

# Medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten

drs E.H. Nieweg, dr L. Batstra

Nr 11 | 2012 (46) | Pagina 121-129 | Hoofdartikel

## Tags

ADHD diagnose niet-medicamenteuze behandeling medicamenteuze behandeling dexamfetamine methylfenidaat atomoxetine clonidine

onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

- [Inleiding](#)
- [Diagnose, gedragskenmerken en beperkingen, betrouwbaarheid van de diagnose en over- en onderdiagnostiek, prevalentie en comorbiditeit](#)
- [Medicamenteuze behandeling](#)
- [Amfetaminen: methylfenidaat en dexamfetamine](#)
- [Plaatsbepaling](#)

In de discussie over ADHD wordt vaak de kritiek naar voren gebracht dat geneesmiddelen te snel worden voorgeschreven, met voorbijgaan aan psychosociale behandelingen. Het aantal voorschriften van ADHD-middelen is de afgelopen jaren sterk toegenomen, met name van methylfenidaat. De thans beschikbare gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen van de medicamenteuze behandeling worden in dit artikel uiteengezet ([Gebu 2012; 46: 121-129](#)).

## Casus.

Meike van tien jaar wordt verwezen naar een Geestelijke gezondheidszorg (GGZ)-jeugdinstelling. De ouders en de leerkracht denken aan ADHD en vragen of ze hiervoor geneesmiddelen kan krijgen. Het probleem is dat er qua leerprestaties niet uit lijkt te komen wat er in zit. De leerkracht heeft de indruk dat ze pienter genoeg is voor HAVO of VWO, maar omdat ze vaak wegdroomt, instructies niet meekrijgt, vergeetachtig is en traag werkt, zijn de prestaties toch niet meer dan gemiddeld. Vooraan zitten en andere maatregelen in de klas hebben niet geholpen. Ze gaat met plezier naar school, ze ligt goed in de groep. Thuis moeten de ouders haar wel vaak achter de broek zitten, maar dat is niet zo'n probleem. Bij psychologisch onderzoek blijkt haar intelligentieniveau inderdaad bovengemiddeld te zijn, maar haar tempo is laag.

De kinderpsychiater stelt vast dat wordt voldaan aan de symptoomcriteria voor ADHD van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM)-IV. Voor deze diagnose is echter een vereiste dat er ook een klinisch significante beperking (impairment) in het sociale, schoolse (of beroepsmatige) functioneren is. Is dat bij Meike het geval? Geldt presteren op gemiddeld niveau bij een kind dat qua intelligentie bovengemiddeld scoort als een klinisch significante beperking in het schoolse functioneren? De opvattingen hierover in de literatuur lopen sterk uiteen. Blijkbaar is het vaststellen van ADHD en de indicatie voor behandeling geen waarde vrije, zuiver objectieve bezigheid. Persoonlijke en maatschappelijke opvattingen (waarden) spelen een grote rol. Wat moet de psychiater doen?

## Inleiding

In [Gebu 1996; 30: 16-20](#) is voor de laatste maal in een hoofdartikel aandacht besteed aan de medicamenteuze behandeling van 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder' (ADHD). Toen vormde gedragstherapie een belangrijk onderdeel van de behandeling en was *methylfenidaat* het enige geregistreerde geneesmiddel. Sindsdien zijn er nieuwe farmaceutische formuleringen van methylfenidaat in de handel gebracht, is *atomoxetine* als nieuw geneesmiddel geregistreerd en zijn nieuwe onderzoeken verricht.

In de afgelopen jaren was er in de media en de politiek veel aandacht voor ADHD. Er wordt getwijfeld aan de wijze waarop de diagnose wordt gesteld en behandelindicaties worden in twijfel getrokken. Er is kortom voldoende aanleiding om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen van de medicamenteuze behandeling van ADHD opnieuw op te maken.

In dit artikel zal in een inleidende paragraaf aandacht worden besteed aan de diagnose, de gedragskenmerken en beperkingen, de betrouwbaarheid van de diagnose en over- en onderdiagnostiek, de prevalentie en comorbiditeit. Vervolgens zal de medicamenteuze behandeling van ADHD worden besproken, waarbij uitgebreid wordt stilgestaan bij de behandeling met methylfenidaat. Atomoxetine en *clonidine* zullen kort worden besproken. Voorts zal er aandacht zijn voor de geschiedenis van ADHD, richtlijnen en formularia, middelenmisbruik en intoxicatie met amfetaminen en langetermijnonderzoek. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

#### Geschiedenis.

Tot ongeveer 1900 was het ongebruikelijk om druk, prikkelgevoelig en afleidbaar gedrag op te vatten als een medische categorie. Sindsdien vinden we, mede door de invoering van de leerplicht, in de medische en psychologische literatuur verschillende zogenoemde voorlopers van de huidige categorie ADHD, bijvoorbeeld geïd als nervositas, het ongedurige kind, 'Minimal Brain Damage' (MBD) en 'Minimal Brain Dysfunction'. **1 2** Deze voorlopers overlappen ten dele met ADHD, zoals beschreven in de vierde editie van de DSM. **3 4** Sinds de DSM-III uit 1980 worden stoornissen niet langer ingedeeld op grond van de mogelijke oorzaken, maar op grond van concrete gedragingen. **5** ADD/H stond in de DSM-III voor een aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit. In de herziene versie (DSM-III-R) uit 1987 gebruikte men de afkorting ADHD en kon de diagnose alleen worden gesteld als er sprake was van zowel aandachtsproblemen als hyperactiviteit of impulsiviteit. **6** De DSM-IV bracht hier weer verandering in door drie ADHD-subtypen te onderscheiden (zie verder) en het impairment-criterium in te voeren, waarmee dysfunctioneren in diverse domeinen een noodzakelijke voorwaarde werd voor de diagnose. **3**

## Diagnose, gedragskenmerken en beperkingen, betrouwbaarheid van de diagnose en over- en onderdiagnostiek, prevalentie en comorbiditeit

**Diagnose.** Er gaan altijd menselijke beslissingen vooraf aan wat we als een stoornis definiëren. De psychiatrische categorieën die we onderscheiden, zijn een beschrijving van observeerbare verschijnselen zonder evidente onderliggende oorzaak. **7** Een neurologisch substraat in de hersenen is niet aangetoond voor ADHD en de meningen over de vraag of dit ooit zal gebeuren verschillen. **8**

ADHD is één van de circa 300 psychiatrische categorieën die in de DSM-IV **3 4** worden gedefinieerd. Het is een op het gedrag gebaseerde klinische diagnose. De categorieën in de DSM-III en -IV zijn bedoeld om gedragingen, emoties en ervaringen te beschrijven, en ze te ordenen tot descriptieve syndromen. Het zijn hulpmiddelen, niet een uiteindelijk doel. Zo zal de conclusie in een voorkomend geval moeten zijn dat iemand voldoet aan de criteria van ADHD, maar niet dat hij ADHD heeft.

In de DSM-IV worden drie subtypen onderscheiden: het overwegend onoplettende type, het overwegend hyperactief-impulsieve type, en het gecombineerde type. Om een diagnose ADHD te kunnen stellen moet er niet alleen sprake zijn van (een willekeurige combinatie van) zes van de negen omschreven gedragingen van aandachtstekort en/of zes van de negen omschreven gedragingen van hyperactiviteit/impulsiviteit (zie kaders hierboven), maar ook van aanzienlijke beperkingen in het schoolse en/of sociale functioneren. Bovendien moeten de gedragingen begonnen zijn voor het zevende levensjaar, aanwezig zijn op twee of meer terreinen, en gedurende ten minste zes maanden aanwezig zijn geweest in een mate die niet past bij het ontwikkelingsniveau. Dat laatste blijkt in de praktijk echter lastig te bepalen. Zo hebben vroege leerlingen, dus kinderen die relatief jong zijn in de klas, een tweemaal zo grote kans hebben op een diagnose ADHD dan hun wat oudere klasgenoten. **9** Blijkbaar wordt jong gedrag vaak opgevat als ADHD-gedragingen.

