

ADHD-gerelateerde cognitieve stoornissen: zijn niet-farmacologische interventies effectief?

Referentie

Lambeiz B, Harwood-Gross A, Golumbic EZ, Rassovsky Y. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;120:40-55. DOI:10.1016/j.jpsychires.2019.10.007

Duiding

Justine Diehl, Unité de Biostatistiques et Recherche Clinique, CHU de Caen

Klinische vraag

Wat is het effect van niet-farmacologische interventies op cognitieve stoornissen bij patiënten met attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)?

Achtergrond

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) met of zonder hyperactiviteit is de meest voorkomende neurologische ontwikkelingsstoornis bij kinderen (1). De prevalentie bedraagt 5% met een sterk overwicht bij mannen (drie keer meer jongens dan meisjes) (2). ADHD wordt meestal gekenmerkt door een triade van symptomen: impulsiviteit, hyperactiviteit en gebrek aan concentratie (3). Op lange termijn kan deze stoornis leiden tot een breuk met de school of zelfs tot criminaliteit en kan ze in verband worden gebracht met andere mentale stoornissen (4,5). Ze wordt vaak in de kindertijd gediagnosticeerd maar blijft bestaan tijdens de adolescentie en op volwassen leeftijd. De aantasting van de uitvoerende functies, hogere hersenfuncties die ervoor zorgen dat men zijn gedrag aanpast aan elke situatie, leidt tot cognitieve stoornissen (6,7)*. Patiënten met ADHD hebben een tekort aan concentratievermogen, mentale flexibiliteit, inhibitie en controle van het gedrag, alsook minder planningscapaciteit en werkgeheugen (8).

In het algemeen bestaat de eerstelijnsbehandeling uit psychostimulantia (9). In Minerva bespraken we reeds twee observationele studies over de medicamenteuze behandeling van ADHD. Hierbij hebben we het gehad over de mogelijke meerwaarde op korte termijn (10,11) en de potentieel schadelijke gevolgen voor de schoolresultaten bij een te late opstart (12,13). Een oorzakelijk verband kon echter niet aangetoond worden. Mogelijke terughoudendheid van de ouders ten aanzien van deze behandeling, ongewenste effecten (slapeloosheid, anorexie, hoofdpijn) en het uitblijven van een verbetering in cognitief functioneren op lange termijn (14) zorgen ervoor dat ook andere benaderingen in overweging genomen worden. Verschillende niet-farmacologische interventies zijn mogelijk, die zich meestal - maar niet uitsluitend - baseren op psychologische inzichten (15): meditatieve benaderingen (mindfulness), dieet met omega 3-verrijking, cognitieve gedragstherapie, zomerprogramma's en schoolinterventies, oudertraining, muziektherapie, niet-invasieve hersenstimulatie type transcraniële magnetische stimulatie (rTMS), neurofeedback, ...

Deze farmacologische en niet-farmacologische strategieën zijn zeker niet tegenstrijdig en kunnen elkaar aanvullen. In feite ziet men net duidelijke verbeteringen wanneer psychologische en gedragsinterventies worden opgestart voorafgaand aan medicatie (16).

Er zijn geen duidelijke aanbevelingen die de bestaande interventies rangschikken. Hoewel veel systematische reviews en meta-analyses het onderwerp al hebben behandeld, wordt de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt door de inclusie van niet-gerandomiseerde studies, door studiepopulaties die niet beperkt zijn tot ADHD, en vooral door het ontbreken van objectieve meetinstrumenten voor cognitief functioneren. Het doel van deze studie is dan ook om deze tekortkomingen aan te pakken, en een antwoord te vinden op de klinische vragen:

- Wat is de meest effectieve niet-farmacologische interventie voor de verbetering van uitvoerende functies?
- Welke uitvoerende functie is meest vatbaar voor verbetering?

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse volgens de aanbevelingen van PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocol*).

