

Effectiviteit en bijwerking van de medicamenteuze behandeling van ADHD

De effectiviteit en bijwerkingen van het psychostimulerend middel methylfenidaat, beter gekend als Rilatine® of Concerta®, ter behandeling van symptomen van ADHD is reeds uitgebreid onderzocht. De beleving bij ouders en leerkrachten over de effecten van deze medicatie vormde veel minder het onderwerp van onderzoek. In deze studie werden zowel de objectieve beoordeling als de subjectieve beleving van symptomen en bijwerkingen van de medicatie onderzocht. De effectiviteit van methylfenidaat in het terugdringen van ADHD-symptomen werd hierbij bevestigd, alsook het (beperkte) aantal en de (milde) ernst van de bijwerkingen. De subjectieve beleving van medicatie-effecten was overwegend positief, maar vertoonde op itemniveau geen, of zelfs een negatief, verband met de objectieve perceptie van deze effecten. Ten slotte werd - conform eerdere studies - duidelijk dat ouders en leerkrachten sterk uiteenlopende beoordelingen over de effectiviteit en bijwerkingen geven. Deze bevindingen ondersteunen een gunstige kosten-batenverhouding voor medicamenteuze behandeling van ADHD, maar benadrukken tegelijk het belang van intensieve opvolging door een arts, voornamelijk in de opstartfase van de medicatie-inname.

■ Inleiding

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) is een veelvoorko-

mende ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door aandachtstekort, impulsiviteit en hyperactiviteit (American Psychiatric Association [APA], 2000). ADHD kent een sterk genetische basis die zich uit op neurobiologisch vlak,

Dit artikel kadert in een thesisonderzoek van Rut De Pourcq onder begeleiding van dr. Dieter Baeyens en prof. dr. Herbert Roeyers, Onderzoeksgroep Ontwikkelingsstoornissen, Universiteit Gent. Contactadres: baeyensdieter@hotmail.com

maar waarbij de uitingsvorm van de stoornis, het zogenaamde fenotype, sterk wordt beïnvloed door omgevingsinvloeden (Taylor e.a., 2004). Omgevingsfactoren zoals suboptimale omstandigheden tijdens de zwangerschap en bij de geboorte alsook een negatieve interactiestijl in het gezin, moduleren de genetische en neurobiologische kwetsbaarheid voor ADHD (Prins, ten Brink, Eenhoorn & Lootens, 1999). Deze kwetsbaarheid situeert zich voornamelijk in genen die betrokken zijn in de catecholaminerge (dopamine en noradrenaline) en serotonerge neurotransmissie (Durston & Konrad, 2007). Beeldvormingsonderzoek toont aan dat er sprake is van verlaagde activiteit in de dopaminerge banen door ondergevoeligheid voor dopamine in bepaalde hersenregio's en een te snelle heropname van dopamine in de cellen, waardoor de informatie-overdracht tussen hersencellen kwalitatief onvoldoende is (Durston & Konrad, 2007). Een effectieve behandeling moet rekening houden met deze bevindingen uit neurobiologisch onderzoek.

ADHD kent een levenslang verloop en het doel van de behandeling is erop gericht de symptomen te milderen en het ontstaan van bijkomende problemen (bv. onderpresteren op school, sociale conflicten, laag zelfbeeld, stress bij de ouders) te voorkomen en/of te beperken. Een optimale behandeling van ADHD behelst enerzijds psychotherapie en psychosociale

begeleiding (zoals opvoedingsondersteuning en cognitieve gedragstherapie) en anderzijds psychofarmacologische ondersteuning (Taylor e.a., 2004). Gedragstherapeutische interventies (Cognitive Behavioral Therapy) kunnen de kernsymptomen van ADHD duidelijk reduceren als ze consequent worden toegepast en er een vlotte communicatie is tussen ouders en leerkrachten (Pelham & Fabiano, 2008). Desondanks blijft de effectiviteit in symptoomreductie kleiner dan bij het gebruik van medicatie (Buitelaar & Kooij, 2000; Findling, 2008). Voor een farmacotherapeutische behandeling zijn er zowel stimulerende (bv. methylfenidaat of dexamfetamine) als niet-stimulerende middelen (bv. atomoxetine te koop als Strattera®) beschikbaar (King e.a., 2006). In de voorliggende studie ligt de focus op stimulerende medicatie.