#### Criteria voor aandachtstekort.

Het kind vertoont vaak het volgende gedrag:

\* kan de aandacht niet op details richten of maakt fouten in (school)werk of met andere bezigheden

\* heeft moeite de aandacht bij taken of spelactiviteiten te houden

\* lijkt niet te luisteren als het direct wordt aangesproken

\* volgt instructies niet op en maakt schoolwerk, karweitjes of werktaken niet af (niet door oppositioneel gedrag of het niet begrijpen van instructies)

- \* kan taken en activiteiten niet goed organiseren
- \* vermijdt, is afkerig van of onwillig om taken te verrichten waarbij langdurig geestelijke inspanning nodig is (zoals huiswerk)
- \* raakt materiaal kwijt dat nodig is voor het verrichten van taken of activiteiten (zoals speelgoed, huiswerk, potloden, boeken of gereedschap)
- \* wordt gemakkelijk afgeleid door uitwendige prikkels
- \* is vergeetachtig bij dagelijkse bezigheden

#### Criteria voor hyperactiviteit/impulsiviteit.

Het kind vertoont vaak het volgende gedrag:

- \* wriemelt met handen of voeten of kan niet stilzitten
  - \* blijft niet zitten in de klas of bij andere gelegenheden waarbij het op zijn plaats moet blijven
  - \* rent rond en klimt overal op in situaties waarbij dit ongepast is (bij adolescenten kan dit beperkt blijven tot gevoelens van rusteloosheid)
  - \* kan moeilijk rustig spelen of bezig zijn met ontspannende activiteiten
  - \* is altijd in de weer of kan niet ophouden
  - \* praat vaak aan één stuk door
  - \* gooit antwoorden eruit voordat de vragen af zijn
  - \* kan moeilijk op zijn beurt wachten
- onderbreekt anderen of gedraagt zich opdringerig (mengt zich in een gesprek of spel)

**Gedragsskenmerken en beperkingen.** Het impairment-criterium is bij de diagnose van ADHD van belang, omdat ADHD-gedragingen niet per definitie beperkend zijn, zoals in de casus op pagina 121. Het meenemen van het impairment-criterium bij de diagnostiek verlaagt de prevalentie van ADHD aanmerkelijk.<sup>10 11</sup> Ofschoon in diverse richtlijnen aandacht is voor dit criterium (zie kader, pag. 124) is onduidelijk of hier in de klinische praktijk voldoende aandacht voor is.

**Betrouwbaarheid van de diagnose.** Een diagnose is gebaseerd op het verhaal van de ouders, de leerkrachten of het kind zelf, dat vervolgens wordt geïnterpreteerd door de clinicus. Tot op zekere hoogte zal ook de observatie door de clinicus bijdragen aan de diagnose, ofschoon deze het kind doorgaans niet observeert in de situatie waarin het probleem speelt. Bovendien is ADHD een rekbaar begrip dat niet duidelijk is afgegrensd. Het feit dat het woord 'vaak' in vrijwel alle gedragscriteria staat (zie kaders hierboven) en dat ze moeten afwijken van het voor de leeftijd gebruikelijke brengt een zekere subjectiviteit met zich mee. Voor de diagnose van ADHD bestaat geen gouden standaard net zo min als er een gouden standaard is voor 'normaal' gedrag. De betrouwbaarheid van de diagnose van ADHD staat vanwege deze subjectiviteit dan ook regelmatig ter discussie.

**Over- en onderdiagnostiek, prevalentie en comorbiditeit.** Ofschoon door deskundigen wordt gewezen op zowel overdiagnostiek<sup>12 13</sup> als onderdiagnostiek<sup>14 15</sup>, kan hierover niet in absolute termen worden gesproken, omdat er geen gouden standaard voor de diagnose ADHD bestaat.

Exacte cijfers over het aantal kinderen en adolescenten in Nederland met de diagnose ADHD zijn niet beschikbaar. In de internationale literatuur variëren de prevalentiecijfers sterk, van 0,5 tot 24%.<sup>16 17</sup> Evenzo kan moeilijk worden gesproken over comorbiditeit, omdat de afgrenzing van de aandoening problematisch is.

#### Richtlijnen en formularia.

In 2005 verscheen de **Multidisciplinaire richtlijn** voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen, in samenwerking met psychiaters, psychologen, psychotherapeuten en verpleegkundigen. <sup>18</sup> In de richtlijn wordt aangegeven dat bij kinderen ouder dan zes jaar bij wie een ADHD-diagnose is gesteld in alle gevallen psycho-educatie is aangewezen. Hieronder wordt onder meer verstaan mondelinge uitleg over de oorzaken van ADHD, de omgevingsfactoren die van invloed zijn op de mate waarin het kind last ondervindt van ADHD, de verschillende subtypen en de verschillende behandelmogelijkheden. Psycho-educatie dient regelmatig te worden herhaald. Bij kinderen waarbij geen sprake is van ernstige beperkingen worden niet-medicamenteuze behandelingen, zoals mediatietherapie ofwel ouderbegeleiding, en leerkrachtbegeleiding, geadviseerd. Als er ondanks deze behandelingen sprake is van significante beperkingen en bij kinderen bij wie sprake is van ernstige beperkingen, komt medicamenteuze therapie met methylfenidaat in aanmerking. Bij onvoldoende resultaat van methylfenidaat, is dexamfetamine tweede en zijn atomoxetine en clonidine derde keuze. <sup>18</sup> Wat wordt verstaan onder ernstige en significante beperkingen blijft onduidelijk in de richtlijn.

Het **Kinderformularium**<sup>19</sup> geeft als eerstekeuzemiddel bij medicamenteuze behandeling methylfenidaat aan en dexamfetamine als tweede keuze. Atomoxetine is een derdekeuzemiddel. De beslissing om een geneesmiddel voor te schrijven, dient af te hangen van een evaluatie van de ernst en de persistentie van de gedragingen en de mate waarin deze passen bij de leeftijd van het kind. De beslissing moet niet worden genomen alleen op grond van de aanwezigheid van één of meer gedragskenmerken. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts deskundig op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn zijn onvolledig bekend. <sup>19</sup>

Het **Landelijk Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie** baseert zich grotendeels op de Multidisciplinaire richtlijn en geeft aan dat bij ernstige vormen van ADHD medicatie als eerste stap is geïndiceerd. **20** Amfetaminen (eerst methylfenidaat en bij onvoldoende effect dexamfetamine) zijn in deze richtlijn de middelen van eerste keuze, gevolgd door atomoxetine. **20**

In het Verenigd Koninkrijk adviseert het '**National Institute for Health and Clinical Excellence**' (NICE) geneesmiddelen te reserveren voor de ernstiger vormen waarbij advisering (counseling) en gedragstherapie niet effectief waren of wanneer deze vormen van behandeling door de ouders werden afgewezen. **21** Medicamenteuze behandeling is daar geen eerstekeuzebehandeling voor schoolgaande kinderen en jongeren met ADHD. **21** In de Verenigde Staten is medicamenteuze therapie gebruikelijk, ook bij lichte gevallen.

## Medicamenteuze behandeling

**Algemeen.** In het debat over ADHD wordt vaak de kritiek naar voren gebracht dat geneesmiddelen te snel worden voorgeschreven, met voorbijgaan aan psychosociale behandelingen. Afgaande op gezaghebbende teksten lijkt er weinig grond voor deze kritiek te zijn. Zo zei de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) in antwoord op Kamervragen dat zowel het Farmacotherapeutisch Kompas als de Multidisciplinaire richtlijn **18** als eerste behandeloptie voor ADHD psycho-educatie en (indirecte) gedragstherapie geven. **22** Het is echter de vraag hoe hiermee in de praktijk wordt omgegaan. Ook is de ADHD-literatuur hierover lang niet eenduidig. Enerzijds wordt farmacotherapie in bovengenoemde teksten gebracht als ondersteuning van psychosociale behandelingen, anderzijds wordt medicatie door opinielers vaak als een essentieel onderdeel van de ADHD-behandeling beschouwd. Daarentegen is de geregistreerde indicatie van het meest voorgeschreven geneesmiddel methylfenidaat dusdanig dat het pas in aanmerking komt als een orthopedagogische behandeling onvoldoende effect blijkt te hebben **23** Zorgverzekeraars stellen echter geen eisen aan de vergoeding voor ADHD-middelen. Methylfenidaat wordt volledig vergoed. Voor methylfenidaat met gereguleerde afgifte (mga) en atomoxetine moet men een eigen bijdrage betalen.