Geraadpleegde bronnen

- de auteurs gingen op zoek in PsycNET en vervolgens Google Scholar naar studies die tussen januari 1980 en december 2017 werden gepubliceerd
- taalrestrictie : alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria : de auteurs includeerden Engelstalige RCT's gericht op patiënten die voldoen aan de DSM- of ICD-criteria voor de diagnose van ADHD zonder rekening te houden met de versie van deze referentiehandoeken; bovendien moesten de studies vergelijkend zijn, pre- en postmetingen hebben en een van de uitvoerende functies evalueren waarin we geïnteresseerd zijn aan de hand van een objectief en gevalideerd meetinstrument; daarnaast moesten zij statistische gegevens of informatie presenteren die men kan gebruiken om een effectgrootte (d-waarde) te berekenen; voor het geval dat deze data niet beschikbaar waren, nam men per e-mail contact op met de auteurs om alsnog de relevante gegevens te verkrijgen
- exclusiecriteria: studies die de effecten van een interventie uitsluitend op fysiologische of neurologische functies (zoals depressie, fitheid of gezichtsvermogen) onderzochten, alsook studies die geen vergelijkingsgroep hadden of die gebaseerd waren op subjectieve uitkomstmaten
- van de in totaal 808 gevonden studies elimineerden de auteurs er 157 om redenen van taalgebruik (geen Engels) of duplicatie, 367 omdat ze niet overeenkwamen met de 4 onderzochte soorten interventies, en 250 omdat ze geen betrekking hadden op cognitieve evaluaties; van de 34 studies die men uiteindelijk analyseerde, werden er 18 behouden, waarvan er één in feite bestond uit 2 afzonderlijke studies; uiteindelijk heeft de analyse dus betrekking op 19 studies.

Studiepopulatie

- de onderzoekspopulatie omvatte patiënten met ADHD van verschillende leeftijden (kinderen, adolescenten en volwassenen, de oudste was 50 jaar) en de meeste werden met medicatie behandeld (4 studies waren gericht op patiënten zonder behandeling).

Uitkomstmeting

- de primaire uitkomstmaten zijn:
 - effectgrootte op verbetering van uitvoerende functies voor elke niet-farmacologische interventie (lichaamsbeweging, neurofeedback, cognitieve training en cognitieve gedragstherapie)
 - identificatie van de uitvoerende functies (de aandacht, de inhibitie, de flexibiliteit en het werkgeheugen) die het meest vatbaar zijn voor verbetering door de gevonden niet-farmacologische interventies
- heterogeniteit werd beoordeeld door de I^2 test van Higgins en de Cochrane Q test.

Resultaten

- voor lichaamsbeweging zag men de hoogste gemiddelde effectgrootte (d-waarde=0,93); anderzijds toonde de evaluatie van de cognitieve functies dat er 49 effectgroottes waren voor de uitvoerende functies waarin we geïnteresseerd zijn (aandacht, inhibitie, mentale flexibiliteit en werkgeheugen); de analyses vonden een homogene effectgrootte van gemiddeld tot groot afhankelijk van de interventie; voor inhibitie werd de grootste gemiddelde effectgrootte gevonden (d-waarde=0,685)

- volgens de auteurs verbeterden de cognitieve functies significant bij deelnemers die geen medicatie gebruikten met een effectgrootte van 0,67 (met 95% BI van -3,76 tot 4,84; $Q=0,05$; $p<0,05$; $I^2=0$,) ; ook studies met deelnemers die medicatie namen toonden een homogene effectgrootte van 0,68 (met 95% BI van -3,54 tot 5,05; $Q=0,05$; $p<0,05$; $I^2=0$), wat dus neerkomt op een iets hoger effect met niet-farmacologische benadering dan met medicatie.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat niet-farmacologische interventies een positief effect hebben op de cognitieve symptomatologie van ADHD en naast de standaardbehandeling met medicatie nuttig zijn bij de behandeling van deze patiënten.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het Ministerie van Wetenschap, Technologie en Ruimtevaart van Israël.

Belangenconflicten van auteurs

De auteurs hebben verklaard dat er geen sprake is van belangenvermenging.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten slechts in 2 databases: PsycNET, de referentie voor psychologisch onderzoek (deze database is afkomstig van de American Psychological Association) en Google Scholar. Misschien kunnen we betreuren dat ze PubMed niet hebben geraadpleegd, al lijkt PsycNET meer aangepast aan het specifieke onderzoek van de auteurs. Ze waren niet geïnteresseerd in somatische of zelfs psychiatrische (stemmings)uitkomsten.

De onderzoeksmethodologie is goed beschreven. Ze was echter beperkt tot publicaties in het Engels, wat tot bias kan leiden. Men zocht naar de termen ‘interventie’ en ‘ADHD’ in de abstracts van de studies. De onderzoekers screenen ook de studies die in eerder gepubliceerde literatuuroverzichten vermeld waren.

De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd door 2 auteurs beoordeeld met behulp van de kwaliteitsbeoordelingsinstrumenten van het National Institute of Health (17) Het NIH-instrument kreeg de voorkeur omdat het vollediger leek en dus een uitgebreidere beoordeling van de kwaliteit van de geïncludeerde studies mogelijk maakte dan het Cochrane Bias Risk Assessment Tool for Randomized Controlled Trials (RCT's). Het lijkt er niet op dat de auteurs dit onafhankelijk van elkaar deden (dit wordt niet vermeld). De auteurs van studies met onduidelijke of ontbrekende gegevens werden rechtstreeks gecontacteerd. Het risico van publicatiebias werd onderzocht aan de hand van een funnel plot, maar de verschillende mogelijke vormen van bias van de studies worden niet beschreven hoewel dit vooropgesteld werd.

