ADHD behandeling bij volwassenen niet vast staat.

- a. Deze *Cochrane Review* vond 11 RCT's met in totaal 474 volwassenen met ADHD waarin methylfenidaat met onmiddellijke vrijstelling vergeleken werd met placebo. De studieduur bedroeg 2 tot 7 weken. Methylfenidaat met onmiddellijke vrijstelling verminderde matig de symptomen van hyperactiviteit in vergelijking met placebo (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,60; 95%-BI -1,11 tot -0,09). Ook impulsiviteit (SMD -0,62; 95%-BI 1,08 tot -0,17) en onoplettendheid (SMD -0,66; 95%-BI -1,02 tot -0,30) verminderden matig met methylfenidaat met onmiddellijke vrijstelling. Subgroepanalyses konden niet aantonen dat een hoge dosis geassocieerd zou zijn met een betere werkzaamheid.

Het meest frequente ongewenste effect was een verminderde eetlust, variërend van 22% tot 41% met actieve behandeling versus van 4% tot 19% met placebo. Gewichtsverlies (gerapporteerd in 3 studies) schommelde tussen -1,1 kg en -1,7 kg na 3 weken en -2,4 kg na 6 weken.

Vijf studies rapporteerden een stijging van de bloeddruk of een verhoogde hartfrequentie. De klinische impact hiervan werd als laag beschouwd door de auteurs van de meta-analyse.

De nieuwe NHG-richtlijn over ADHD bij kinderen geeft aan huisartsen handvatten voor het herkennen van gedrag dat past bij ADHD, het in kaart brengen van de ernst van de gedragsproblematiek, het opstarten en opvolgen van de behandeling en verwijzing¹¹.

Niet-gerandomiseerd onderzoek suggereert een beschermend effect van **ADHD-medicatie** op traumata.

Volgens een cohortstudie in Hong Kong vermindert het gebruik van methylfenidaat bij kinderen en adolescenten het risico van een trauma-gerelateerde spoedopname (n=4.934)^{12, 13}. De daling is het meest uitgesproken bij adolescenten vanaf 16 jaar en wordt zowel bij meisjes als bij jongens vastgesteld.

Volgens een longitudinale studie bij 17.408 Zweedse volwassenen met een diagnose van ADHD vermindert het gebruik van ADHD-medicatie (methylfenidaat, amfetamine, dexafetamine, of atomoxetine) het risico op een ernstig verkeersongeval bij mannen maar niet bij vrouwen¹⁴.

Het risico op vertekening door *confounding* kan in dit type studies niet uitgesloten worden (bv. zijn diegenen die medicatie nemen wel vergelijkbaar met wie geen medicatie neemt).

Ongewenste effecten

Het uitlokken of verergeren van tics wordt als mogelijk ongewenst effect beschreven bij **ADHD medicatie**. Een meta-analyse van placebogecontroleerde RCT's kan geen toename in tics aantonen bij kinderen met ADHD die behandeld worden met stimulantia^{a,15}. Deze bevindingen zijn belangrijk voor de praktijk, omdat één op vijf kinderen met ADHD ook last hebben van tics. Een dosis amfetamine die boven de therapeutische dosis ligt, kan wel gepaard gaan met een toename van tics. De langetermijneffecten van stimulantia op tics zijn niet gekend.

- a. De meta-analyse includeerde 22 dubbelblinde, placebogecontroleerde RCTS bij 2.385 kinderen (<18j). Bij 5,7% van de kinderen die stimulantia namen, traden voor het eerst tics op of verergerden reeds aanwezige tics, versus bij 6,5% in de placebogroep (RR=0,99). Er was geen verband tussen het optreden of verergeren van tics enerzijds en de dosis, de werkingsduur, de behandelingsduur en de leeftijd van het kind anderzijds.

Referenties

1. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2015;appiajp201514101266, May 22. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101266.
2. Yager J. How related are adult and childhood ADHD. *NEJM Journal Watch* 2015, May 22. Comment on: Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2015;appiajp201514101266, May 22. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101266.

3. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *The Lancet* 2015;385:2190-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61684-6.
4. Faraone SV. Attention deficit hyperactivity disorder and premature death. *The Lancet* 2015;385:2132-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61822-5.
5. NICE. Mortality in people with attention deficit hyperactivity disorder. NICE Eyes on Evidence 2015, September.
6. Hiscock H, Sciberras E, Mensah F, et al. Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h68. DOI: 10.1136/bmj.h68.
7. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87, Feb. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.005.
8. Ghuman JK, Hutchison SL. Atomoxetine is a second-line medication treatment option for ADHD. *Evid Based Ment Health* 2014;17:108, Nov. Comment on: Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87, Feb. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.005, DOI: 10.1136/eb-2014-101805.
9. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD006997. DOI: 10.1002/14651858.CD006997.pub2.
10. Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD005041. DOI: 10.1002/14651858.CD005041.pub2.
11. Stijntjes F, Hassink-Franke L, Kruishoop A, et al. NHG-Standaard ADHD bij kinderen. NHG 2014.
12. Geller B. ADHD treatment and risk for trauma. *NEJM Journal Watch* 2015, January 9. Comment on: Man KK, Chan EW, Coghill D, et al. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 2015;135:40-8, Jan. DOI: 10.1542/peds.2014-1738.
13. Man KK, Chan EW, Coghill D, et al. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 2015;135:40-8, Jan. DOI: 10.1542/peds.2014-1738.
14. Winston FK, Romer D. Medication reduces crash risk among men with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2014;17:102, Nov. Comment on: Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:319-25, DOI: 10.1136/eb-2014-101860.
15. Geller B. Stimulants do not increase tic risk. *NEJM J Watch* 2015, July 21. Comment on: Cohen SC et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;Jun 30 [e-pub].

ADHD

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Definitie en epidemiologie

De definitie van aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) werd herzien in DSM-5^{1, 2}. Er is gebleken dat ADHD een stoornis is die weliswaar begint in de kindertijd, maar voor sommige patiënten op volwassen leeftijd kan blijven bestaan.

Net als in de DSM-IV zijn de symptomen onderverdeeld in twee categorieën, nl. onoplettendheid en hyperactiviteit/impulsiviteit. Kinderen moeten minstens zes symptomen hebben uit de categorie onoplettendheid en/of hyperactiviteit/impulsiviteit. Bij adolescenten (ouder dan 17 jaar) en volwassenen zou volgens DSM-5 reeds een betrouwbare diagnose kunnen gesteld worden op basis van vijf symptomen per categorie^{3, 4}.

In de DSM-5 geldt dat voor de diagnose bij volwassenen de symptomen vóór de leeftijd van 12 jaar aanwezig moeten geweest zijn, en niet vóór de leeftijd van 7 jaar zoals in DSM-IV.⁴

Natuurlijk verloop

Een prospectieve studie met een follow-up van 33 jaar toont aan dat kinderen met ADHD een slechtere prognose op volwassen leeftijd hebben op sociale, economische en psychiatrische uitkomsten⁵.

Twee prospectieve follow-up studies tonen aan dat 11 tot 30% van de kinderen na 6 jaar à 7 jaar niet meer voldeden aan de ADHD criteria^{6,7,a}. Dit resultaat moet de clinicus aansporen om de diagnose regelmatig opnieuw te evalueren⁸. Significante voorspellers van diagnostische stabiliteit bij ADHD zijn uiterlijke (hyperactiviteit, agressie, aandachtsproblemen) en innerlijke gedragssymptomen (angst, depressie, somatisatie), psychopathologie bij een van de ouders en een lage socio-economische status⁷.

- a. Een prospectieve cohortstudie toonde aan dat 89% van de kinderen met ADHD (n=207) en een gemiddelde leeftijd van 4,4 jaar na zes jaar nog voldeden aan de ADHD criteria (CTRS-R:L voor ouders en leerkrachten)⁹. Dit percentage is hoger dan in andere studies door de ernst van ADHD in deze studie. Ondanks de vroege interventie kon toch een hoge stabiliteit in diagnose gevonden worden⁶.