## ADHD is een op het gedrag gebaseerde klinische diagnose.

**Geneesmiddelen en voorschriften.** Voor de behandeling van ADHD-gedragingen zijn twee geneesmiddelen geregistreerd, atomoxetine en methylfenidaat. Clonidine wordt off label toegepast. Dexamfetamine is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar wordt wel toegepast (ook gebruikt bij narcolepsie). Dit laatste middel kan door de apotheker magistraal worden bereid met behulp van een voorschrift van het Laboratorium der Nederlandse Apothekers (LNA). Methylfenidaat en dexamfetamine worden gerekend tot de stimulantia, die hier verder amfetaminen worden genoemd. Andere niet voor ADHD geregistreerde middelen blijven hier verder buiten beschouwing.

Het aantal voorschriften voor middelen voor de behandeling van ADHD is de afgelopen jaren sterk toegenomen. Dit geldt met name voor methylfenidaat. **24 25** Gegevens afkomstig uit het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ), die een weergave vormen van de zorgverzekeringswetpopulatie (kinderen en volwassenen), tonen dat er in 2011 bijna 160.000 gebruikers van methylfenidaat waren (zie tab. 1). **24** Volgens de aflevergegevens van de openbare apotheken, afkomstig van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK), gebruikten 186.000 patiënten in dat jaar methylfenidaat. **25** De grootste groep gebruikers van methylfenidaat waren kinderen en adolescenten/jongvolwassenen: 38.000 gebruikers in de leeftijdscategorie één tot tien jaar en 83.000 in de leeftijdscategorie 11 tot 20 jaar **25**

Tabel 1. Aantallen gebruikers van geneesmiddelen bij de behandeling van ADHD in de periode 2006-2011. **24**

</left><div style="font-size:10px">\* Hoe groot het aandeel is van de overige indicaties (bv. hypertensie en migraine bij clonidine, en narcolepsie

Image not found or type unknown

\* Hoe groot het aandeel is van de overige indicaties (bv. hypertensie en migraine bij clonidine, en narcolepsie bij dexamfetamine) in de gebruikersaantallen is niet bekend in het gegevensbestand van het GIP.

## Amfetaminen methylfenidaat en dexamfetamine

**Geregistreerde indicatie.** Methylfenidaat is in Nederland geregistreerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD bij kinderen van zes jaar en ouder waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn.<sup>23</sup> De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM-IV (zie kaders, pag. 122) of de richtlijnen van de 'International statistical Classification of Diseases and related health problems' (ICD)-10.<sup>26</sup> en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer gedragskenmerken.<sup>23</sup> In de productinformatie wordt uitgebreider ingegaan op de indicaties. Van belang is vooral dat behandeling met methylfenidaat niet bij alle kinderen met ADHD is geïndiceerd. Het besluit om het geneesmiddel te gebruiken, moet zijn gebaseerd op een grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd.<sup>23</sup> Methylfenidaat wordt in de Verenigde Staten (VS) al meer dan 50 jaar gebruikt voor de behandeling van hyperactiviteit en aandachtstekort. Dexamfetamine is sinds 1935 internationaal in de handel.

### Begrippenlijst.

**Effect size (ES):** de grootte van een behandel-effect, waarbij 0,2 een klein effect is, 0,5 een matig/redelijk effect en 0,8 een groot effect.

**Number Needed to Treat (NNT):** Het NNT geeft het aantal patiënten weer dat men moet behandelen om ten opzichte van de therapie waarmee men vergelijkt (bv. placebo) bij één extra patiënt een gunstige uitkomst te verkrijgen of een ongunstige te voorkomen. Het NNT wordt als volgt berekend:  $NNT = 1/ARR$ , waarbij **ARR** staat voor de **absolute risicoreductie**, ook wel risicoverschil genoemd.

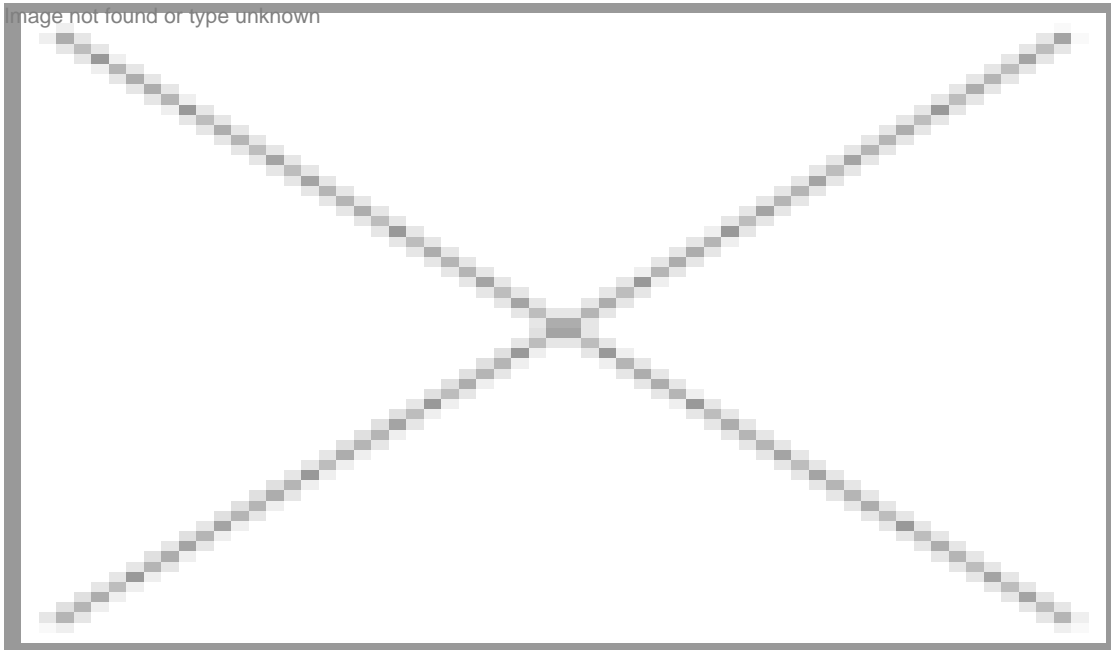
**Number Needed to Harm (NNH):** een maat voor het aantal patiënten dat moet worden behandeld alvorens een ongunstige uitkomst wordt verkregen.

**Risicoverschil (RV):** het verschil in risico's tussen twee groepen ( $RV = R_y - R_x$ ).

**Werkingsmechanisme.** Amfetaminen, waartoe onder meer dexamfetamine en methylfenidaat behoren, hebben een sympathicomimetische werking en een stimulerende werking op het centraal zenuwstelsel. Methylfenidaat werkt op dezelfde wijze en plaats in de hersenen als cocaïne.<sup>27</sup> Methylfenidaat en dexamfetamine vallen onder de Opiumwet. De toepassing van amfetaminen bij hyperactieve kinderen lijkt tegenstrijdig. In *Gebu 1996; 30: 16-22* is aangegeven dat wordt verondersteld dat de werking berust op een stimulatie van inhibitorische mechanismen. Zodoende zouden deze middelen zorgen voor een verhoogde oplettendheid, helder denkvermogen, verminderd gevoel van vermoeidheid en lichte euforie.<sup>28</sup>

**Toedieningsvormen.** Methylfenidaat is verkrijgbaar als tablet, en als tablet of capsule met verlengde werking. De formuleringen met verlengde werking worden niet (volledig) vergoed, omdat onvoldoende is aangetoond dat er een klinisch relevant verschil is in werkzaamheid met kortwerkend methylfenidaat.<sup>29</sup>

**Werkzaamheid.** Gezien het grote aantal gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken van methylfenidaat en dexamfetamine bij de behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD worden alleen de belangrijkste recente en vooral onafhankelijk uitgevoerde meta-analysen van dergelijke, bij voorkeur dubbelblinde, onderzoeken besproken. In deze paragraaf worden de gegevens over werkzaamheid op de korte termijn besproken. Gegevens over de werkzaamheid op de lange termijn komen aan de orde in een kader (zie pag. 126 en 127).



