

Wat is het langetermijneffect van een behandeling van ADHD?

Klinische vraag

Wat is na drie jaar het effect op de symptomen en de sociale vaardigheden van een oorspronkelijke medicamenteuze versus een gedragstherapeutische behandeling, versus de combinatie van de twee en versus normale zorg bij kinderen van tien tot dertien jaar oud met ADHD?

Duiding

T. Declercq
T. Poelman

Bespreking van

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.

Achtergrond

De 'Multimodal Treatment Study' bij kinderen met ADHD (MTA) onderzoekt het langetermijneffect van vier verschillende behandelingen. De oorspronkelijke RCT verloopt over een periode van veertien maanden. In deze RCT blijken een intensieve medicamenteuze behandeling (met regelmatige opvolging) en een multimodale aanpak (combinatie van medicamenteuze en gedragstherapeutische behandeling) significant beter te zijn dan een gedragstherapeutische behandeling of gewone huisartsenzorg. De studie die we hier bespreken evalueert de uitkomstmaten 24 en 36 maanden na het beëindigen van de RCT.

Bestudeerde populatie

- in de oorspronkelijke RCT: 579 kinderen tussen 7 en 9,9 jaar oud
- in deze publicatie (36 maanden na de start van de oorspronkelijke RCT): 485 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 12 jaar, 76 tot 82% naar gelang de studie
- geen significant verschil in basiskarakteristieken tussen de onderzoeksgroepen van de RCT en deze van het huidige observationele onderzoek.

Onderzoekopzet

- observationeel onderzoek
- herevaluatie na 36 maanden van het effect op de verschillende uitkomstmaten van de oorspronkelijke vier behandelingsstrategieën
- regressieanalyse in functie van de volgende variabelen: aan- of afwezigheid van co-morbiditeit, ernst van ADHD, geslacht, nood aan sociale hulp, depressie bij de ouders en een beroep doen op educatieve centra.

Uitkomstmeting

- vijf primaire uitkomstmaten: ADHD-symptomen, symptomen gelinkt aan een oppositioneel opstandige gedragsstoornis (ODD-symptomen), sociale vaardigheden - deze eerste drie uitkomstmaten werden gescoord door ouder en leraar -, leestest (Wechsler) en verslechtering van het globale functioneren

- bijkomende uitkomstmaten: wijziging van de oorspronkelijke DSM-IV-diagnose, een beroep doen op hulpverlening, op geneesmiddelen (door ouders gerapporteerd) of op bijkomende schoolvoorzieningen
- intention to treat analyse.

Resultaten

- tussen alle behandelingsgroepen: geen significante verschillen voor alle uitkomstmaten na 36 maanden
- voor elke behandelingsgroep: algemene terugval in ADHD- en ODD-symptomatologie ten opzichte van de beginwaarde
- het geneesmiddelengebruik nam af in de intensieve medicamenteuze en multimodale behandelingsgroep en nam toe in de groep met alleen gedragstherapeutische aanpak en in de groep met alleen huisartsenzorg
- behandelingsrespons na 36 maanden: niet beïnvloed door de initiële ernst van de symptomen, co-morbiditeit, geslacht, psychopathologie bij de ouders of het al dan niet krijgen van ondersteuning.

Besluit van de auteurs

De meerwaarde na veertien maanden van een intensief begeleidde medicamenteuze aanpak (met of zonder gedragstherapie) gaat verloren na 36 maanden. Dit is mogelijk te wijten aan een leeftijdsgerelateerde vermindering in ADHD-symptomatologie, veranderingen in intensiteit van begeleiding van de medicamenteuze aanpak, starten of stoppen van de medicatie in het verloop van de tijd of andere niet-geëvalueerde factoren.

Financiering: verschillende gouvernementele en universitaire instituten in de Verenigde Staten

Belangenvermenging: tijdens het verloop van deze studie ontvingen de meeste auteurs onderzoeksfondsen van of fungeerden ze als wetenschappelijk adviseur voor verschillende farmaceutische bedrijven.

ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder
ODD = oppositional defiant disorder

Samenvatting van de studie

Referenties

1. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894-921.
2. Winterstein AC, Gerhard T, Shuster J, et al. Cardiac safety of central nervous stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2007;120:e1494-501.
3. Vetter VL, Elia J, Erickson C, et. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;117:2407-23.
4. Cardiovasculaire monitoring vóór starten van een centraal stimulant bij ADHD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:52.
5. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull* 2007;45:37-40.
6. Aanpak van ADHD. *Transparantiefiche*. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, december 2005.
7. Aanpak van aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) bij het kind. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:55-9.
8. ADHD kinderen/jongeren. Samenwerkingsproject met de huisarts. AZ Sint-Lucas Brugge.

Methodologische beschouwingen

Zowel het grote aantal geïncludeerde kinderen als de lange follow-up zijn uitzonderlijk voor onderzoek rond deze thematiek. We moeten echter benadrukken dat het hier gaat om een observationele opvolgstudie. Nadat de oorspronkelijke RCT na veertien maanden werd stopgezet, mochten de deelnemers hun behandeling verder vrij kiezen. Daarom dienen we de uitkomsten van de intention to treat analyse na 36 maanden zeer voorzichtig te interpreteren. Een andere belangrijke beperking in de oorspronkelijke studie-opzet is het ontbreken van een placebogroep. Dit betekent dat we niets kunnen zeggen over de absolute werkzaamheid van de éne of de andere behandelingsstrategie. In het protocol was evenmin een subgroepanalyse volgens de ernst van de symptomen voorzien.