Een cohort studie met 120 kinderen tussen 3 en 6 jaar kon een diagnostische stabiliteit aantonen bij 70% van de kinderen zeven jaar na de initiële diagnose⁷. De initiële diagnose werd bekomen door een multidisciplinaire aanpak in derde lijn (psychologische tests, maar ook testen naar cognitieve vaardigheden, taal, vragenlijsten voor leerkrachten en begeleiders in verband met gedrag). De diagnose van ADHD na zeven jaar werd gesteld door de *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale* voor ouders en leerkrachten, *PGA (Parent Global Assessment)* en *CSHCN (Children Special Health Care Needs Screener)*. Voorspellers van de diagnostische stabiliteit zijn externe (OR=10,3; 95%-BI 1,3 tot 79,2) en interne gedragssymptomen (OR= 10,3; 95%-BI 1,07 tot 99,6) (op basis van *Behavior Assessment System for Children*), voorgeschiedenis van psychopathologie bij een van de ouders (OR=34,6; 95%-BI 2,0 tot 606,3) en de familiale socio-economische status (*income-to-needs ratio* OR=0,5; 95%-BI 0,3 tot 0,7). 30% van de kinderen die opnieuw geëvalueerd werden, voldeed

na 7 jaar niet meer aan de ADHD-criteria en bij 15 van deze 26 kinderen werd een andere diagnose gesteld.

Medicamenteuze behandeling bij kinderen en adolescenten

Lisdexamfetamine dimesylaat, een prodrug van amfetamine, is een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD bij wie methylfenidaat onvoldoende effect geeft (tweede lijn)¹⁰. Het is geregistreerd op Europees niveau, maar niet op de markt in België.

Beperkte beschikbare gegevens tonen aan dat lisdexamfetamine een klinisch voordeel heeft bij de behandeling van ADHD in vergelijking met placebo. Studies met lisdexamfetamine waren van zeer korte duur (onderhoudsbehandeling van minder dan zes weken).

Op basis van één vergelijkende studie blijkt lisdexamfetamine iets werkzamer dan atomoxetine na 9 weken behandeling bij kinderen die onvoldoende reageerden op methylfenidaat^a. Resultaten op langere termijn zijn onbekend¹¹.

- a. Deze RCT vergelijkt de werkzaamheid en veiligheid van lisdexamfetamine dimesylaat (30, 50 of 70 mg/d) met atomoxetine (< 70 kg, 0,5 tot 1,2 mg/kg met dosis < 1,4 mg/kg en ≥ 70 kg, 40, 80 tot 100 mg/dag) gedurende negen weken bij 207 kinderen (leeftijd tussen 6 en 17 jaar) die onvoldoende reageerden op methylfenidaat¹¹. 75% van de patiënten beëindigde de studie. De tijd tot een eerste klinische respons (met de *Clinical Global Impressions-Improvement score (CGI-I)*) was significant korter met lisdexamfetamine (12 dagen, 95%-BI 8 tot 16 dagen) dan met atomoxetine (21 dagen, 95%-BI 15 tot 23). Na negen weken behandeling was het verschil met de start op basis van de ADHD-RS-IV totale score significant beter voor lisdexamfetamine (LSM= -6,5 (95%-BI -9,3 tot -3,6, *effect size*= 0,56). Er was geen verschil in het aantal gerapporteerde ongewenste effecten. De ongewenste effecten die leidden tot het stopzetten van de behandeling met lisdexamfetamine waren agitatie, gewichtsverlies, huidschilfering, onverschilligheid, irritatie, misselijkheid, slapeloosheid en tics. Na negen weken behandeling werd een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk en polsslag vastgesteld voor zowel lisdexamfetamine als atomoxetine.

Ongewenste effecten van lisdexamfetamine zijn gelijkaardig aan methylfenidaat en atomoxetine. Het is belangrijk om cardiovasculaire risicofactoren te bepalen vooraleer de behandeling te starten en hartslag, bloeddruk en lengtegroei regelmatig te monitoren^{10, 12}.

Methylfenidaat is vooral onderzocht bij kinderen met een normale ontwikkeling¹³. Onderzoekers suggereerden eerder dat behandeling met stimulantia minder effectief zou zijn bij kinderen met ADHD en laag IQ in vergelijking met kinderen met ADHD en normale ontwikkeling. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie onderzocht kortwerkend methylfenidaat bij kinderen met ernstige ADHD en een laag IQ of symptomen van autisme^a. Methylfenidaat verbeterde na 16 weken de ADHD symptomen volgens het oordeel van de ouders en de leerkrachten, met een respons van 40% versus 7% met placebo¹⁴. Typische ongewenste effecten zoals slaapproblemen en verminderde eetlust werden eveneens gerapporteerd in deze studie.

- a. Deze dubbelblinde gerandomiseerde studie volgde 122 kinderen (leeftijd 7 – 15 jaar) met ernstige ADHD en een laag IQ (30-69) gedurende 16 weken. Kortwerkend methylfenidaat in een dosis geoptimaliseerd per patiënt (0,5 mg/kg/d, 1,0 mg/kg/d of 1,5 mg/kg/d) werd vergeleken met placebo over 16 weken. Methylfenidaat was beter dan placebo volgens een evaluatie a.h.v. de 'Conners' Rating Scales' door de ouders (effect size,39; 95%-BI 0,09 tot 0,70) en de leerkrachten (effect size 0,52; 95%-BI 0,23 tot 0,82). Veertig procent in de methylfenidaat groep versus 7% in de placebo groep was verbeterd op basis van de CGI schaal (Clinical Global Impression Scale). IQ of symptomen van autisme hadden geen effect op de primaire eindpunten.

Niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen

Een dubbelblinde RCT van goede kwaliteit kon bij volwassenen een statistisch en klinisch relevant effect aantonen van micronutriëntentherapie na 8 weken behandeling^a. Deelnemers aan de studie rapporteerden zowel een verbetering op het vlak van onoplettendheid als van hyperactiviteit/impulsiviteit¹⁵, zonder toename van ongewenste effecten. Het klein effect volgens het oordeel van de clinicus kan volgens de auteurs van de studie verklaard worden door het beperkte contact met de deelnemende patiënten¹⁶.

- a. Een dubbelblinde RCT bij 80 volwassenen (≥ 16 jaar) met ADHD (volgens DSM-4 criteria) evalueerde het effect van micronutriëntentherapie (16 mineralen + alle vitamines behalve vitamine K) versus placebo over een studieduur van 8 weken¹⁶. Enkel patiënten zonder psychiatrische medicatie werden geïncludeerd (medicatievrij gedurende 4 weken). Het volgen van therapie was wel toegelaten. Op basis van zelfrapportering (CAARS-S:L, effect size 0,61) en evaluatie door een observator (CAARS-O:L, effect size 0,59) werd een statistisch significant, middelmatig effect gevonden van micronutriëntentherapie. Het effect volgens het oordeel van de clinicus (CAARS-C:L: effect size 0,23; Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: effect size 0,41) was niet statistisch significant.

Medicamenteuze behandeling bij volwassenen

Atomoxetine, aanvankelijk enkel geregistreerd voor kinderen vanaf zes jaar en adolescenten, is nu ook geregistreerd voor de behandeling bij volwassenen waarbij de symptomen van ADHD reeds aanwezig waren in de kindertijd¹⁷. De SKP vermeldt dat behandeling met atomoxetine enkel aangewezen is bij matig ernstige vormen van ADHD met minstens matige impact op het functioneren in minstens twee verschillende situaties¹⁸.

De uitbreiding is gebaseerd op zes kortdurende RCT's (duur van 10 tot 16 weken, met in totaal 1.958 patiënten) en vier RCT's met een duur van zes maanden.

In elke kortdurende RCT was atomoxetine statistisch significant beter dan placebo en verminderden de klachten en symptomen van ADHD. De klinische relevantie van de gevonden verschillen is echter twijfelachtig¹⁷.

In drie studies met een duur van zes maanden vertoonde atomoxetine een matige werkzaamheid; 1 studie vond geen effect. Er was een grote placeborespons in het verminderen van ADHD-gedragingen maar geen verbetering op het vlak van functionele beperkingen¹⁷.

Geneesmiddelenbulletin twijfelt over de risico-batenverhouding bij volwassenen¹⁷. De klinische relevantie van de werkzaamheid is onduidelijk en er is geen zekerheid

over de veiligheid op lange termijn (mogelijke toename van suïcidaliteit, agressie, leverschade en cardiovasculaire ongewenste effecten).

Ongewenste effecten

De FDA waarschuwt dat het gebruik van **methylfenidaat of atomoxetine** in zeldzame gevallen geassocieerd kan zijn met priapisme¹⁹. De FDA adviseert zorgverstrekkers de symptomen van priapisme met hun patiënten te bespreken zodat zij de symptomen leren herkennen en medische hulp kunnen inroepen. Jongeren kunnen mogelijk het probleem niet herkennen of zich ervoor schamen.