Werking en effectiviteit van psychostimulantia

Stimulerende middelen verhogen de afgifte van dopamine en noradrenaline in hersengebieden waar deze neurotransmitters actief zijn en remmen de heropname ervan in de cellen af (Buitelaar & Kooij, 2000; Durston, 2003; Durston & Konrad, 2007; King e.a., 2006).

Methylfenidaat (MPH) is effectiever dan een placebo in het verminderen van kernsymptomen van ADHD over tijdsp periodes van meer dan een jaar

en in een dagelijkse dosis tot 60 mg. (De klinische effecten van dexamfetamine (DEX) zijn gelijkaardig, maar deze studie richt zich enkel op MPH.) Er wordt een positieve respons gerapporteerd bij meer dan 70 procent van de kinderen (Buitelaar & Kooij, 2000).

MPH is beschikbaar in preparaten met een kortdurende (o.a. Ritalin®) en een langdurende werking (o.a. MPH modified release: Rilatine MR® en Concerta® XL of OROS MPH). Bij de middelen met een kortdurende werking (MPH-KW) duurt het effect van het middel enkele uren, waardoor er twee tot drie dosissen per dag aangewezen zijn. Er wordt gestart met een lage dosis, die wordt opgebouwd volgens de noden van de individuele patiënt (titratie). De startdosis wordt verhoogd tot er een goede respons is bereikt, tot er bijwerkingen verschijnen of tot de maximum dosis is bereikt (Buitelaar & Kooij, 2000; King e.a., 2006; Taylor e.a., 2004). Studies onderschrijven het klinisch effect van MPH, vooral met betrekking tot de medium dosis (15-30 mg per dag) (King e.a., 2006). Preparaten met een langdurende werking (MPH-LW) kunnen ook worden gebruikt van bij de start van de therapie. Deze zijn duurder, maar bieden veel voordelen wanneer het effect lang genoeg duurt om bijkomende dosissen op school overbodig te maken. Dit maakt de behandeling meer privacy, vermijdt stigma en verhoogt de therapietrouw (Greenhill, Findling &

Swanson, 2002; Pelham e.a., 2001; Taylor e.a., 2004; Wolraich e.a., 2001). Uit studies blijkt dat MPH met een kort- of langdurende werking niet superieur zijn ten aanzien van elkaar, maar wel ten opzichte van een placebo of medicatievrije conditie (Findling e.a., 2006; Greenhill e.a., 2001; Greenhill, Findling & Swanson, 2002; Pelham e.a., 2001; Stein e.a., 2003; Wilens e.a., 2003). Vergeleken met leerkrachten zijn ouders als informant sensitiever in het detecteren van veranderingen in de symptomen van ADHD ten gevolge van de medicatie (Stein e.a., 2003; Greenhill e.a., 2001). Antrop, Roeyers, Oosterlaan en Van Oost (2002) vonden bovendien dat ouders meer probleemgedrag rapporteerden dan leerkrachten en dit zowel bij kinderen die medicatie innamen als bij kinderen die medicatievrij waren.

Bijwerkingen van psychostimulantia

Vaak blijkt dat kinderen heel verschillend reageren op medicatie. Bijwerkingen treden bij iets meer dan de helft van de kinderen op in het begin van de behandeling (Prins e.a., 1999). Wanneer de medicatie is uitgewerkt, kan dit bij een aantal kinderen zelfs leiden tot een 'rebound-effect', een verheviging van de ADHD-verschijnselen, gekenmerkt door stemmingssymptomen en geïrriteerd zijn (Stein e.a., 2003). Barkley, McMurray, Edelbrock en Robbins (1990) concludeerden dat een eenvoudige observatielijst van bij-

werkingen als de *Stimulant drug Side Effects Rating Scale* (SERS; Barkley, 1990) samen met een aantal ouderen leerkrachtvragenlijsten voor ADHD-symptomen de mogelijkheid verhoogt om zowel gewenste als ongewenste gedragsveranderingen te detecteren ten gevolge van stimulantia. Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit de studies in het eerder besproken deel over effectiviteit.