Interpretatie van de resultaten

Mogelijk werden alle oorspronkelijke behandelingsstrategieën na veertien maanden minder intensief opgevolgd met een afname van de therapietrouw tot gevolg. Dit zou kunnen verklaren waarom de oorspronkelijke meerwaarde van een intensieve medicamenteuze en multimodale aanpak na 36 maanden verdwenen is. Het ontbreken van een placebogroep die de natuurlijke evolutie zou nagaan, laat niet toe deze veronderstelling te onderbouwen.

Uit een post hoc analyse bleek dat gebruik van geneesmiddelen tussen 24 en 36 maanden geen gunstige invloed had op de ADHD- en ODD-symptomatologie. De auteurs verklaren deze paradoxale uitkomst met de veronderstelling dat kinderen die tijdens de follow-up algemeen gunstig evolueerden, geen geneesmiddelen meer namen terwijl bij kinderen die slecht evolueerden een medicamenteuze behandeling werd gestart. Hetzelfde fenomeen kon men vaststellen voor het beroep doen op educatieve diensten.

Een andere opmerkelijke vaststelling in deze studie is de vermindering van ADHD-symptomatologie en een verbetering van het globale functioneren bij alle behandelingsgroepen. De aandacht en specifieke voordelen bij studiedeelnemers, de regressie naar het gemiddelde en de voornamelijk prepubertaire leeftijd van de deelnemers zouden deze vaststelling kunnen verklaren. Wegens het gebrek aan een placebogroep kunnen we hierover terug geen duidelijke conclusies trekken.

Ten slotte laten de in- en exclusiecriteria, de noodzaak van informed consent en de frequente behandelingssessies in de oorspronkelijke RCT niet toe om deze studiebevindingen te extrapoleren naar alle kinderen met ADHD.

Andere studies

Uit vroegere studies blijkt dat de medicamenteuze aanpak van ADHD bij kinderen effectiever is dan een louter gedragsmatige aanpak¹. Gezien het toenemende gebruik (misbruik) van methylfenidaat groeit de bezorgdheid over de risico's van een langdurig gebruik. Naast zeer vaak voorkomende ($\geq 10\%$) ongewenste effecten zoals slapeloosheid, emotionele labiliteit en verminderde eetlust, is er veel aandacht voor potentieel ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten (aritmieën, plotse dood, myocardinfarct, CVA). Een recent retrospectief onderzoek besloot dat er geen evidentie bestaat voor het verband tussen centrale stimulantia en cardiovasculaire gebeurtenissen². Dit leidt tot tegenstrijdige adviezen. De American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) vindt het niet nodig om een gezond kind te evalueren met EKG en cardiale echografie vóór het starten van methylfenidaat¹. Daarentegen raadde de American Heart Association (AHA) recent aan om bij alle kinderen een cardiale anamnese, een klinisch onderzoek en een EKG uit te voeren vooraleer een behandeling met een centraal stimulant te starten³. De haalbaarheid van dergelijke aanbeveling is wel onderwerp van discussie⁴. Het mogelijke effect van stimulantia op de groei moet verder geëvalueerd worden, ook al zijn er aanwijzingen dat er geen nadelig effect bestaat op de eindgestalte⁵.

Voor de praktijk

Volgens een recent literatuuroverzicht is de aanpak van ADHD op kinderleeftijd bij voorkeur individueel en multimodaal, d.w.z. een combinatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling^{1,6}. Het is echter onduidelijk hoelang medicatie bij kinderen met ADHD gegeven moet worden en of er subgroepen bestaan die meer baat zouden hebben van een medicamenteuze behandeling. Een exclusief niet-medicamenteuze aanpak zoals gedragstherapie, eventueel aangevuld met 'parent teaching', blijft niettemin op zijn plaats wanneer de ADHD-symptomen mild zijn, er sprake is van co-morbiditeit of wanneer de ouders een medicamenteuze aanpak weigeren¹.

Uit de hier besproken studie kunnen we echter afleiden dat een regelmatige follow-up nodig zal zijn om op lange termijn een effect te bekomen. Een goede samenwerking tussen het ADHD-team en de huisarts is daarom noodzakelijk. Zo kan het team een correcte diagnose stellen en een proefbehandeling opstarten en evalueren, waarna de huisarts mee opvolgt met de nodige aandacht voor therapietrouw en mogelijke ongewenste effecten⁷. In Vlaanderen loopt momenteel een samenwerkingsproject⁸.

● Besluit Minerva

Uit de literatuur blijkt dat geneesmiddelen een belangrijke hoeksteen vormen in de behandeling van kinderen met vooral ernstigere vormen van ADHD. Deze studie besluit dat de winst van een intensieve medicamenteuze aanpak ten opzichte van andere behandelingsstrategieën, bekomen na veertien maanden, verdwijnt na 36 maanden opvolging. Door het ontbreken van een placebogroep en omwille van andere methodologische tekortkomingen kunnen we echter geen definitieve besluiten trekken over het langetermijneffect van een medicamenteuze behandeling. Het voordeel van een intensieve medicamenteuze behandeling is bewezen op korte termijn. De winst en de veiligheid van een dergelijke therapie op middellange en lange termijn moeten nog worden aangetoond.



Productnamen
Methylfenidaat: Concerta®, Rilatine®