Een prospectieve longitudinale studie stelde vast dat behandeling met **stimulantia** voor ADHD bij adolescenten gepaard ging met een lager risico om vier jaar later een psychische stoornis door middelenmisbruik (*Substance use disorder* of SUD) of nicotineafhankelijkheid te ontwikkelen^{a,20}. Op het einde van het onderzoek was de leeftijd van de deelnemers (gemiddeld 16 jaar) wel nog altijd lager dan de aanvangsleeftijd voor SUD (gemiddeld 20 jaar)²¹. Het beschermend effect vermindert echter met de leeftijd²⁰. Een vroege start met stimulantia zou volgens de auteurs dus enkel voor uitstel van het middelenmisbruik zorgen, maar kan wel belangrijk zijn vanuit klinisch standpunt²¹.

- a. In een prospectieve longitudinale studie werden 599 kinderen ouder dan 12 jaar met ADHD gedurende vier jaar opgevolgd wat betreft geneesmiddelen- en alcoholmisbruik (*Diagnostic Interview Schedule for Children* (DISC-IV-P), *Alcohol Use Disorders Identification test* (AUDIT), *Drug Abuse Screening Test* (DAST)) en nicotineafhankelijkheid (DISC-IV-P en *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND)). Kinderen met ADHD maar zonder behandeling (n=61) hadden 2,6 keer meer risico (95%-BI 1,4 tot 5) op het ontwikkelen van een psychische stoornis door middelenmisbruik, dan kinderen zonder ADHD (n=211) en een tweemaal hoger risico (95%-BI 1,1 tot 3,6) dan kinderen met ADHD en stimulantia-gebruik (n=327). De incidentie van psychische stoornis door middelenmisbruik voor de gezonde controlegroep en de stimulantia-groep was vergelijkbaar. Zowel stimulantia-gebruikers (HR=3,6, 95%-BI 1,3 tot 9,9) als niet-gebruikers (HR = 3,8; 95%-BI 1,1 tot 13,3) hadden een verhoogd risico op nicotineafhankelijkheid vergeleken met de controlegroep. De kleine controlegroep verminderde echter de statistische power van de studie²⁰.

Omtrent het suïciderisico zijn er tegenstrijdige gegevens:

Op basis van verschillende RCT's en meta-analyses werd een waarschuwing uitgevaardigd met betrekking tot een verhoogd risico van suïcidale gedachten en gedrag bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met **atomoxetine**. Ouders en zorgverleners moeten gewaarschuwd worden voor deze risico's en alert zijn voor de signalen, zeker in de eerste maanden van de behandeling en bij dosiswijziging.²²

De beoordeling van de veiligheid van geneesmiddelen in RCT's wordt bemoeilijkt door de methodologische beperkingen zoals korte studieduur, beperkt aantal patiënten, strikte inclusie- en exclusiecriteria. Observationeel onderzoek hanteert grotere studiepopulaties en lange follow-up maar kan bias geven als er onvoldoende rekening gehouden wordt met '*confounding factors*'. Confounding door tijdsfactoren kan vermeden worden door '*within patient*' vergelijkingen waarbij de patiënt gebruikt wordt als zijn eigen controle tijdens medicatievrije periodes.

Observationeel onderzoek met een dergelijke '*within patient*' vergelijking kon geen verhoogd risico van zelfmoord-gerelateerde events aantonen bij gebruik van ADHD medicatie^a. Integendeel, deze studie vond zelfs een mogelijk beschermend effect van **methylfenidaat** voor zelfmoord-gerelateerde events²³.

De onderzoekers willen met deze studie het belang van observationeel onderzoek benadrukken, maar waarschuwen eveneens voor de beperkingen die aan dergelijk onderzoek verbonden zijn.

- a. 37.936 patiënten, afkomstig uit het Zweeds nationaal patiëntenregister, werden opgevolgd gedurende 4 jaar, waarbij de duur van de studie ingedeeld werd in een behandelperiode en een niet-behandelperiode op basis van de opgestelde voorschriften (94% methylfenidaat, 26% atomoxetine, zelden dexamfetamine en amfetamine). 7.019 zelfmoord-gerelateerde events vonden plaats gedurende de 150.721 persoonsjaren follow-up.

Op populatieniveau was behandeling van ADHD met een niet-stimulerend geneesmiddel (atomoxetine) geassocieerd met een verhoogd aantal zelfmoord-gerelateerde events (*hazard ratio*= 1,49; 95%-BI 1,27 tot 1,76), met een stimulerend middel (methylfenidaat) daarentegen was er geen verband (*hazard ratio*= 1,02; 95%BI 0,90 tot 1,16).

In de '*within patient*' vergelijking werd geen effect gevonden van de medicamenteuze behandeling. Integendeel, voor methylfenidaat werd een beschermend effect gevonden op suïcidaal gedrag (*hazard ratio*= 0,81; 95%-BI 0,70 tot 0,94)²³.

Referenties

1. Tonge B. Principles for managing attention deficit hyperactivity disorder. Australian Prescriber 2013;36:162-5, October.
2. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? BMJ 2013;347:f6172. DOI: 10.1136/bmj.f6172.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association 2014;5th edition.
4. Attention deficit / Hyperactivity disorder. American Psychiatric Association 2013.
5. Eyre O. Clinical and functional outcomes worse in adults diagnosed with ADHD as children. Evid Based Ment Health 2013;16:66, Aug. Comment on: Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1295-303, Dec. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271., DOI: 10.1136/eb-2013-101309.
6. Harvey EA, Arnold DH. ADHD symptom severity and diagnosis remains relatively stable over 6-year period following diagnosis in preschool. Evid Based Ment Health 2013;16:63, Aug. Comment on: Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:264-78 e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007, DOI: 10.1136/eb-2013-101333.
7. Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. Pediatrics 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
8. Stein MT. Diagnostic stability of ADHD in young children. Journal Watch 2014, May 13. Comment on: Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. Pediatrics 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
9. Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:264-78.e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007.

10. DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adults with ADHD. *DTB* 2013;51:114-8, October.
11. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013;27:1081-92, Dec. DOI: 10.1007/s40263-013-0104-8.
12. Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. *Australian Prescriber* 2013;36:1-2, December. DOI: 10.1016/.
13. Lipkin PH. Methylphenidate reduces ADHD symptoms in children with severe ADHD and intellectual disability. *Evid Based Ment Health* 2013;16:104, Nov. Comment on: Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x., DOI: 10.1136/eb-2013-101454.
14. Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x.
15. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:306-15, Apr. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
16. Roy-Byrne P. Micronutrient treatment for adult ADHD. *Journal Watch* 2014, March 6. Comment on: Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014, Jan 30. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
17. Bijl D. Atomoxetine voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48, August 15.
18. Productkenmerken Strattera 12 SN 12.13. 02/2014.
19. Bijl D. Methylfenidaat, atomoxetine en priapisme. *Geneesmiddelenbulletin* 2014.
20. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
21. Geller B. Early ADHD treatment linked to lower risk for substance use disorders. *Journal Watch* 2013, July 30. Comment on: Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
22. Anonymous. Atomoxetine and suicidality in children and adolescents. *Australian Prescriber* 2013;36, October.
23. Chen Q, Sjolander A, Runeson B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769. DOI: 10.1136/bmj.g3769.

ADHD

Zoekdatum tot 1 september 2013

Nieuwe gegevens over epidemiologie

Enkele prospectieve studies vinden een grotere kans op problemen in de volwassenheid bij jongens die de diagnose ADHD kregen als kind:

- In een case-control studie werden 135 mannen die in de kindertijd ernstige ADHD hadden (zonder comorbiditeit van *conduct disorder*) vergeleken met 138 mannen zonder ADHD als kind, gematcht op leeftijd. Bij mannen met ADHD als kind werd over de opvolgingsperiode van gemiddeld 33 jaar meer risico van problemen vastgesteld (o.a. gevangenisverblijf, verslavingsproblematiek). De groep met ADHD had wel een lager IQ dan de controlegroep, wat ook een verklaring kan zijn voor de slechtere prognose¹.
- Een cohort studie met 260 jongens kon 56% van de ADHD-groep versus 75% in de groep zonder ADHD ($p=0,002$) gedurende 16 jaar opvolgen. Bij de jongens met ADHD werd een groter risico gevonden van stemmingsstoornissen, angststoornis, antisociale stoornis en rookverslaving². Bijna alle mannen hadden medicatie voor hun ADHD genomen als kind en 23% gebruikte nog steeds medicatie op het moment van opvolging³.

Nieuwe gegevens over niet-medicamenteuze behandeling bij kinderen en adolescenten

Volgens een meta-analyse van gerandomiseerde studies over de werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandelingen bij ADHD, gaven alleen vrije vetzuren (effect size van 0,16; een zeer bescheiden effect) en het vermijden van kunstmatige kleurstoffen in het dieet (effect size van 0,42) een beter resultaat dan gangbare behandeling wanneer de studies met blinde uitkomstmeting geanalyseerd werden^{4,5} [Geller over Sonuga-Barke 2013, Sonuga-Barke 2013].

Nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling bij kinderen en adolescenten

Een populatiestudie (databank van 13.617 kinderen) toonde aan dat het laattijdig in plaats van vroegtijdig starten van psychostimulantia bij kinderen tussen 9 en 12 jaar gepaard gaat met een schoolse achteruitgang. Het studie-opzet maakt het echter onmogelijk te beoordelen of er een causaal verband bestaat tussen laattijdige medicamenteuze behandeling van ADHD en schoolse achteruitgang⁶.

In een overzicht van Geneesmiddelenbulletin over de medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten, werden twee meta-analyse vermeld die methylfenidaat vergeleken met atomoxetine, waarvan één reeds

besproken werd in de vorige update van de Transparantiefiche⁷. Geen van deze meta-analyses kon een verschil in werkzaamheid op het vlak van de kernsymptomen of in ongewenste effecten methylfenidaat en atomoxetine aantonen^a.

In Geneesmiddelenbulletin werd een systematisch literatuuroverzicht besproken waarbij gerandomiseerde studies (inclusief open vervolgonderzoeken en observationele studies) bij kinderen en adolescenten met ADHD en een studieduur van ten minste 12 weken waren opgenomen⁷.

De auteurs van het literatuuroverzicht concluderen onder meer dat medicamenteuze behandeling van ADHD gedurende twee jaar leidt tot een aanzienlijke symptoomreductie en minder functionele beperkingen, maar deze bevindingen zijn niet gebaseerd op gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Of de effecten aanhouden na twee jaar is onduidelijk. Er is tegenstrijdig bewijs wat betreft de winst op het vlak van sociaal functioneren, schoolresultaten, werkstatus en psychiatrische stoornissen⁸.

- a. Voor de meta-analyse van Hanwella et al., zie de update van de Transparantiefiche van 2012. De meta-analyse van Hazell et al. Includeerde zeven vergelijkende studies waarvan vijf dubbelblind met 1.368 patiënten, uitgevoerd door de fabrikant van atomoxetine⁹. Atomoxetine en methylfenidaat waren even werkzaam in het verminderen van de kernsymptomen. Drie op vier kinderen scoorden zowel hoog op aandachtstekort als op hyperactiviteit-impulsiviteit, en bij 40% was sprake van oppositioneel-opstandige gedragsstoornis. Er was geen afzonderlijke analyse voor de dubbelblinde en open label studies. Het primaire eindpunt was verbetering in de kernsymptomen volgens de *ADHD Parent Rating Scale* na zes weken. Respons werd gedefinieerd als ten minste 40% scorevermindering op de schaal. Er was geen verschil tussen atomoxetine en methylfenidaat voor het primaire eindpunt: 53,6% vs 54,4%, verschil -0,9%; 95%-BI -9,2 tot 7,5. Ook na 10 weken vertoonden evenveel patiënten in beide groepen respons op de kernsymptomen: 77,5% vs. 76,5%; verschil 1,0%; 95%-BI -7,6 tot 9,7%). Er was evenmin een verschil in respons na zes weken volgens de *Clinical Global Impression –ADHD-Severity score* (18,2% met atomoxetine versus 24,3% met methylfenidaat; verschil -6,1%; 95%-BI -13,2 tot 1,1%). Na tien weken was het verschil wel statistisch significant in het voordeel van methylfenidaat (-12,9%; 95%-BI -24,2 tot -1,5%).

Nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling bij volwassenen

Een retrospectieve cohortstudie in Zweden onderzocht het verband tussen het gebruik van ADHD-medicatie en criminaliteit bij adolescenten en volwassenen met ADHD¹⁰. Gegevens van verschillende databanken werden gekoppeld en de patiënten dienden als hun eigen controle. In de periodes van medicatiegebruik was het risico op een veroordeling voor criminele feiten bij mannen 32% lager dan in de periodes zonder medicatiegebruik; bij vrouwen lag het risico 41% lager^a. Zoals bij elke epidemiologische studie betekent dit niet noodzakelijk dat er sprake is van een causaal verband .

- a. De gegevens betroffen 25.656 patiënten (16.087 mannen en 9.569 vrouwen, leeftijd vanaf 16 jaar) met een diagnose van ADHD. De informatie over het medicatiegebruik en veroordelingen voor criminele feiten was beschikbaar, werd verzameld voor een periode van 3 jaar. De *adjusted hazard ratio* voor het risico van een veroordeling in de periode van medicatiegebruik bedroeg 0,68 (95%-BI 0,63 tot 0,73) bij de mannen en 0,59 (95%-BI 0,50 tot 0,70) bij de vrouwen. Het risico

was significant verhoogd in vergelijking met de periode waarin geen medicatie gebruikt werd, ongeacht of het een eerste of tweede veroordeling betrof. Zoals bij elke epidemiologische studie betekent dit niet noodzakelijk dat er sprake is van een causaal verband. Medicatiegebruik op zich kan bijvoorbeeld wijzen op een periode van meer zelfcontrole.

Een cross-over RCT vergeleek vier weken behandeling met een nicotine-agonist (ABT-894), met atomoxetine of met placebo en vond een middelmatig effect van beide producten op de symptomen van ADHD (*effect size* resp. 0,45 en 0,57). Atomoxetine gaf vaker ongewenste effecten (nausea, hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid en vermoeidheid) dan de nicotine-agonist¹¹.

Nieuwe gegevens over ongewenste effecten

In meerdere Europese centra voor Farmacovigilantie zijn meldingen binnengekomen van dystonie bij gebruik van methylfenidaat. In Nederland waren 6 van de 7 meldingen bij volwassenen die niet gelijktijdig neuroleptica namen¹².

In Geneesmiddelenbulletin werd een literatuuroverzicht van grote observationele studies vermeld waarin het cardiovasculaire risico van stimulerende middelen is onderzocht¹³. In zes van de zeven studies bij kinderen en adolescenten werd geen verhoogd risico gevonden en het absolute risico was klein¹⁴. Twee van de drie Studies bij volwassenen vonden een hoger risico van *transient ischemic attack*, plotse dood of ventriculaire aritmie ; de derde studie vond integendeel een beschermend effect van de medicatie.

Referenties

1. Geller B. Long-term prognosis of ADHD in men without conduct disorder. Journal Watch Psychiatry November 5, 2012. Comment on: Klein RG et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. Arch Gen Psychiatry 2012 Oct 15; [e-pub ahead of print].(<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>)
2. Asherson P. Boys with ADHD are at increased risk of psychosocial, educational and functional impairment in adulthood. EBMH 2013;16:5. Comment on: Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, et al. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. J Clin Psychiatry 2012;73:941-50
3. Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, et al. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. J Clin Psychiatry 2012;73:941-50
4. Geller B. Treating ADHD without drugs: a meta-analysis. Journal Watch Psychiatry February 15, 2013. Comment on: Sonuga-Barke EJS et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. Am J Psychiatry 2013 Jan 30; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>)

5. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013 Jan 30; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>)
6. Declercq T, Poelman T. Effect van psychostimulantia op schoolse resultaten bij kinderen met ADHD. *Minerva Online* 2013-02-28. Bespreking van: Zoëga H, Rothman KJ, Huybrechts KF, et al. A population-based study of stimulant drug treatment of ADHD and Academic Progress in Children. *Pediatrics* 2012;130:e53-62
7. Nieweg EH, Batstra L. Medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;11:121-9
8. Van de Loo-Neus GHH, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:584-99
9. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* 2011;15:674-83.
10. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-14
11. Roy-Byrne P. Nicotine agonist provides modest symptom reduction for adult ADHD. *Journal Watch Psychiatry* October 22, 2012. Comment on: Bain EE, et al. A randomized ; double-blind placebo-controlled phase 2 study of $\alpha 4\beta 2$ agonist ABT-894 in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2012 Oct 3; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.194>)
12. Anonymous. Méthylphénidate: trismus. *Le Revue Prescrire* 2013;33:349
13. Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events ? A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:41
14. Van Wyk GW, Haell PL, Kohn MR, et al. How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a pooled meta-analysis. *Journal of attention Disorders* 2010. DOI: 10.1177/1087054710389989

Aanpak van ADHD

Zoekdatum tot 1 september 2012

Is er nieuwe evidentie over epidemiologie?

Uit cross-sectioneel onderzoek blijkt dat broers of zussen van adolescenten met ADHD zeven keer meer kans hebben op ADHD en psychiatrische comorbiditeit dan te verwachten is bij kinderen van dezelfde leeftijd en geslacht¹.