*Methylfenidaat vergeleken met placebo.* In 2001 verscheen een meta-analyse van 62 onderzoeken (periode 1981 tot 1999) naar de werkzaamheid van kortwerkend methylfenidaat met in totaal 2.897 patiënten (med. lft. 8,7 jr., 88% jongens).<sup>30</sup> De meeste onderzoeken hadden een gekruiste opzet, waren kortdurend (meestal 3 wk.), hadden een gering aantal deelnemers (gem. 47) en toonden een geringe methodologische kwaliteit. De auteurs van de meta-analyse gaven aan dat er een aanzienlijke variatie was in de gebruikte doseringen (frequentie en dagdosering) in de verschillende onderzoeken. Ook de wijze van doseren verschilde in de onderzoeken (vaste dosering, dosering gebaseerd op lichaamsgewicht of op geleide van effect en bijwerkingen). In de meeste onderzoeken in de meta-analyse hadden patiënten geen niet-medicamenteuze therapieën gevolgd of is niet bekend of dat het geval was. De resultaten op de primaire uitkomstmaat, de hyperactiviteitsindex (een scoringslijst bestaande uit tien vragen die een indicatie van de mate van hyperactiviteit geven), toonden significante effecten van methylfenidaat in vergelijking met placebo, zowel bij de beoordeling door een onderwijzer (effect size ES 0,78, Number Needed to Treat NNT 1,5) als door een ouder (ES 0,54). In ongeveer een kwart van de onderzoeken was sprake van co-interventies, maar het effect hiervan op de uitkomsten is niet nader geanalyseerd. De auteurs geven aan dat er een sterke indicatie is voor publicatiebias. Ook zijn de resultaten niet robuust, met name wat betreft de gedragskenmerken van ADHD: de uitkomsten op de gedragskenmerken van ADHD kwamen zelden overeen met die op de hyperactiviteitsindex wat betreft grootte en soms ook niet wat betreft richting. De auteurs concludeerden dat methylfenidaat weliswaar een statistisch significant klinisch effect op de korte termijn sorteert bij de behandeling van patiënten met ADHD van 18 jaar en jonger, maar dat geen effect is aangetoond voor een periode langer dan vier weken. In langer durende onderzoeken (tot 28 wk.) werden namelijk geen statistisch significante effecten waargenomen. De auteurs stellen de bruikbaarheid van methylfenidaat ter discussie.<sup>30</sup> In een begeleidend commentaar wordt opgemerkt dat het met deze gegevens nog steeds onduidelijk is of medicamenteuze behandeling van ADHD-gedragingen uiteindelijk leidt tot een betere prognose ten aanzien van school- en werkprestaties en het risico op verkeersongelukken en trauma's, antisociaal gedrag en misbruik van genotmiddelen.<sup>31</sup>

*Methylfenidaat vergeleken met andere middelen.* In 2006 werd een meta-analyse gepubliceerd naar de werkzaamheid en kosteneffectiviteit van methylfenidaat en dexamfetamine (en atomoxetine) bij de behandeling van kinderen en adolescenten.<sup>32</sup> Onderzoeken werden ingesloten als er werd gerapporteerd over de kerngedragingen van ADHD, kwaliteit van leven en bijwerkingen. In totaal werden 65 onderzoeken ingesloten. In de onderzoeken werden verschillende doseringen gebruikt en dit gebeurde op verschillende manieren (vaste dosering, dosistitratie, op basis van lichaamsgewicht). De onderzoekers verrichtten een samenvattende kwantitatieve analyse van de afzonderlijke middelen per dosering. Er was vrijwel geen direct vergelijkend onderzoek tussen de afzonderlijke middelen. Zij constateerden onder meer dat de wijze van rapporteren van de onderzoeksmethodologie niet-adequaat was en er mogelijk sprake is van bias waardoor de resultaten slechts een beperkte mate van betrouwbaarheid hebben. De rapportage van de bijwerkingen was eveneens niet-adequaat. Geconcludeerd werd dat medicamenteuze behandelingen resulteren in het verminderen van hyperactiviteit en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Er zijn geen verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen tussen methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine.<sup>32</sup>

In 2010 verscheen een meta-analyse van gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken naar de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten met amfetaminen (deze auteurs onderscheiden amfetaminen en methylfenidaat).<sup>33</sup> De auteurs geven aan dat er onvoldoende direct vergelijkende onderzoeken zijn gepubliceerd en dat in andere meta-analysen onvoldoende rekening is gehouden met versturende factoren (confounding). Zij wilden onder meer onderzoeken of kenmerken van de onderzoeksopzetten de schattingen van de werkzaamheid beïnvloedden. Er werden 23 onderzoeken, waarin zowel vaste als individueel vastgestelde doseringen werden gebruikt, opgenomen in de meta-analyse. Het is niet duidelijk of de patiënten in de onderzoeken voor aanvang van het onderzoek een niet-medicamenteuze behandeling hadden gekregen. Over het algemeen toonden de meeste effectmaten in de onderzoeken statistisch significante uitkomsten. De werkzaamheid van diverse onderzochte amfetaminen (in de VS zijn meerdere middelen in de handel) was significant groter dan die van methylfenidaat. Dat betrof alle ADHD-gedragingen (ES 1,03 vs. 0,77) en gedragingen van hyperactiviteit en impulsiviteit (ES 1,20 vs. 0,91), maar niet die van aandachtstekort. De NNT voor amfetaminen bedroeg 2,0 en voor methylfenidaat 2,6. Twee versturende factoren hadden een significante invloed op de uitkomsten: de leeftijd (de effecten waren groter bij kinderen dan bij adolescenten) en beoordelaars (onderwijzers en artsen scoorden een groter effect van de behandeling dan ouders). Het gebruik van een placebo 'lead-in'-fase had geen invloed op de uitkomst. Hierbij krijgen alle patiënten voorafgaand aan het onderzoek een placebo en mogen patiënten die hierop positief reageren niet verder deelnemen aan het onderzoek. Deze kunstmatige verrijking van de onderzoekspopulatie zal de uitkomsten wel degelijk beïnvloeden omdat dit het contrast tussen placebo en medicatie vergroot.<sup>33</sup> Ook het gebruik van een vaste dosering of een aanpassing naar een optimale dosering had geen invloed op de uitkomst.

#### **Belangenverstrengelingen bij ADHD-onderzoek.**

Hier zal aandacht worden besteed aan geneesmiddelenonderzoek en de DSM-5.

Het is bekend dat geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd door de farmaceutische industrie vaker positieve conclusies over de werkzaamheid toont dan geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers ( [Gebu 2003; 37: 112-113](#), [Gebu 2008; 42: 20-21](#)). Hiervoor zijn meerdere oorzaken aan te wijzen die in het decembernummer van het Geneesmiddelenbulletin zullen worden gepubliceerd.

De rapportage over geneesmiddelenonderzoek in de psychiatrie is nogal eens in sterke mate vertekend, onder meer door methodologische beperkingen, publicatiebias en onjuiste conclusies. Artsen die geneesmiddelenonderzoek in samenwerking met de farmaceutische industrie uitvoeren, krijgen te maken met financiële belangenverstrengeling. Artsen met dergelijke belangenverstrengelingen oordelen positiever over onderzoeken en medicatie en zijn minder goed in staat methodologische beperkingen in artikelen op te sporen.

Geneesmiddelenonderzoek bij ADHD wordt in wisselende mate gedomineerd door onderzoekers met financiële belangenverstrengelingen met de industrie. Enerzijds is het patent van de amfetaminen al decennia geleden verlopen (dit geldt overigens niet voor methylfenidaat met verlengde werking), anderzijds wordt veel recent onderzoek gesponsord of volledig gefinancierd door de industrie. Deze onderzoeken vormen een belangrijke basis voor de Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn. Het is aannemelijk dat een deel van de artsen die zijn betrokken bij het opstellen van de nieuwste versie van de DSM, de DSM-5, belangenverstrengelingen heeft met de industrie.

Opmerkelijk is dat de auteurs de hierboven besproken meta-analyse<sup>32</sup> niet bespreken en voorts dat zij niet aangeven met welke versturende factoren onvoldoende rekening is gehouden in andere meta-analysen<sup>33</sup>. In deze laatste meta-analyse zijn namelijk diverse nadere analyses en subgroepenanalyses verricht met als doel bias en confounding op te sporen. Beide auteurs hebben uitgebreide belangenverstrengelingen met de industrie.