De vier meest gerepliceerde bijwerkingen, met kleine variaties naargelang dosis en soort medicatie, zijn: een toename van inslaapproblemen of insomnia (10 - 20 %; Buitelaar & Kooij, 2000), verminderde eetlust (10 - 40 %; Buitelaar & Kooij, 2000), misselijkheid/maagpijn (20 %; Buitelaar & Kooij, 2000) en hoofdpijn (15 %; Buitelaar & Kooij, 2000) ten opzichte van behandeling met pla-

Tabel 1. Bijwerkingen van methylfenidaat (MPH)

Studie	Medicatie	Bijwerkingen
Barkley e.a., 1990	MPH-KW (0.3-0.5 mg/kg, 2x/dag)	O: insomnia, verminderde eetlust, hoofdpijn, maagpijn; bij minder dan de helft van de deelnemers, matig qua ernst
Findling e.a., 2006	MPH-LW (20, 40, 60 mg, 1x/dag) MPH-KW (10, 20, 30 mg, 2x/dag)	Hoofdpijn, L: verminderde eetlust, maagpijn; O: verminderde eetlust, slaapproblemen
Greenhill e.a., 2002	MPH-LW (1x/dag)	Anorexia
Greenhill e.a., 2001	MPH-KW Individuele titratie (lage, medium, hoge dosis, 3x/dag)	Dosisgerelateerde stijgingen: O: verminderde eetlust, lusteloosheid, maagpijn, neiging tot wenen, slaapproblemen; L: verminderde eetlust
Pelham e.a., 2001	MPH-KW (3x/dag) en MPH-LW (1x/dag)	Weinig, niet ernstig en gelijkaardig voor beide medicatiecondities; hoofdpijn, maagpijn, motor tics, verminderde eetlust
Stein e.a., 2003	MPH-LW (1x/dag)	Mild gedurende placebo en alle niveaus van dosis, O: insomnia en verminderde eetlust meer bij hogere dosissen; jongere en lichtere kinderen meer slaapproblemen en verminderde eetlust bij hogere dosissen en meer tics bij de hoogste dosis
Wilens e.a., 2003	MPH-LW (1x/dag)	Mild: hoofdpijn, insomnia, verminderde eetlust, maagpijn

Noot: MPH-LW: Methylfenidaat met een langdurende werking; MPH-KW: Methylfenidaat met een kortdurende werking; O: Ouder-informant, L: Leerkracht-informant

cebo (Ahmann e.a., 1993; Barkley e.a., 1990; Buitelaar & Kooij, 2000; King e.a., 2006). Deze bijwerkingen treden echter vooral op in het begin van de behandeling en reageren meestal op een aanpassing van het doseringsschema (Buitelaar & Kooij, 2000). Groeiveranderingen bij langdurige therapie met stimulantia bleken niet klinisch significant over drie jaar, ondanks significant gewichtsverlies in de eerste maanden van de behandeling (Zachor, Roberts, Hodgens, Isaacs & Merrick, 2006).

De bijwerkingen (aantal en ernst) variëren naargelang de informanten (zie Tabel 1). Ouders rapporteren meer bijwerkingen dan leerkrachten. Ouders leveren extra informatie, aangezien ze ook gedurende de weekends evalueren (Greenhill e.a., 2001). Leerkrachten krijgen tijdens het actieve tijdsverloop van de medicatie vooral de positieve respons te zien. Zij zien de voordelen op het gedrag van het kind en rapporteren minder bijwerkingen tijdens de medicatieconditie, terwijl ouders vooral de bijwerkingen rapporteren die ze opmerken tijdens de uitwerking van de medicatie na school. Globaal genomen geeft onderzoek evenwel aan dat stimulerende medicatie in dosissen voor therapeutisch gebruik over het algemeen resulteert in milde bijwerkingen (Barkley e.a., 1990; Buitelaar & Kooij, 2000; Pelham e.a., 2001; Stein e.a., 2003; Wilens e.a., 2003).