Volgens een retrospectieve cohortstudie bij 5.699 kinderen zonder mentale achterstand gaat de diagnose van ADHD gepaard met een verhoogde kans op het ontwikkelen van problemen met lezen en schrijven. Het risico is meer uitgesproken bij meisjes dan bij jongens².

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze therapie bij kinderen?

Dieet

Een systematische review van de Cochrane Collaboration^a kon geen significante symptoomvermindering aantonen bij kinderen met ADHD die poly-onverzadigde vetzuren namen. Voor de combinatie van omega-3 en omega-6 vetzuren werd wel een beperkt effect gevonden^a. De beschikbare studies vertoonden methodologische tekortkomingen, zoals kleine studiegroepen, grote variatie in de toegediende supplementen en doseringen, en een korte opvolgingsduur (4 weken tot maximaal 4 maanden).

In een andere systematische review werd een klein effect aangetoond op de symptomen voor 1 van de 2 onderzochte omega-3-vetzuren^b.

De resultaten van de meta-analyses zijn moeilijk te interpreteren vanwege de verschillen in de onderzochte dosering, toedieningsvorm en behandelingsduur.

- a. De Cochrane review includeerde 13 RCT's (n=1.011, duur 4 weken tot maximaal 4 maanden). Er was geen statistisch significant verschil in symptomen volgens het oordeel van de ouders (5 studies, n=413, SMD=-0,17; 95%-BI -0,38 tot 0,03) of de leerkracht (4 studies, n=324, SMD=0,05; 95% BI -0,18 tot 0,27). In een subgroepanalyse gaf de combinatie van omega-3 met omega-6 vetzuren wel meer kans op verbetering in de ADHD-symptomen volgens de ouders dan placebo (2 studies, n=97, SMD=-0,48; 95%-BI -0,88 tot -0,08, RR=2,19; 95%-BI 1,04 tot 4,62, , studieduur 3 tot 4 maanden). Slechts één studie (n=138, duur 15 weken) rapporteerde de levenskwaliteit, die niet verschilde tussen de interventie- en placebogroep (mean diff.=-0,12; 95%-BI -3,71 tot 3,47)³.
- b. Een meta-analyse over het effect van omega-3-vetzuren (EPA of DHA) includeerde 10 studies bij 699 kinderen (gemiddelde leeftijd 9 tot 12 jaar, studieduur 4 weken tot 4 maand). De effect size voor de uitkomst symptoomvermindering (volgens ouders of leerkracht) met EPA (≥ 750 mg) bedroeg 0,31 (95%-BI 0,16 tot 0,47), wat als een 'klein effect' beschouwd wordt. Een hogere dosis was geassocieerd met een betere werkzaamheid^{4,5}.

Psychosociale interventies

Trainingsprogramma's waarbij de ouders technieken aangeleerd krijgen om probleemgedrag van hun kleuter aan te pakken volgens de principes van beloning en een positieve ouder-kind relatie, hebben een positief effect op de ADHD-symptomen^a. Over het effect van oudertraining bij ouders van kinderen vanaf zes jaar is de evidentie tegenstrijdig^b.

- a. Een systematische review van de *Agency for Healthcare Research and Quality* vond 8 RCT's (n=424, studieduur 2 tot 12 maanden) van goede kwaliteit die het effect van oudertraining op de ADHD symptomen onderzochten. In de groep die training kreeg was er minder probleemgedrag dan in de controlegroep die op de wachtlijst stond (SMD= -0.68; 95%-BI van -0,88 tot -0,47). Langetermijneffecten werden onderzocht in 9 niet-gecontroleerde studies (opvolgingsduur 1 tot 6 jaar), die een behoud van effect vaststelden, maar er was veel studieuitval (54% na 3 tot 6 jaar)⁶.
- b. In een Cochrane review werden vijf RCT's (n=284) gevonden bij kinderen van lagereschoolleeftijd, waarbij het effect van oudertraining op het gedrag van het kind (op school en thuis) vergeleken met een controlegroep die gangbare zorg kreeg. De bevindingen waren niet eenduidig en de studies hadden methodologische tekortkomingen⁷.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze therapie bij kinderen?

Een korte training van artsen in het toepassen van een protocol voor toediening van ADHD-medicatie resulteerde niet in meer verbetering bij het kind dan gangbare zorg. Dit kan te wijten zijn aan de lage therapietrouw van de artsen, die het protocol bij slechts 28% van de kinderen in de interventiegroep volgden⁸.

Een meta-analyse van RCT's vond geen verschil in effect tussen methylfenidaat en atomoxetine op de symptomen van kinderen met ADHD volgens het oordeel van hun ouders^{9,10}. Een subgroepanalyse volgens de toedieningsvorm van methylfenidaat vond een beter resultaat met langwerkend methylfenidaat maar niet met de kortwerkende vorm in vergelijking met atomoxetine^a. Dit vraagt om verdere bevestiging omdat het over een subgroepanalyse gaat waarin open label studies opgenomen zijn, enkel de verbetering volgens het oordeel van de ouders gerapporteerd werd (en niet volgens het oordeel van de leerkracht) en dat publicatiebias niet kon nagegaan worden vanwege te weinig studies voor een statistische analyse⁹.

In een rapport van de *Agency for Healthcare Research and Quality* werd nagegaan welke evidentie er bestond over het effect van ADHD-medicatie op langere termijn (>12 maanden)¹¹. De informatie was afkomstig uit 14 cohortstudies. Het percentage kinderen dat de medicatie na een jaar nog steeds innam, varieerde naargelang de gebruikte medicatie: 98% voor kortwerkend methylfenidaat, 63% voor langwerkend methylfenidaat, 58% voor dexamfetamine, 56% voor atomoxetine en 18% voor langwerkend guanfacine. Het effect dat in de acute behandeling bereikt was met stimulantia of atomoxetine, werd over het algemeen aangehouden op langere termijn en de medicatie werd goed verdragen. Guanfacine leek minder goed verdragen dan de andere producten. Bij 3% van de kinderen werd de behandeling met guanfacine stopgezet vanwege cardiovasculaire ongewenste effecten, in

vergelijking met minder dan 1 procent in de studie die dexamfetamine onderzocht en 0% in de studie die atomoxetine onderzocht. Er is nood aan langetermijnstudies die de beschikbare stimulantia rechtstreeks vergelijken op het vlak van werkzaamheid en veiligheid. De weinige placebogecontroleerde studies over het effect van het stopzetten van ADHD-medicatie, suggereren dat minder kinderen hervallen wanneer de medicatie verder genomen wordt (in de studies tot 18 maanden), maar ook een deel van de kinderen in de placebogroep hervalt niet^b.

- a. De meta-analyse includeerde 4 open label en 5 dubbelblinde RCT's (n=2.762, leeftijd 6 tot 16 jaar, studieduur 3 tot 12 weken). Er was geen verschil tussen methylfenidaat en atomoxetine voor de primaire uitkomst van de meta-analyse, met name de symptoomscore op een ADHD-vragenlijst voor ouders (SMD=0,09; 95%-BI -0,08 tot 0,26; p=0,26), ook niet wanneer enkel de dubbelblinde RCT's opgenomen werden in de analyse (SMD=0,08; 95%-BI -0,04 tot 0,21, p=0,20). Er was ook geen verschil in uitval tussen beide producten (RR= 1,22; 95%-BI 0,87 tot 1,71). Een subgroepanalyse van 3 RCT's (n=709, 2 open label en 1 dubbel-blind) vond een beter resultaat met methylfenidaat OROS (dagelijkse dosis gem. 1,01 mg/kg) dan met atomoxetine (dagelijkse dosis gem. 1,08 tot 1,5 mg/d) (SMD=0,32; 95% BI 0,12 tot 0,53; p<0,002). Tussen kortwerkend methylfenidaat en atomoxetine werd geen verschil in effect vastgesteld (SMD=-0,04; 95%-BI -0,19 tot 0,12; p=0,64)⁶.
- b. In een dubbelblinde RCT werden 62 kinderen van 6 tot 11 jaar die respons vertoond hadden op behandeling met amfetamine, gerandomiseerd over verdere inname van amfetamine of overschakeling op placebo. 71% van de kinderen die overschakelden op placebo vs. 29% van de kinderen die verder amfetamine namen, zetten de behandeling stop in het daaropvolgend jaar (p<0,001). De kinderen die nog steeds amfetamine namen, werden 15 maanden na aanvang van de studie overgeschakeld naar placebo (enkelblind), waarna de symptomen lichtjes maar niet significant verslechterden volgens de leerkracht en niet verslechterden volgens de ouders⁶.