*Dexamfetamine vergeleken met placebo.* Er is slechts een beperkt aantal gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken naar het gebruik van dexamfetamine bij de behandeling van ADHD gepubliceerd. Er zijn weliswaar meta-analysen beschikbaar, maar daarin worden tevens andere amfetamineachtige middelen meegewogen.<sup>32 33</sup> De resultaten van de gepubliceerde onderzoeken tonen significante effecten van dexamfetamine op het verminderen van ADHD-gedragingen op het eindpunt hyperactiviteit beoordeeld door de onderwijzer en arts.<sup>34-36</sup>

**Bijwerkingen.** *Korte termijn.* In [Gebu 1996; 30: 16-22](#) is aangegeven dat gebrek aan eetlust en inslaapstoornissen veel voorkomende bijwerkingen van methylfenidaat zijn. De in de productinformatie meest voorkomende (>10% van de patiënten) bijwerkingen van amfetaminen zijn hoofdpijn, nervositeit en slapeloosheid. Zelfs lage doseringen kunnen activerend werken en bijvoorbeeld tics veroorzaken. Incidenteel zijn bijwerkingen, zoals convulsies en bloedbeeldafwijkingen, gemeld. Sommige kinderen kunnen tijdens de behandeling extra prikkelbaar en emotioneel labiel worden.

#### **(Misbruik van en) intoxicatie met amfetaminen.**

**Chronisch gebruik** van amfetaminen kan leiden tot psychische en lichamelijke afhankelijkheid, hoewel bij therapeutische doseringen van



methylfenidaat thans geen verslavende effecten bekend zijn. **28** Chronisch gebruik kan aanleiding geven tot bijwerkingen, zoals hallucinaties, wanen, stereotiep gedrag, bewegingsstoornissen en het ontstaan van een psychose, maar dit laatste is vooral afhankelijk van individuele gevoeligheden. **44**

**Misbruik** van amfetaminen kan leiden tot schade aan vele organen. In de literatuur zijn onder meer intracerebrale bloedingen, cardiomyopathie, myocardinfarct en acute nierinsufficiëntie beschreven. **44** Methylfenidaat en andere stimulantia kunnen worden gebruikt als 'cognitive enhancers', met als doel de productiviteit te vergroten, bijvoorbeeld door studenten om beter te presteren tijdens hun studie en bij examens. **45** De middelen worden verkocht en doorverkocht via familie en vrienden. Onduidelijk is in hoeverre er sprake is van verslaving.

**Toxiciteit** als gevolg van gebruik van stimulantia kan zich uiten in overmatige opgewondenheid, waandenken, hallucinaties en verwardheid. In 2010 zijn bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) 695 meldingen gedaan van vergiftiging met methylfenidaat (625), amfetaminen en andere stimulantia. **46** Methylfenidaat staat in de top-10 van geneesmiddelen met het hoogste aantal vergiftigingsblootstellingen. Het NVIC geeft aan dat er aanwijzingen zijn dat het middel wordt gebruikt als eetlustremmer en pepmiddel.

**Verslaving.** Bij methylfenidaat zijn bij therapeutisch gebruik tot nu toe geen verslavende effecten bekend. Hoewel lange tijd is aangenomen dat het gebruik van psychostimulantia bij kinderen met ADHD juist beschermt tegen verslaving aan geneesmiddelen of andere stoffen, zijn de gegevens hierover tegenstrijdig. De huidige mening is dat amfetaminen geen invloed hebben op het risico op latere verslaving. Intraveneus of nasaal misbruik van methylfenidaat kan wel tot verslaving leiden, maar dit lijkt niet op grote schaal voor te komen. **28**

*Lange termijn.* In de productinformatie van methylfenidaat wordt geadviseerd om bij gebruik langer dan 12 maanden te controleren op de cardiovasculaire status, eetlust, groei en ontwikkeling, en het ontstaan of verergeren van psychische stoornissen. **23** Over deze laatste bijwerking, afhankelijkheid en verslaving, zijn tegenstrijdige gegevens beschikbaar (zie kader hierboven). **28**

In een literatuuroverzicht uit 2012 zijn grote observationele onderzoeken verzameld waarin het cardiovasculaire risico van stimulerende middelen, waaronder dexamfetamine en methylfenidaat, is onderzocht. **37** In zes van de zeven werd geen verhoogd cardiovasculair risico gevonden. **37** Ook in een vervolg van het 'Multimodal Treatment Study of Children with ADHD' (MTA)-onderzoek (zie kader langetermijnonderzoek) **38** bleek dat het risico op hypertensie na tien jaar niet was verhoogd, maar dat het gebruik van amfetaminen wel was geassocieerd met een verhoogde hartfrequentie. **39** Dit is in overeenstemming met een cohortonderzoek dat de FDA in 2011 had laten verrichten, waaruit bleek dat ADHD-medicatie (amfetaminen, atomoxetine) niet is geassocieerd met een verhoogd risico op myocardinfarct, plotse hartdood en CVA bij jongeren en jongvolwassenen. **40** Dat langdurig gebruik van stimulantia door kinderen is geassocieerd met groeiremming, met name gekenmerkt door een effect op het gewicht in de eerste maanden van de behandeling, is reeds lange tijd bekend. **41** In het MTA-onderzoek bleek dat kinderen die methylfenidaat hadden gebruikt gedurende 14 maanden een significante groeibeperking (-1,2 cm en -2,5 kg per jr.) hadden vergeleken met kinderen die dit middel niet hadden gebruikt. Als zij tot drie jaar werden gevolgd, bleek dat kinderen die methylfenidaat gebruikten een achterstand hadden van -2 cm en -2,7 kg. **42 43** Wat het mechanisme van de groeiremming is, en of de groeiachterstand later wordt ingehaald, is niet bekend. Mogelijk is eetlustremming de oorzaak. **41 43**

**Contra-indicaties.** Volgens de productinformatie zijn reeds bestaande cardiovasculaire en cerebrovasculaire stoornissen, feochromocytoom en hyperthyreoïdie absolute contra-indicaties. **23** Dit geldt ook voor een diagnose of een voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathie. Vanwege het ontbreken van een beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid bij een gebruiksduur langer dan 12 maanden, wordt in de productinformatie aangegeven om na die tijd het gebruik van methylfenidaat te staken om het functioneren zonder methylfenidaat te beoordelen. **23**

**Interacties.** Methylfenidaat wordt niet in klinisch relevante mate gemetaboliseerd door CYP450 en het middel heeft daardoor weinig interacties. **23 28** Wel zijn er meldingen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarinderivaten, anti-epileptica en sommige antidepressiva. **23 28**

#### **Langetermijnonderzoek.**

In een systematisch literatuuroverzicht uit 2011 worden Engelstalige onderzoeken (gerandomiseerde onderzoeken inclusief open vervolgonderzoeken en observationeel onderzoek) besproken bij kinderen en adolescenten van zes tot 18 jaar met een duur langer dan 12 weken en met ten minste 20 patiënten per onderzoek. **47** De auteurs van het systematische literatuuroverzicht concluderen onder meer dat medicamenteuze behandeling van ADHD gedurende twee jaar leidt tot een aanzienlijke reductie van symptomen en minder functionele beperkingen. Of de effecten aanhouden na twee jaar is onduidelijk. Het is dan ook onduidelijk hoe lang een medicamenteuze behandeling dient te worden gecontinueerd. Er blijven zorgen bestaan over de veiligheid op de lange termijn van ADHD-medicatie, omdat



dit niet adequaat is onderzocht. **47** Dat hierover onderzoek ontbreekt, is verwonderlijk aangezien methylfenidaat sinds de jaren 50 van de vorige eeuw internationaal beschikbaar is. Ook de psychologische effecten van langdurig medicatiegebruik op het zelfbeeld en de ontwikkeling van kinderen met ADHD is onduidelijk. De auteurs bevelen aan periodiek het geneesmiddelengebruik te onderbreken. **47** Dat er sprake is van minder functionele beperkingen na langdurige medicamenteuze behandeling blijkt echter onvoldoende uit de besproken onderzoeken van ten minste één jaar. Bovendien zijn die effecten niet aangetoond in de gouden standaard van het klinische geneesmiddelenonderzoek, het gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek.