De selectie van studies (inclusie- en exclusiecriteria) is goed beschreven. Voor de analyse van de resultaten extraheerde men uit elke studie statistische gegevens (gemiddelden, standaardafwijkingen, aantal deelnemers, ...) voor zowel de pre- als de post-metingen. Vervolgens werd voor elk van de onderzochte neuropsychologische functies de effectgrootte adequaat berekend (18).

Heterogeniteit werd beoordeeld aan de hand van een Q- en I^2 -test. Voor de primaire analyses van de resultaten was er een hoge mate van heterogeniteit met Q-waarden van 28,57 ($p>0,05$) en I^2 -waarden van 61,5. Dit suggereert de aanwezigheid van een of meerdere moderatoren. Men identificeerde medicatie als een potentiële moderator. Terwijl het merendeel van de studies zowel deelnemers met medicatie als zonder medicatie includeerde, beperkte men zich in 4 studies tot deelnemers zonder medicatie. Na het opsplitsen van de studies in twee meta-analyses met enerzijds deelnemers met medicatie en anderzijds zonder medicatie kon men voor beide een homogene effectgrootte genereren. De diagnose werd meestal gesteld op basis van de anamnese en de subjectieve beoordelingsschalen van ouders of leerkrachten (19). De systematische review includeerde alleen studies waarbij objectieve maten werden gebruikt om het effect van de geëvalueerde interventies te beoordelen (20).

De resultaten worden zoals gewoonlijk op verschillende plaatsen in het artikel weergegeven maar zijn niet altijd consistent.

Globaal genomen kunnen we dus veel methodologische beperkingen aanhalen.

Interpretatie van de resultaten

Het belang van deze studie is dat ze zich richt op niet-medicamenteuze benaderingen, wat origineel is in vergelijking met de klassieke behandeling van ADHD die grotendeels steunt op het voorschrijven van psychostimulantia. Er zijn zeer weinig gegevens die de populatie precies beschrijven, wat het moeilijk maakt om de resultaten te extrapoleren. Met name is het moeilijk om te beoordelen of een medicamenteuze behandeling al dan niet geassocieerd werd, of er tegelijkertijd andere therapeutische benaderingen waren en wat het geslacht van de deelnemers was. Het voordeel van de bestudeerde interventies ligt in het ‘complementaire’ en niet-medicamenteuze karakter ervan.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In Frankrijk heeft de Haute Autorité de Santé in 2013 richtlijnen voor de praktijk gepubliceerd. Deze richtlijnen zijn gewijd aan kinderen en jongeren maar zeggen niets over een niet-medicamenteuze aanpak. In België beveelt het ADHD-zorgpad op basis van internationale aanbevelingen en op advies van de Hoge Gezondheidsraad psychotherapie met in het bijzonder cognitieve gedragstherapie aan: conditioneringstechnieken, tijdmanagementmethoden, probleemoplossingstechnieken, zelfcontrole, stress- en emotiemanagement, ontspanning, omgevingsmanagement, training van sociale vaardigheden, effectieve communicatievaardigheden, enzovoort (21). Een medicamenteuze behandeling wordt niet aanbevolen vóór de leeftijd van 6 jaar. Na 6 jaar kan een medicamenteuze aanpak overwogen worden in combinatie met een niet-medicamenteuze aanpak in gevallen van lichte tot matige ADHD die niet reageert op een niet-farmacologische behandeling alleen, alsook in gevallen van ernstige ADHD (22).

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse met veel methodologische beperkingen suggereert dat bij patiënten met ADHD een niet-medicamenteuze benadering gunstig kan zijn op ADHD-gerelateerde cognitieve symptomatologie.

*** Praktisch voorbeeld van de toepassing van cognitieve functies**

Wanneer men bijvoorbeeld besluit om zichzelf aan een kopje koffie te helpen, zijn hierbij verschillende uitvoerende functies betrokken. Dit zijn onder andere het zetten van koffie (planning), vervolgens het uitreiken van de arm, het openen van de hand en de vingers, het op de juiste manier kantelen om het kopje vast te pakken (bewegingscontrole), het inschenken van de koffie (aandacht), en het stoppen zodat men niet morst (inhibitie). Je kunt je dan realiseren dat er geen suiker meer is en besluiten om honing toe te voegen (flexibiliteit). De uitvoerende functies stellen ons dus in staat om al onze dagelijkse activiteiten uit te voeren zonder erover na te denken.

Referenties zie website