Het risico van herval na stopzetting van atomoxetine werd nagegaan in twee studies. De studies vertrokken van dezelfde basispopulatie, met name 416 kinderen die respons vertoond hadden op een kortdurende behandeling (12 weken) met atomoxetine. In een eerste fase werden de kinderen gerandomiseerd over verdere inname van atomoxetine of overschakeling op placebo (dubbelblinde RCT) en negen maanden opgevolgd. De kinderen die na 12 maanden nog steeds atomoxetine namen, werden opnieuw gerandomiseerd over atomoxetine of placebo en nog eens 6 maanden opgevolgd in een tweede dubbelblinde RCT. In de eerste RCT was 21% van de kinderen in de atomoxetiegroep hervallen (toename van de symptomen tot 90% van de score op de basismeting) versus 37% in de placebogroep (p<0,001); in de tweede RCT was er 2,5% herval in de atomoxetiegroep vs. 12% in de placebogroep (RR =5,6; 95%-BI 1,2 tot 25,6). Dit blijft dus een significant beter effect van atomoxetine, maar de placebogroep heeft wel een opvallend hoge respons rate (88%)⁶.

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze therapie bij volwassenen?

Een systematische review van behandelingen bij volwassenen met ADHD vond 4 studies die het effect van psychotherapie (dialectische gedragstherapie; cognitieve gedragstherapie; cognitieve therapie; hypnotherapie; metacognitieve therapie) vergeleken met een controlegroep (geen behandeling; psycho-educatie; groepsdiscussies; relaxatie + psycho-educatie). Enkel voor hypnotherapie kon geen significant effect op de symptomen of het algemeen functioneren aangetoond worden^a.

- a. De vier studies includeerden in totaal 689 patiënten (gem. leeftijd 32 tot 45 jaar, studieduur van 12 weken tot 12 maanden). Twee studies, 1 over cognitieve gedragstherapie (CGT) met 86 patiënten en 1 over meta-cognitieve therapie (MTC)* met 61 patiënten, rapporteerden de scoreverandering op een vragenlijst over ADHD-symptomen. Beide vonden een beter resultaat in de interventiegroep dan in de controlegroep (CGT gem. verschil -5,8, 95% BI -10,3 tot -1,3; MCT gem. verschil -4,8, 95% BI -8,7 tot -0,88). Twee studies rapporteerden de score op de Clinical Global Impression Scale. De studie van Safren et al. die CGT vergeleek met een controlegroep (n=86) vond een significante winst (gem. verschil -0,6; 95% BI -0,99 tot -0,21). De studie van Virta et al. die CGT, CT en hypnotherapie vergeleek met een controlegroep (n=38) vond geen significant effect. Twee studies, 1 over dialectische gedragstherapie** (n=51) en de studie van Virta et al., rapporteerden het effect op de levenskwaliteit. Enkel met dialectische gedragstherapie werd een significante winst vastgesteld ($p < 0,05$, geen cijfers)¹².

* Metacognitieve therapie is een vorm van cognitieve gedragstherapie die zich richt op het veranderen van de wijze hoe mensen denken over het hebben van problemen.

** Dialectische gedragstherapie heeft als doel het aanleren van verschillende vaardigheden om zo goed mogelijk op problemen te reageren. Patiënten leren zich bewust worden van de manier waarop zij reageren, denken en voelen, en hier effectief op te reageren.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze therapie bij volwassenen?

Een systematische review van medicamenteuze behandelingen bij volwassenen met ADHD includeerde 29 dubbelblinde klinische studies (met methylfenidaat, amfetamines, atomoxetine). Met alle producten werd een significante vermindering van de ADHD symptomen vastgesteld in vergelijking met placebo, maar ook meer ongewenste effecten^{a,12}. Over levenskwaliteit maar vooral over de veiligheid op lange termijn ontbreken nog veel gegevens.

- a. Zes dubbelblinde RCT's (n=1.244, duur 2-20 weken, gem. leeftijd 22 tot 40 jaar) onderzochten het effect van amfetamine. Het verschil met placebo was statistisch significant voor de ADHD Rating Scale (gem. verschil= -9,06; 95% BI -10,37 tot -7,76) en de score op de Clinical Global Impression Scale (OR= 4,24, 95% BI 3,20 tot 5,62). Eén studie evalueerde ook het effect op de levenskwaliteit en vond statistisch significant meer verbetering met dexamfetamine dan met placebo, hoewel de placebogroep beter scoorde op het item "in de laatste weken heb ik meer goede dan kwade dagen gehad". Vijf studies rapporteerden het totaal aantal ongewenste effecten, waarvan vier een hoger risico vaststelden met amfetamines dan met placebo (OR variërend van 2,2 tot 5,6). Er werd 1 mogelijk TIA vastgesteld in de amfetaminegroep¹².

Vijftien dubbelblinde RCT's (n=2.226, duur 1 d-24w, gem. leeftijd 31 tot 40 jaar) onderzochten het effect van methylfenidaat. Het verschil met placebo was statistisch significant voor de ADHD Rating Scale (gem. verschil -7,71 (95%-BI -11,55 tot -3,87) en voor algemene verbetering volgens de Clinical Global Impression Scale (gem. verschil= -0,51, 95%-BI -0,71 tot -0,31). De levenskwaliteit werd niet gemeten. Twee studies rapporteerden het aantal patiënten met ongewenste effecten; beide vonden een verhoogd risico met dexamfetamine. Er trad 1 CVA op in de groep die methylfenidaat nam¹².

Negen dubbelblinde RCT's (n=2.251, duur 1 dag-26 weken, gem. leeftijd 22 tot 38 jaar) onderzochten het effect van atomoxetine. Het verschil met placebo was statistisch significant voor de ADHD Rating Scale (gem. verschil= -3,71, 95%-BI -6,02 tot -1,40) en voor algemene verbetering volgens de Clinical Global Impression Scale (gem. verschil -0,33, 95%-BI -0,45 tot -0,21). De levenskwaliteit was meer verbeterd met atomoxetine dan met placebo (gem. verschil= 4,21, 95% BI 1,95 tot 6,47). Eén studie rapporteerde een geval van voorkamerfibrillatie met atomoxetine. Twee studies rapporteerden het aantal patiënten met ongewenste effecten,

waarvan er één een randsignificant hoger risico vond met atomoxetine (OR=1,07; 95%-BI 1,0 tot 2,8)¹².

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten van medicatie?

Zoals reeds in de Transparantiefiche vermeld, is er sinds een aantal jaren ongerustheid over de cardiovasculaire risico's bij gebruik van centrale stimulantia voor de behandeling van ADHD. In verband met deze problematiek verschenen enkele grootschalige retrospectieve cohortstudies met klinische eindpunten. De resultaten zijn geruststellend: kortdurend gebruik van centrale stimulantia (vnl. methylfenidaat, amfetamine, atomoxetine) bij kinderen en volwassenen is niet geassocieerd aan een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire events¹³⁻¹⁸. Met dergelijke studies kan een geringe verhoging van het risico niet gedetecteerd worden¹⁹, maar indien er een verhoogd risico is, zal het in absolute termen erg laag zijn. Het kleiner risico van cardiovasculaire events bij de gebruikers van stimulantia t.o.v. de niet-gebruikers kan een bias reflecteren, in de zin dat patiënten met een verhoogd risico van dergelijke events geen stimulantia voorgeschreven krijgen¹⁵. De studies hadden een vrij korte opvolgingsduur (1,3 tot 2,1 jaar) en baseerden zich niet op verbruiksgegevens maar op voorschrijfgegevens. Er is nood aan meer onderzoek over de gevolgen van langdurig gebruik van stimulantia²⁰.

Een review van de *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* bestudeerde informatie van alle klinische studies met atomoxetine (8.417 kinderen en 2.170 volwassenen). Uit de analyse bleek dat 6 tot 12% van de kinderen en volwassenen die atomoxetine namen, een klinisch relevante stijging vertoonden van de bloeddruk (≥ 15 -20 mmHg) en/of hartslag (≥ 20 slagen/min). Bij 15 tot 32% bleef deze stijging aanwezig of nam ze progressief toe. Het advies van de MHRA luidt dat atomoxetine niet gebruikt mag worden bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen^{21,22}.

De adviezen van de FDA om centrale stimulantia en atomoxetine niet te gebruiken bij patiënten met cardiovasculair risico en de hartslag en bloeddruk op herhaalde tijdstippen te monitoren, blijven ongewijzigd²³.