Eén onderzoek uit het literatuuroverzicht, **47** het MTA-onderzoek, **39** zal uitgebreider worden besproken, omdat dit het onderzoek met de langste vervolgduur is. Dit onderzoek is in de jaren negentig opgezet om duidelijkheid te krijgen over de werkzaamheid van verschillende behandelingen op de lange termijn. **39** In de eigenlijke onderzoeksfase, een veertien maanden durend gerandomiseerd onderzoek, kregen 579 kinderen van zeven tot tien jaar met een diagnose ADHD één van de volgende vier behandelingen: intensieve gedragstherapie, intensieve behandeling met medicatie (meestal methylfenidaat), de combinatie van beide, of 'care as usual' (in tweederde van de gevallen ook met medicatie) bij de lokale kinderarts, praktijk voor GGZ, of anders. Er werden zes belangrijke uitkomst domeinen vastgesteld, te weten ADHD-gedragingen (aandachtstekort en hyperactiviteit/impulsiviteit), agressie, sociale vaardigheden, angst en depressie, ouder-kindrelaties en schoolprestaties, die in de meeste gevallen door een ouder of leerkracht werden beoordeeld. Na veertien maanden bleek de afname van ADHD-gedragingen het grootst te zijn in de groepen die intensief met medicatie waren behandeld. **39** Op de uitkomstmaat symptoomreductie voegde de intensieve gedragstherapie niet veel toe aan de resultaten van de intensieve medicatie. **39** Ofschoon hieruit geconcludeerd zou kunnen worden dat behandeling met medicatie afdoende is, kent het onderzoek enkele beperkingen. Allereerst moet worden opgemerkt dat een placebogroep ontbreekt. Daarnaast heeft de onderzoeksopzet mogelijk een gunstig resultaat van de intensieve medicatie bevordert: toen na 14 maanden de behandel-effecten werden geëvalueerd, werd nog wel medicatie gegeven, maar was de gedragstherapie reeds gestaakt. **48** Bovendien is het de vraag in hoeverre de resultaten van de zeer intensieve en dus kostbare MTA-behandelingen zijn te generaliseren naar de gewone praktijk. Ook is de symptoomscore waarop in het MTA-onderzoek de nadruk wordt gelegd, waarschijnlijk minder klinisch relevant dan beperkingen in het functioneren (sociaal functioneren, schoolprestaties, gezinsinteracties). **49** Hierin verschilden de drie MTA-behandelingen na 14 maanden niet. **39**

Na veertien maanden gingen de kinderen verder met behandeling naar keuze in hun eigen omgeving. Inmiddels is gepubliceerd over vervolgerperioden na twee, drie, zes en acht jaar. **50-52** Deze uitkomsten hebben het oude uitgangspunt ter discussie gesteld dat medicatie die werkt, blijft werken. **49 53** Tien maanden na de beëindiging van het MTA-onderzoek, hadden de twee groepen die de intensieve medicatie hadden gehad nog steeds een iets lager symptoomniveau, maar de verschillen tussen de vier MTA-groepen waren klein geworden. **52** Na drie jaar waren deze verschillen verdwenen **51** en dat was na zes en acht jaar ook het geval. **51** Dit gold ook voor schoolprestaties en contacten met politie en justitie. **51**

Ook bleek bij nadere analyse dat drie en acht jaar na de aanvang van het onderzoek voortgezet medicatiegebruik geen aantoonbaar voordeel meer heeft in vergelijking met kinderen die nooit medicatie hebben gebruikt. **49** Voorts bleek na drie jaar dat bij de kinderen die methylfenidaat gebruikten evenveel middelenmisbruik en delinquent gedrag voorkwam als bij de kinderen zonder medicatie. **50** Verrassend was bovendien de verbetering na drie jaar (onafhankelijk van de gevolgde behandeling): ongeveer de helft van de kinderen voldeed nog aan de criteria voor een diagnose ADHD. **50**

#### **Atomoxetine.**

**Geregistreerde indicatie.** Atomoxetine is geregistreerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperreactiviteit bij kinderen van zes jaar en ouder en bij adolescenten als onderdeel van een breed behandelprogramma. **54** De behandeling moet worden begonnen door een medisch specialist met ervaring in de behandeling van ADHD. **54**

**Werkingsmechanisme.** Atomoxetine remt de heropname van norepinefrine. **55**

**Werkzaamheid.** *Placebogecontroleerd onderzoek.* In 2007 verscheen een meta-analyse van negen gerandomiseerde en placebogecontroleerde onderzoeken, waarvan acht dubbelblind, met in totaal 1.828 patiënten waarin de werkzaamheid van atomoxetine was onderzocht bij kinderen en adolescenten met ADHD, ongeacht het type. **56** De resultaten toonden dat atomoxetine significant werkzamer was dan placebo (ca. 63 vs. 34%) in het verminderen van ADHD-symptomen op diverse meetinstrumenten en beoordeeld door verschillende beoordelaars (ouder, onderwijzer, clinicus). Onderzoeken met een langere duur toonden een lagere werkzaamheid van atomoxetine, maar onduidelijk is of dat zou kunnen duiden op gewenning bij langdurig gebruik. **56**

**Vergelijkend onderzoek met methylfenidaat.** In 2011 verscheen een meta-analyse van negen gerandomiseerde gepubliceerde en direct vergelijkende onderzoeken tussen atomoxetine en methylfenidaat, waarvan vijf dubbelblind, met in totaal 2.762 kinderen en adolescenten met ADHD die waren gediagnosticeerd volgens de criteria van de DSM-IV. **57** De duur van de onderzoeken liep uiteen van drie tot tien weken. Bijna de helft van de patiënten was eerder behandeld met amfetaminen. 73% van de patiënten had het gecombineerde ADHD-type. In vijf onderzoeken werd kortwerkend methylfenidaat gebruikt dat in twee onderzoeken tweemaal daags werd toegediend en in drie onderzoeken driemaal daags. De resultaten toonden dat er geen statistisch significant verschil in werkzaamheid en responspercentage (een respons werd gedefinieerd als een afname van >40% van ADHD-symptomen) was tussen atomoxetine en methylfenidaat (relatief risico RR 0,93 [0,76-1,14]). Er was geen verschil in uitval tussen beide middelen. **57**

In een andere meta-analyse, van zeven direct vergelijkende onderzoeken waarvan vijf dubbelblind met 1.368 patiënten, uitgevoerd door de fabrikant van atomoxetine, bleek dat atomoxetine en methylfenidaat even werkzaam waren in het verminderen van de kernsymptomen van ADHD bij kinderen en adolescenten. **58**

**Bijwerkingen.** Volgens de productinformatie zijn hoofdpijn (19%), pijn in het abdomen (18%) en verminderde eetlust (16%) de meest voorkomende bijwerkingen. **54** Een verhoogde bloeddruk en hartslag komen eveneens zeer vaak (>10%) voor. **54** Misselijkheid, braken en slaperigheid komen voor bij 10 tot 11% van de gebruikers. Verder komen onder meer voor bij 1 tot 10% van de gebruikers anorexie, prikkelbaarheid, stemmingswisselingen, slapeloosheid, duizeligheid, obstipatie en/of huiduitslag. Soms (0,1-1%) komen voor orthostatische hypotensie en syncope. **54**

Evenals methylfenidaat wordt ook atomoxetine in verband gebracht met groeiremming. **41** In een meta-analyse waarin de gegevens van 272 kinderen, afkomstig uit 13 gerandomiseerde onderzoeken (7 dubbelblind), werden samengevat, bleek dat na twee jaar het gewicht ongeveer 2,5 kg en de lengte 2,7 cm minder was dan verwacht. **59**

De FDA heeft in 2004 de productinformatie van atomoxetine aangescherpt met de mededeling dat het middel een risico op ernstige leverschade heeft. In [Gebu 2006; 40: 25](#) is aangegeven dat in 2005 de bijsluitertekst van atomoxetine is aangepast en dat in de rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' is toegevoegd dat er een verhoogd risico is op suïcidaliteit. In een door de fabrikant van atomoxetine uitgevoerde meta-analyse van 14 gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken met 2.208 patiënten bleek dat atomoxetine is geassocieerd met een significant verhoogd risico op suïcidaliteit in vergelijking met placebo (0,37 vs. 0,0%). Er zou volgens de auteurs geen verschil zijn tussen atomoxetine en methylfenidaat, maar dat wordt niet onderbouwd met bewijs. **60**

**Contra-indicatie.** In de productinformatie worden diverse bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik genoemd. Het betreft mogelijke allergische reacties, zoals angioneurotisch oedeem en urticaria. Bij kinderen met structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen is plotse dood gemeld. Groei en ontwikkeling dienen te worden gecontroleerd. Atomoxetine kan psychotische of manische symptomen veroorzaken of verergeren. **54**

**Interacties.** Bij gelijktijdig gebruik van remmers van CYP2D6 (bv. *fluoxetine*, *paroxetine*) kan de plasmaconcentratie van atomoxetine stijgen met bijwerkingen als gevolg. **28 54** In de productinformatie wordt gemeld dat atomoxetine niet in combinatie met mono-amine-oxidaseremmers (MAO-remmers) mag worden gebruikt en ook niet binnen twee weken na het staken van een behandeling met deze middelen. **54** Voorts dient atomoxetine met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met bloeddrukverlagende middelen, andere QT-intervalverlengende middelen, en middelen die de gevoeligheid op convulsies verhogen. **54**

#### Clonidine.

Het centraal aangrijpende antihypertensivum clonidine wordt off label toegepast bij de behandeling van ADHD. In een meta-analyse gepubliceerd in 1999 over de werkzaamheid (en bijwerkingen) van clonidine bij de behandeling van ADHD **61** werd geconcludeerd dat clonidine een matig groot effect (ES 0,58) had op het verminderen van de ADHD-gedragingen bij patiënten met ADHD en ADHD met gedragsstoornissen, ontwikkelingsachterstand en ticstoornissen, beoordeeld door artsen, ouders en docenten. Ook blijkt het middel te werken bij patiënten met ticstoornissen. **62** Verdere bespreking blijft achterwege omdat het middel weinig wordt voorgeschreven.