Subjectieve beleving en perceptie

De attitudes van kinderen tegenover medicatie zijn een belangrijke factor wat betreft het resultaat van de behandeling. Uit de resultaten van hun studie concludeerden Efron, Jarman en Barker (1998) dat bijwerkingen de belangrijkste determinant zijn van negatieve kindpercepties over de effecten van medicatie. Informatie van kinderen over hun perceptie rond effecten van medicatie is soms onbetrouwbaar, maar zich enkel baseren op de beoordeling van de ouders kan een onvolledig of misleidend beeld geven van de effecten op het kind (Efron e.a., 1998). Onderzoek naar de beleving van effecten van medicatie ontbreekt, hoewel er een duidelijke noodzaak toe is, aangezien het een grote invloed heeft op het succes van de behandeling.

■ Onderzoek

Doelstellingen en onderzoeksvragen

Methylfenidaat is de meest dominante en efficiënte behandelingsmethode van ADHD. Er bestaan al heel wat kortetermijnstudies die zich richten op bijwerkingen van stimulerende medicatie. Verscheidene studies maakten daarbij gebruik van zowel ouder- als leerkrachtrapportering, maar weinig studies belichtten hun beleving van

de effecten van de medicamenteuze behandeling met psychostimulantia. In deze studie staan twee doelstellingen centraal. Ten eerste willen we de effecten van stimulerende medicatie onderzoeken op basis van vergelijkingen van gedragsbeoordelingen in een medicatieconditie en een medicatievrije conditie. Ten tweede beogen we ook de subjectieve ouderbeleving van de effectiviteit van deze medicatie te beschrijven en in verband te brengen met de eerder genoemde objectieve(re) gedragsbeoordelingen. Ten derde willen we ook een zicht krijgen op bijwerkingen die ouders en leerkracht opmerken in condities mét en zonder medicatie-inname.

Deelnemers

Voor deze studie werden Nederlandstalige kinderen en adolescenten tussen zes en zestien jaar gerekruteerd uit het lager en secundair onderwijs op voorwaarde dat (1) het kind psychostimulantia innam (Rilatine® of Concerta®) ter verbetering van ADHD-symptomen, (2) deze kinderen medicatie-inname reeds afwisselden met medicatievrije periodes (de zogenaamde 'drug holidays') en (3) het kind geen autismespectrumstoornis (ASS) of een neurologisch probleem vertoonde. Deze kinderen namen eerder deel aan onderzoek rond ADHD in de Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen van de Universiteit Gent en werden voor deze studie opnieuw gecontacteerd.

Het totaal aantal deelnemers bedroeg 25, waaronder 21 jongens en vier meisjes met een gemiddelde leeftijd van 140.8 maanden (bereik 87 maanden - 200 maanden, $SD=36.8$). Alle kinderen voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD en namen MPH, waarvan 52 procent ($n=13$) met een kortdurende werking en 48 procent ($n=12$) met een langdurende werking (Rilatine MR® of Concerta®). Van deze laatste groep hadden tien kinderen eerder een preparaat met kortdurende werking geprobeerd.

Methode en resultaten

Het onderzoek bestaat uit twee fasen, namelijk screening en medicatie-onderzoek.

In fase 1 werden deelnemers bij hun eerdere deelname aan een studie gescreend via een multimethodische (diagnostisch interview, vragenlijsten) multi-informant (ouders en leerkrachten) assessment op basis van DSM-IV-criteria voor ADHD. Verder werd socio-demografische informatie bevestigd en werd een verkorte versie van de WISC-III (Wechsler, 1991; Grégoire, 2000) van het kind afgenomen.

Fase 2 omvat het medicatie-onderzoek. Voor deze studie werd aan de ouders gevraagd hun kind acht dagen op te volgen: vier opeenvolgende dagen met en vier opeenvolgende dagen zonder medicatie. Op het einde van de vierde dag vulden ouders en leer-

kracht telkens enkele vragenlijsten in op basis van het gedrag dat ze de afgelopen vier dagen hadden waargenomen. We maakten gebruik van een single-blind crossover design waarbij de onderzoekers, ouders en kinderen wel en de leerkrachten niet wisten of er medicatie werd ingenomen.

Ten eerste vulden ouders en leerkracht de *Vragenlijst voor Gedragsproblemen bij Kinderen* (VvGK; Oosterlaan, Scheres, Antrop, Roeyers & Sergeant, 2000; Pelham, Gnagy, Greenslade & Milich, 1992) in. Hieruit zijn enkel de criteria voor ADHD gelicht. Via deze vragenlijst worden de symptomen van het kind in kaart gebracht.