Referenties

1. Young JL. Siblings of adolescents with ADHD who themselves have ADHD are more likely to have psychiatric comorbidities than are unaffected siblings or controls without ADHD. *Evid Based Ment Health* 2011;14:90. Comment on: Yang LK, et al. Psychiatric comorbidities in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and their siblings. *Can J Psychiatry* 2011;56:281-92.
2. Tannock R. ADHD is associated with an increased risk of written-language disorder. *EBMH* 2012;15:36. Comment on: Yoshimasu K, et al. Written-language disorder

among children with and without ADHD in a population-based birth cohort. *Pediatrics*. Published online first: 22nd August 2011.doi:10.1542/peds.2010-2581.

3. Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD007986. DOI: 10.1002/14651858.CD007986.pub2.

4. Geller B. An omega-3 for ADHD shows promise. *Journal Watch Psychiatry* September 12, 2011. Comment on: Bloch MH, Quawasmi A. Omega-3-fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 Aug 16; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.008>).

5. Richardson AJ. Review: omega-3 fatty acids produce a small improvement in ADHD symptoms in children compared with placebo. Bloch MH, Quawasmi A. Omega-3-fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:991-1000.

6. Charach A, Dashti B, Carson P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment. AHRQ publication No. 12-EHC003EF, October 2011.

7. Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD003018. DOI:10.1002/14651858.CD003018.pub3.

8. Thompson MJ. Provision of brief paediatrician training and computer-assisted medication management does not improve symptoms in children with ADHD. *EBMH* 2011;14:113. Comment on: Lavigne JV, et al. Computer-assisted management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2011;128:e46-53.

9. Geller B. For ADHD, long-acting methylphenidate is better than atomoxetine. *Journal Watch Psychiatry* December 22, 2011. Comment on: Hanwella R et al. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/176>

10. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/176>

11. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, Yeung E, Ma

J, Raina P, Schachar R. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 44. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. MME2202 290-02-0020.) AHRQ Publication No. 12-EHC003-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

12. Nuwwareh S et al. Pharmacological and non-pharmacological therapies for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis of clinical evidence [internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011-09-16 [online]. Available from http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RE0026_ADHD_in%20adults_e.pdf

13. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896-904.

14. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673-83.

15. Schwenk TL. No excess risk for cardiac events with ADHD medications in adults. *Journal Watch General Medicine* January 10, 2012. Comment on: Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673-83.

16. Elia J. Stimulant treatment in healthy young people with ADHD is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Evid Based Ment Health* 2010;15:56. Comment on: Olfson M, et al Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:147-56.

17. Winterstein Ag, Gerhard T, Kubilis P, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e4627 doi:10.1136/bmj.e4627 (Published 18 July 2012).

18. Devlin JJ, Punja M, Kazzi ZN. Cardiovascular events in adults taking medications for ADHD. *JAMA* 2012;307:1485-6.

19. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Geneesmiddelenbewaking: cardiovasculair risico van centrale stimulantia bij ADHD. *Folia Farmacotherapeutica* 2012;39:45.

20. Winterstein AG. Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse events. *Evid Based Ment Health* 2012;15:43. Comment on: Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896-904.

21. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON140590>

22. Anonymous. Atomoxetine contraindicated in severe cardiac disorders. *Drug Ther Bull* 2012;50:28-9.

23. FDA Drug safety communication: safety review update of medications used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and young adults [11-01-2011].

Aanpak van ADHD

(zoekdatum tot 1 september 2011)

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze therapie bij kinderen?

Een systematische review van de Cochrane Collaboration vond geen gerandomiseerde studies over het effect van acupunctuur bij kinderen en adolescenten met ADHD¹.

Een restrictief dieet van 5 weken, waarbij bepaalde voedingsstoffen worden weggelaten, kan volgens de resultaten van een kleine studie bij 100 kinderen tussen 4 en 8 jaar met ADHD een gunstig effect hebben op de symptomen². De studie heeft echter een aantal beperkingen die de resultaten kunnen vertekenen, zoals de subjectieve, niet-blinde beoordeling door de ouders en arts, de vrijwillige deelname aan een interventie die motivatie vraagt van de ouders en het kind, en de afwezigheid van een placebobehandeling. Ook zijn de gevolgen van een restrictief dieet op de ADHD-symptomen en de nutritionele toestand van het kind op langere termijn niet gekend. Bij een eliminatiedieet is deskundig toezicht nodig om erover te waken dat er geen nutritionele tekorten ontstaan^{3,4}.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze therapie bij kinderen?

Er is geen nieuwe evidentie in de geraadpleegde bronnen.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten van medicatie bij kinderen met ADHD?

Zoals methylfenidaat blijkt ook atomoxetine de groei bij kinderen te vertragen, in het bijzonder in het eerste behandelingsjaar^a. De auteurs bevelen aan om bij elke hernieuwing van het voorschrift de lengte van het kind na te kijken, en bij een aanzienlijke groeivertraging moet een onderbreking of dosisreductie overwogen worden.

Clinici zijn terughoudend wat het gebruik van stimulantia betreft bij kinderen met ADHD en tic stoornis, vanwege de vrees om de tics te verergeren. De beschikbare evidentie levert geen bewijs voor een toename in tics bij kinderen die behandeld worden met methylfenidaat of atomoxetine^b. Met een hoge dosis dexamfetamine (30 tot 45 mg/d) werd in 1 studie wel een toename in tics gerapporteerd. De studie was van korte duur (3 weken) en het is niet duidelijk of de verslechtering zou aanhouden bij een voortgezette behandeling. Methodologische beperkingen van sommige studies waren de kleine aantallen en selectieve uitkomstrapportering.

Na een herevaluatie van de ongewenste effecten van methylfenidaat, vroeg het Europees Geneesmiddelenagentschap in 2009 voor de hele Europese Unie een harmonisatie van de bijsluiters van alle geneesmiddelen op basis van methylfenidaat, met een verplichting om veiligheidsinformatie te bevatten. Aan de arts wordt gevraagd om voor het starten van een behandeling te onderzoeken of er zich problemen met de bloeddruk of hartslag hebben voorgedaan en of er psychiatrische stoornissen waren, en om tijdens de behandeling regelmatig een controle uit te voeren. Er wordt ook gevraagd om de behandeling minstens 1 keer

per jaar te onderbreken en de lengte en het gewicht van de patiënten op te volgen⁷.

- a. Een systematisch literatuuroverzicht van cohortstudies met methylfenidaat vond 4 studies die de groei van kinderen met ADHD die methylfenidaat namen, vergeleken met de groei van kinderen met ADHD die geen stimulantia namen of met kinderen zonder ADHD⁵. Drie studies toonden een groeivertraging aan, variërend van 1 tot 1,5 cm per jaar. Zeven studies gebruikten een algemene populatie als controlegroep, waarvan er 3 een significante vertraging aantoonde in de grootteorde van 1 cm in het eerste jaar en een achterstand van 3,3 cm na 4 jaar. Na het literatuuroverzicht verschenen nog enkele andere cohortstudies met heterogene bevindingen.
Zeven studies onderzochten of met het stopzetten van methylfenidaat de groeiachterstand ingehaald kon worden. Vier studies stelden inderdaad een inhaalbeweging vast die, indien vermeld, twee jaar duurde. Zeven case-control studies vergeleken de lengte van volwassenen met ADHD die methylfenidaat genomen hadden met volwassenen die geen behandeling gekregen hadden of met volwassenen zonder ADHD. Geen enkele studie kon een statistisch significant verschil aantonen. Vijf studies vonden een normalisatie van de groei in de loop der jaren ondanks het verder innemen van methylfenidaat. In verschillende studies is aangetoond dat een hogere dosis methylfenidaat gepaard gaat met meer groeivertraging.
De effecten van dexamfetamine op de groei zijn vergelijkbaar met die van methylfenidaat.
Over atomoxetine werden er twee meta-analyses gevonden: de eerste toonde een achterstand aan van gemiddeld 2,7 cm bij kinderen van 6 tot 7 jaar na twee jaar behandeling; de tweede vond een achterstand van 0,44 cm bij kinderen tussen 6 en 16 jaar. De vertraging was meest uitgesproken na 18 maanden behandeling, waarna de achterstand verminderde⁵.
- b. De systematische review beperkte zich tot een bespreking van de afzonderlijke studies⁶. Er werden drie studies gevonden met methylfenidaat (n=227, behandelingsduur 2 tot 16 weken, dosis max. 45 mg/d of 0,5 mg/kg) waarin geen verergering van de tics vastgesteld werd. Eén kleine studie onderzocht dexamfetamine (max. 45 mg) bij 20 kinderen gedurende drie weken en vond een significante toename van de tics in de tweede en derde week van behandeling bij de eerste cohort van 10 kinderen maar niet in de tweede cohort van 6 kinderen of in de derde cohort van 4 kinderen. De patiëntenaantallen waren mogelijk te klein om een verschil te kunnen aantonen. De studie met atomoxetine (n=148, leeftijd 7-17 j, dosis tussen 0,5 en 1,5mg/kg/d, duur 18 weken) vond meer verbetering met atomoxetine maar het verschil met placebo was niet significant (p=0,06). De studie vertoonde veel uitval: 62,5% van de placebogroep en 50% van de atomoxetiegroep stopte de behandeling vanwege een gebrek aan effect⁶.