## Plaatsbepaling

De diagnose 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder' (ADHD) kan worden gezien als een beschrijving van gedragskenmerken zonder onderliggende causale essentie. De stoornis is één van vele psychiatrische categorieën die in de vierde editie van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM)-IV worden gedefinieerd. De DSM-criteria kunnen behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose, waarbij niet alleen 'vaak' sprake moet zijn van criteria van aandachtstekort en hyperactiviteit of impulsiviteit, maar ook van klinisch relevant dysfunctioneren (impairment). Deze criteria kunnen verschillend worden geïnterpreteerd (wat is 'vaak', wat is 'normaal' en wanneer is sprake van dysfunctioneren?), zodat de diagnose onderhevig is aan subjectiviteit.

Voor de medicamenteuze behandeling van ADHD zijn atomoxetine en methylfenidaat geregistreerd. In de praktijk worden tevens clonidine off label en dexamfetamine, dat niet is geregistreerd als geneesmiddel, voorgeschreven. Geneesmiddelen voor de behandeling van ADHD behoren te worden voorgeschreven door een arts die deskundig is op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en komen volgens de geregistreerde indicatie pas in aanmerking als niet-medicamenteuze behandelingen geen of onvoldoende effect sorteren. Indien behandeling van ADHD toch begint met een medicamenteuze behandeling zonder voorafgaande niet-medicamenteuze interventie, dan kan formeel worden gesproken van off-labeltoepassing ([Gebu 2000; 34: 139-147](#)). In de huidige situatie ervaren artsen nogal eens druk van de ouders en/of de school om medicatie voor te schrijven. Het is aannemelijk dat dit ten dele verantwoordelijk is voor de toename van het gebruik van ADHD-middelen in de afgelopen jaren. Het lijkt er dan ook op dat de gang van zaken in de praktijk de geregistreerde indicatie heeft achterhaald. Zo wordt in diverse

richtlijnen een medicamenteuze behandeling als eerstekeuzebehandeling aanbevolen als sprake is van ernstige klachten, ofschoon in deze richtlijnen niet wordt omschreven wat met ernstig wordt bedoeld.

Uit de gepubliceerde meta-analysen naar de **werkzaamheid** van amfetaminen en andere middelen bij de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten blijkt dat de geregistreerde middelen een evidente **kortetermijnwerkzaamheid** hebben in het reduceren van ADHD-gerelateerde gedragingen in vergelijking met placebo. In de meta-analysen worden geen consistente effecten op het verbeteren van leerprestaties beschreven. Evenals bij andere psychiatrische aandoeningen is er sprake van een aanzienlijk placebo-effect, soms tot ruim 30%. Methylfenidaat lijkt geen grotere werkzaamheid te hebben dan atomoxetine, maar is wel uitvoeriger onderzocht. De interpretatie van de uitkomsten van de meta-analysen wordt bemoeilijkt door methodologische tekortkomingen. Vaak betreft het onderzoeken met kleine patiëntenaantallen, zijn de insluitcriteria niet conform de geregistreerde indicatie (bv. niet als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD bij kinderen van zes jaar en ouder, impairment bij insluiting niet beoordeeld) en zijn niet alle onderzoeken dubbelblind opgezet. Belangrijker nog is dat in deze onderzoeken de nadruk ligt op ADHD-gedragingen in plaats van op de klinisch meer relevante beperkingen in het functioneren. Dexamfetamine en clonidine zijn veel minder goed onderzocht dan methylfenidaat.

Gegevens over de **langetermijnwerkzaamheid** zijn voor alle middelen onvoldoende beschikbaar. De resultaten van het belangrijkste langetermijnonderzoek, het 'Multimodal Treatment Study of Children with ADHD' (MTA)-onderzoek, toonden dat gedurende de eerste twee jaar de afname van ADHD-gedragingen het grootst was bij kinderen die intensief met medicatie waren behandeld en dat intensieve gedragstherapie op deze uitkomstmaat hieraan weinig toevoegde. Het onderzoek kent belangrijke methodologische beperkingen, waarvan één van de belangrijkste het ontbreken van een placebogroep is. In vervolgonderzoeken van het MTA-onderzoek bleek dat na twee tot drie jaar de verschillen in vermindering van ADHD-gedragingen tussen de groepen die wel en niet medicatie gebruikten, verdwenen. De groepen verschilden, ook na langdurig vervolg, ook niet wat betreft schoolprestaties, delinquentie en beginnend middelengebruik. Voorts is onvoldoende onderzocht wat de toegevoegde waarde is van geneesmiddelen als een niet-medicamenteuze behandeling faalt of onvoldoende succes heeft.

De **bijwerkingen** lijken bij atomoxetine ernstiger te zijn en minder goed onderzocht. Alle genoemde geneesmiddelen hebben bijwerkingen die bij een groot deel van de patiënten voorkomen. Amfetaminen geven als **kortetermijnbijwerkingen** met name slapeloosheid en eetlustvermindering. Bij atomoxetine zijn hoofdpijn en eetlustremming de meest voorkomende bijwerkingen. Er is een risico op levertoxiciteit en suïcidaliteit. Soms met fatale gevolgen. Over de **langetermijnbijwerkingen** zijn weinig gegevens beschikbaar. In observationele onderzoeken met methylfenidaat werd geen verhoogd cardiovasculair risico gevonden, maar wel een verhoogde hartfrequentie. Er zijn tevens aanwijzingen van groeivertraging bij gebruik van methylfenidaat. Chronisch gebruik van amfetaminen kan leiden tot psychische en lichamelijke afhankelijkheid, ofschoon bij therapeutische doseringen van methylfenidaat geen verslavende effecten bekend zijn.

Als wordt begonnen met een medicamenteuze behandeling van ADHD dan heeft het middel waarmee de meeste ervaring is opgebouwd de voorkeur, namelijk methylfenidaat. Methylfenidaat met verlengde werking werkt niet beter dan kortwerkend methylfenidaat. Ofschoon duidelijk is dat een behandeling ADHD-gedragingen op de korte termijn vermindert, is onbekend wat de werkzaamheid is op de lange termijn ten aanzien van het functioneren. Ook blijven er zorgen bestaan over de bijwerkingen op de lange termijn. Dat deze langetermijngegevens beperkt zijn mag vreemd worden genoemd, aangezien amfetaminen (methylfenidaat en dexamfetamine) al ruim 50 jaar worden gebruikt bij de behandeling van hyperactiviteit en (voorlopers van) ADHD. Kennelijk is door de registratie-autoriteiten geen postmarketingonderzoek geëist om deze gegevens te achterhalen. Het verdient daarom aanbeveling dat, als een medicamenteuze behandeling is begonnen, de arts de behandeling regelmatig controleert en evalueert in samenspraak met de ouders en het kind. In elk individueel geval zal moeten worden bekeken of het continueren van een behandeling nodig of zinvol is en er zou vaker een geneesmiddelen vrije periode kunnen worden ingezet. Dat de diagnose ADHD aan subjectiviteit onderhevig is en dat er hiaten zijn in de kennis over de medicamenteuze behandeling pleiten voor terughoudendheid met het stellen van de diagnose en met medicamenteuze behandeling. De grenzen van ADHD en het indicatiegebied van medicatie (mag Meike medicatie krijgen?) worden niet alleen door medische maar ook door sociale normen bepaald. Maatschappelijke discussie hierover is dan ook noodzakelijk.