Ten tweede werd aan de ouders en de leerkracht gevraagd om de Nederlandse vertaling van de *Side Effects Rating Scale* (SERS; Barkley, 1990) in te vullen. De SERS bestaat uit 17 items en meet de frequentie en de ernst van algemene bijwerkingen van stimulerende medicatie (bv. geïrriteerd zijn, moeilijkheden hebben om de slaap te vatten, hoofdpijn, dagdromen, kleine eetlust, geen interesse hebben in anderen, maagproblemen, enz.). Elk item wordt gescoord op een tienpuntschaal, gaande van 0 (*helemaal niet*) tot 9 (*zeer uitgesproken*). Volgens Barkley e.a. (1990) zijn ouderbeoordelingen van zeven of hoger een indicatie van een ernstige bijwerking. Sommige ouders vonden het moeilijk de leerkracht te betrekken in het onderzoek. Vaak werden vragenlijsten

onvolledig ingevuld, waardoor veel data van leerkrachten ontbreken.

Ten derde werd in het kader van deze studie een 'Belevingslijst' samengesteld waarin de ouders gevraagd wordt in welke mate de huidige medicamenteuze behandeling een positief effect heeft op de symptomen van ADHD bij het kind. Deze lijst bestaat uit 18 items betreffende de DSM-IV-symptomen onder de dimensies aandachts tekort, hyperactiviteit en impulsiviteit. De scores lopen van 'helemaal geen effect' van de medicatie over 'een licht positief effect' tot 'een sterk positief effect'.

■ Resultaten en discussie

Effectiviteit van de medicatie en beleving

Eerst en vooral onderzochten we de objectieve beoordeling van de effecten van de behandeling met methylfenidaat op de symptomen van ADHD. Conform eerdere onderzoeksbevindingen rapporteerden zowel de ouders als de leerkracht op de ADHD-clusters inattentiviteit en hyperactiviteit/impulsiviteit meer symptomen in de conditie zonder dan in de conditie met medicatie (zie Tabel 2).

Bovendien rapporteerden de ouders in de conditie zonder medicatie significant meer symptomen van inattentiviteit dan de leerkracht [$F(1,12)=7.14$,

$p < .05$] en was er een trendeffect dat ouders ook meer symptomen van hyperactiviteit rapporteren [$F(1,12)=3.12$, $p < .10$]. In de conditie met medicatie werd een trend gevonden dat ouders meer symptomen rapporteren dan de leerkracht op de dimensie inattentiviteit [$F(1,12)=4.28$, $p < .10$]. Op de dimensie hyperactiviteit/impulsiviteit was het verschil tussen ouders en leerkracht niet significant in de medicatieconditie.

Deze resultaten stroken grotendeels met de bevindingen van Antrop e.a. (2002): ouders beoordelen hun kind hoger dan de leerkracht op beide dimensies van ADHD op de VvGK. Ook in normale populaties worden hogere ouderbeoordelingen gevonden in vergelijking met leerkrachtbeoordelingen (Oosterlaan e.a., 2000). Leerkrachten voegen bijgevolg weinig toe aan het oordeel van de ouders, wat niet betekent dat informatie van de

leerkracht invalide of onbetrouwbaar is. Ouders en leerkrachten kunnen namelijk verschillen in hun perceptie van probleemgedrag (Antrop e.a., 2002). Verder kunnen de resultaten worden verklaard in termen van de situatiespecificiteit van het gedrag van het kind (Antrop e.a., 2002). ADHD-symptomen fluctueren namelijk tussen verschillende situaties, waardoor de leerkracht bijvoorbeeld minder probleemgedrag ziet tijdens een gestructureerde activiteit op school. Ouders zien hun kind ook evolueren door de jaren heen en kunnen hun kind observeren in verschillende en meer gevarieerde situaties dan de leerkracht, waardoor kan worden aangenomen dat ouders meer symptomen zullen waarnemen. Leerkrachten hebben vaak een gebrek aan tijd om specifieke gedragingen van kinderen op te merken. Aan de andere kant hebben leerkrachten ook kansen om het gedrag van kinderen te