Is er nieuwe evidentie over combinatietherapie bij kinderen?

Toevoeging van gedragstherapie aan atomoxetine gedurende 8 weken had in een kleine studie geen gunstig effect op het gedrag in de klas van kinderen met ADHD^a.

- a. De RCT includeerde 56 kinderen tussen 6 en 12 jaar met matig ernstige ADHD. Gebruik van ADHD-medicatie was toegelaten, maar kinderen bij wie een gebrek aan respons met atomoxetine vastgesteld was in het verleden, werden niet geïncludeerd. 37% van de kinderen had nog nooit stimulantia gebruikt. De behandeling met atomoxetine of met de combinatie atomoxetine+gedragstherapie werd gedurende 8 weken niet-blind toegediend. De gedragstherapie bestond uit oudertraining, het aanleren van sociale vaardigheden aan het kind, en een registratie van het gedrag in de klas door de leerkracht. Er was geen verschil tussen monotherapie met atomoxetine en combinatietherapie voor de primaire uitkomst, met name het aantal overtredingen op de klasregels zoals geobserveerd door een onderzoeksmedewerker die blind was voor de randomisatie. Voor de volgende secundaire uitkomsten werd geen verschil gevonden tussen monotherapie en combinatietherapie: storend gedrag volgens het oordeel van de leerkracht, sociale vaardigheden, "impairment" en ongewenste effecten van de

behandeling. Er werd wel een beter resultaat gevonden met combinatietherapie voor de uitkomsten aandacht volgens de ouders, probleemgedrag en academische prestaties⁸.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze therapie bij volwassenen?

Amfetamines hebben volgens een meta-analyse van de Cochrane Collaboration op korte termijn een statistisch significant effect op de kernsymptomen bij volwassenen met ADHD (gemiddelde studieduur van 8 weken), maar leiden niet tot het beter volhouden van de therapie dan placebo; er is meer uitval wegens ongewenste effecten^a. In vergelijkende studies zijn amfetamines niet werkzaam gebleken dan guanfacine, modafinil of paroxetine.

- a. De Cochrane-review includeerde 7 placebo-gecontroleerde studies met in totaal 1.091 patiënten (55% mannen, gemiddelde leeftijd 37 jaar, studieduur 2 tot 20 weken)⁹. De onderzochte producten waren dexamfetamine (10 tot 22 mg/d), lisdexamfetamine (30 tot 70 mg/d) en "mixed amphetamine salts" (20 tot 60 mg/d). Amfetamines gaven bij meer patiënten minstens 30% vermindering in de symptomen (ES=1,43; 95% BI 1,04 tot 1,97) en leidden vaker tot verbetering volgens het algemeen oordeel van de behandelaar (ES=2,30; 95% BI 1,84 tot 2,88). Het risico op uitval vanwege ongewenste effecten lag wel hoger dan met placebo (RR=3,03; 95% BI 1,52 tot 6,05) en amfetamines konden er niet voor zorgen dat de patiënt langer in behandeling bleef. In drie studies werden amfetamines ook vergeleken met een ander actief bestanddeel: ze gaven niet meer symptoomverbetering dan guanfacine, modafinil of paroxetine⁹.

Is er nieuwe evidentie over combinatietherapie bij volwassenen?

Volgens een gerandomiseerde studie leidt toevoeging van cognitieve gedragstherapie aan ADHD-medicatie bij volwassenen met restsymptomen en comorbiditeit (voornamelijk depressie en angst) tot aanzienlijke verbetering. De verbetering situeert zich niet enkel op het vlak van ADHD-symptomen maar ook op het vlak van angst en depressie, emotionele controle, sociaal functioneren en antisociaal gedrag^a.

- a. In een RCT bij 54 volwassenen met ADHD (gemiddelde leeftijd 34 jaar) werd cognitieve gedragstherapie in groep (15 sessies) vergeleken met gangbare zorg. De deelnemers namen 1 maand of langer ADHD-medicatie (methylfenidaat gem. dosis 60,5mg) en bleven deze verder nemen in de studieperiode. Drie op vier deelnemers voltooiden de studie. Het effect was statistisch significant in de periode van opvolging na drie maanden, zowel voor de zelfgerapporteerde uitkomsten als voor de ADHD-symptomen en het globaal functioneren volgens een onafhankelijk beoordelaar. De effect sizes toonden een matig tot groot effect (tussen 0,58 voor hyperactiviteit/impulsiviteit en 1,46 voor de totaalscore op een ADHD-zelfbeoordelingschaal)¹⁰.

Referenties

1. Li S, Yu B, Zhou D, He C, Kang L, Wang X, Jiang S, Chen X. Acupuncture for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD007839. DOI:10.1002/14651858.CD007839.pub
2. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494-503.
3. Geller B. Dieting to end ADHD. *J Watch Psychiatry* February 28, 2011. Comment on: Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of

children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494-503.

4. Ghuman JK. Restricted elimination diet for ADHD: the INCA study. *Lancet* 2011;377:446-8.

5. Rédaction Prescrire. Méthylphénidate: retards de croissance staturo-pondérale. *La Revue Prescrire* 2011;31:108-109.

6. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD007990. DOI:10.1002/14651858.CD007990.pub2.

7. Rédaction Prescrire. Méthylphénidate: un amphétaminique à ne manier qu'avec beaucoup de précautions. *La Revue Prescrire* 2011;31:263.

8. Caballero J. Adding 8 weeks of behavioural therapy to atomoxetine does not improve classroom behaviour in children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2001;14:83. Comment on: Waxmonsky JG, et al. Effects of atomoxetine with and without behaviour therapy on the school and home functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1535-51.

9. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD007813. DOI:10.1002/14651858.CD007813.pub2.

10. Yager J. Adjunctive CBT for persistent ADHD and comorbid symptoms in adults. *J Watch Psychiatry* August 22, 2011. Comment on: Emilsson B et al. Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2011;11:116.

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

Samenvatting en conclusies

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 diëettheorieën 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 bijsluiters 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 jongens⁶.

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 beoordelingschaal (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 placebablootstelling. Het verschil tussen de blootstelling en de placebablootstelling 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 hyperactiviteitsscore 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 resultaten^a. 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 basismeting 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 worden^a.

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^{a,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 gededeskeerd 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 groei-achterstand 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 pediatrische 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 autismespectrum-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 dagdosis 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 dosis tussen 10 en 20 mg/d gaf wisselende resultaten voor de uitkomst hyperactiviteit, maar een hoge dosis (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 slapeloosheid, 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 atomoxetinegroep 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 werkzaam 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 gezinstherapie, 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 kwaliteit^a.

- 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 ADHD^f.

- 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 to 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 fenybutazon.

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		0	1	2
					Publieksprijs voor 1 dag behandeling ²	
					Prijs voor de patiënt ²	
methylfenidaat 30 mg	Rilatine	20 compr. (deelb.)	10 mg		3	
	Rilatine M.R.	30 caps. Modified Release (vertr. vrijst.)	30 mg		4	
36 mg	Concerta	30 compr. (vertr. vrijst.)	36 mg			
atomoxetine 40 mg	Strattera	28 caps.	40 mg			
				0	1	2

1. Gemiddelde dagdosis voor een behandeling, op basis van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, november 2010 en de bijsluiters. Voor atomoxetine is in de tabel zijn enkel de doseringen opgenomen die toediening van de vooropgestelde dagdosis mogelijk maken. Atomoxetine en methylfenidaat zijn niet geregistreerd voor

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 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, specialist die een erkenning verworven heeft in de pediatrie neurologie, op basis van de bepalingen van het Ministerieel Besluit van 6 april 1995 tot vaststelling van de b specialisten in de pediatrie 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 voe 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 l

De machtiging voor vergoeding kan voor nieuwe periodes van telkens maximum 12 maanden vernieuwd worden, op basis van een omstandig evolutieverslag van de genee 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

- 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
- de gelijktijdige vergoeding van de hieronder vermelde specialiteiten met andere specialiteiten die methylfenidaat 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 Hadjikhouri 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. Hyperactivité avec 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.