**Trefwoorden:** ADHD, diagnose, niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, dexamfetamine, methylfenidaat, atomoxetine, clonidine

**Tabel 2. Overzicht van de kosten van geneesmiddelen voor de behandeling van ADHD.**

</left><div style="font-size:10px">a. 'Defined Daily Dose (DDD).' b. Capsule 80 mg. c. Off-labeltoepassing en dosering. d. Magistrale bereiding.

Image not found or type unknown

a. 'Defined Daily Dose (DDD).' b. Capsule 80 mg. c. Off-labeltoepassing en dosering. d. Magistrale bereiding. e. Niet verkrijgbaar in de sterkte van 30 mg. De prijzen zijn berekend aan de hand van de G-standaard van de Z-Index (via KNMP Kennisbank online).

**Tabel 3. Overige stof- en merknamen.**



## Literatuurreferenties

1. Bolt T. Van zenuwachtig tot hyperactief: Andere kijk op ADHD. Amsterdam: Uitgeverij SWP, 2010.
2. Nieweg EH. ADHD, een 'modeverschijnsel' dat maar niet uit de mode raakt. Tijdschr Psychiatrie 2006; 48: 303-312.
3. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
4. American Psychiatric Association. Beknopte handleiding bij de Diagnostische criteria van de DSM-IV. Lisse: Zwets & Zeitlinger, 1995.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III. Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-III-R. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
7. Nieweg EH. Wat zijn DSM-categorieën? ADHD als casus. In: Denys DAJP, Meynen G. (red.). Handboek psychiatrie en filosofie. Utrecht: De Tijdstroom, 2011: 84-93.
8. Swanson JM, Volkow ND. Psychopharmacology: concepts and opinions about the use of stimulant medications. J Child Psychol Psychiatry 2009; 50: 180-193.
9. Morrow RL, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. CMAJ 2012; 184: 755-762.
10. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. Eur J Pediatr 2007; 166: 117-123.
11. Gordon M, Antshel K, Faraone S, Barkley R, Lewandowski L, Hudziak JJ et al. Symptoms versus impairment. J Atten Disord 2006; 9: 465-475.
12. Bruchmüller K, Margraf J, Schneider S. Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. J Consult Clin Psychol 2012; 80: 128-138.
13. Frances A. The first draft of DSM-V [editorial]. BMJ 2010; 340: c1168.
14. Rodrigues Pereira R, Kooij JJS, Buitelaar JK. ADHD zeker geen modegril, Medisch Contact 2011; 66: 130-133.
15. Biederman J. Is ADHD overdiagnosed in Scandinavia [editorial]? Acta Psychiatr Scand 2012; 126: 85-86.
16. Diagnostiek en behandeling van ADHD. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000, publicatienr. 2000/24.
17. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164: 942-948.
18. Multidisciplinaire Richtlijn ADHD. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen. Utrecht:

Trimbos Instituut, 2005.

19. Kinderformularium [internet]. Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). Via: <http://www.kinderformularium.nl>.
20. Landelijk Kenniscentrum kinder- en jeugdpsychiatrie. Diagnostiek bij ADHD [document op het internet]. Via: <http://www.kenniscentrum-kjp.nl/nl/Professionals/Themas/adhd>.
21. National Collaborating Centre for Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults [document op het internet]. National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE). Via: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42060/42060.pdf>.
22. Kamervragen: KVR36640 Vragen van de leden Van Gerven en Langkamp. Kamervragen met antwoord 2008-2009, nr. 3019 [document op het internet]. Parlis.nl. Via: <http://parlis.nl/pdf/kamervragen/KVR36640.pdf>.
23. Productinformatie methylfenidaat (Ritalin®), via [www.cbq-meb.nl](http://www.cbq-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.
24. GIPdatabank [internet]. College voor zorgverzekeringen (CVZ). Via: <http://www.gipdatabank.nl>.
25. Gebruik ADHD-middelen niet in te nemen [document op het internet]. Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). Via: <http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/2012/gebruik-adhd-middelen-niet-in-te-nemen>.
26. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision. ICD-10 Version 2010 [document op het internet]. World Health Organization (WHO). Via: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
27. Swanson JM, Volkow ND. Psychopharmacology: concepts and opinions about the use of stimulant medications. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 180-193.
28. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: WINAp/KNMP, 2012.
29. CFH-rapport methylfenidaat (Concerta®). Via: <http://www.cvh.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0606+ methylfenidaat+concerta.pdf>.
30. Schachter HM, Pham B, King 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: 1475-1488.
31. Vitiello B. Methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder [comment]. *CMAJ* 2001; 165: 1505-1506.
32. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, xiii-146.
33. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 353-364.
34. James RS, Sharp WS, Bastain TM, Lee PP, Walter JM, Czarnolewski M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1268-1276.
35. Greenberg LM, Deem MA, McMahon S. Effects of dextroamphetamine, chlorpromazine, and hydroxyzine on behaviour and performance in hyperactive children. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 532-539.
36. Gilberg C, Melander H, Knorrung AL von, Janols LO, Thernlund G, Hägglöf, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 857-864.
37. Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12: 41.
38. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment study of children with ADHD. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56: 1073-1086.
39. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman L, Abikoff H, et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 167-277.
40. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277770.htm#data>.
41. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 459-474.
42. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004; 113: 762-769.
43. Anoniem. Methylphenidate: growth retardation. *Rev Prescrire* 2011; 31: 108-109.
44. Sweetman SC (red.). Martindale. The complete drug reference. Pharmaceutical Press: China, 2009.
45. Novak SP, Kroutil LA, Williams RL, Brunt DL van. The nonmedical use of prescription ADHD medications: results from a

national internet panel. Substance abuse treatment, prevention, and policy 2007; 32: 1-17.

46. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Acute vergiftiging bij mens en dier: jaaroverzicht 2010 [document op het internet]. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Via:

<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:52102&type=org&disposition=inline>

47. Loo-Neus GHH van de, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 584-599.

48. Pelham WE. The NIMH Multimodal Treatment study for attention-deficit hyperactivity disorder: just say yes to drugs alone? Can J Psychiat 1999; 44: 981-990.

49. Nieweg EH. Is ADHD-medicatie na 2-3 jaar uitgewerkt? Over de verrassende, maar weinig bekende follow-up van het MTA-onderzoek. Tijdschrift voor Psychiatrie 2010; 52: 245-253.

50. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B. 3-Year follow-up of the NIMH MTA Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 989-1002.

51. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, et.al. The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 2009; 48: 484-500.

52. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2004; 113: 754-761.

53. Buitelaar JK. Follow-up van de MTA-studie bij kinderen met ADHD: wat vertellen de data wel, en wat niet? [Commentaar]. Tijdschrift voor Psychiatrie 2010; 52: 255-257.

54. Productinformatie atomoxetine (Strattera®), via [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank.

55. CFH-rapport atomoxetine (Strattera®), via: [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl), CFH-rapporten.

56. Cheng JYW, Chen RYL, Ko JSN, Ng EML. Efficacy and safety of Atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. Psychopharmacology 2007; 194: 197-209.

57. Hanwella R, Senanayake M, Silva V de. 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.

58. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, Wyk GW van. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. J Att Dis 2011; 15: 674-683

59. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 919-927.

60. Bangs ME, Taucher-Wisniewski S, Plozer J, Zhang S, Acharya N, Desai D, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients with atomoxetine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; 47: 209-218.

61. 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: 1551-1559.

62. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. A Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 884-893.

---

## Gerelateerde artikelen

- [Methylfenidaat voor 'ADHD' bij volwassenen: placebo of nocebo?](#)  
02-06-2016
- [Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn](#)  
01-08-2007 | mw drs M. Biegstraaten, drs R.L. van Leersum, dr I.N. van Schaik
- [De behandeling van angststoornissen bij volwassenen](#)  
13-11-2014
- [Behandeling van overgangsklachten](#)  
01-10-2002 | dr F.M. Helmerhorst, drs D. Bijl
- [Parasitaire infecties bij gezelschapsdieren als oorzaak van ziekten bij de mens](#)  
31-01-1987
- [Geneesmiddelen ter profylaxe van migraine](#)



06-01-1984

- [Geneesmiddelen bij hooikoorts / Combinatiepreparaten](#)

03-05-1974

- [Algemene benadering van patiënten met een acute intoxicatie](#)

15-02-1986

Copyright © 2018 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>