Tabel 2: Gemiddeldes (*M*) en standaarddeviaties (*SD*) bij ouders en leerkracht voor de medicatievrije en de medicatieconditie

Informant	<i>n</i>	Medicatievrije conditie	Medicatieconditie	<i>F</i>
		<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Inattentiviteit				
Leerkracht	13	12.46 (5.61)	7.77 (5.49)	16.94**
Ouders	22	18.82 (4.56)	12.05 (4.64)	65.84***
Hyperactiviteit / Impulsiviteit				
Leerkracht	13	11.46 (6.69)	6.08 (5.85)	19.57**
Ouders	22	16.77 (6.18)	9.36 (5.05)	38.94***

* $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$.

observeren, maar kan er sprake zijn van een bias door karakteristieken van de kinderen zelf (Stevens, Quittner & Abikoff, 1998). Gezien de kleine steekproef in deze studie is het mogelijk dat werkelijke effecten niet worden onderkend.

Verder werd ook de subjectieve beleving van het effect van de medicamenteuze behandeling op de symptomen van het kind nagegaan. Zowel op de dimensie inattentiviteit als op de dimensie hyperactiviteit/impulsiviteit beoordeelden de ouders het effect van de medicatie in meer dan de helft van de gevallen als licht positief (respectievelijk 59.32 % en 58.6 %). Minder dan een derde van de ouders beleefde een sterk positief effect van de medicatie (32.57 % en 28.84 %) en ongeveer een tiende van de ouders oordeelde dat de medicatie helemaal geen effect opleverde (8.1 % en 12.54 %). Deze bevindingen stemmen overeen met de in de literatuur vermelde positieve respons bij meer dan 70 procent van de kinderen (Buitelaar & Kooij, 2000) gebaseerd op objectieve beoordelingen. Dit is een aanwijzing dat ouders de verbetering van de symptomen door de medicatie ook effectief beleven als een positief effect.

Daarnaast onderzochten we de samenhang van enerzijds de objectieve beoordeling van effecten van de medicatie (de winstbeoordeling) en anderzijds de subjectieve beleving van deze effecten van de medica-

tie (de winstbeleving). In tegenstelling tot de verwachting werden voor de VvGK-subschalen aandachtsproblemen en hyperactiviteit/impulsiviteit geen significante correlaties teruggevonden tussen de winstbeoordeling en de winstbeleving. Op itemniveau was er slechts één significante correlatie, namelijk tussen hyperactiviteit/impulsiviteit en 'vaak in de weer zijn of doordraven' ($n=21$, $r=-.53$, $p<.05$). Ouders beoordeelden het effect van de medicatie op dit symptoom (belevingslijst) positiever dan de winst in de objectieve(re) beoordeling tussen medicatieconditie versus de medicatievrije conditie in feite was.

Bijwerkingen

De leerkracht ($n=13$) blijkt significant meer bijwerkingen [$F(1,12)=9.29$, $p=.01$] te rapporteren in de medicatievrije conditie [$M=26.69$, $SD=19.08$] dan in de medicatieconditie [$M=17.85$, $SD=14.61$]. Dit in tegenstelling tot de ouders ($n=22$), bij wie de vergelijking tussen beide medicatiecondities (respectievelijk $M=36.32$, $SD=15.18$ en $M=43.41$, $SD=16.02$) niet significant is [$F(1,21)=.28$, $p>.601$]. Deze bevindingen sluiten aan bij de eerder vermelde resultaten van Greenhill e.a. (2001) dat kinderen met ADHD, volgens beoordelingen door de leerkracht, ook tijdens de placeboconditie gedragingen stelden die eerder als bijwerkingen van de medicatie werden gezien. Volgens Efron, Jarman en

Barker (1997) zouden dit geen bijwerkingen zijn, maar eerder kenmerken van kinderen met ADHD die verbeteren met behulp van stimulerende medicatie.

Uit deze resultaten blijkt dat sommige bijwerkingen meer gerapporteerd worden in de medicatieconditie, terwijl

andere bijwerkingen meer gerapporteerd worden in de medicatievrije conditie (zie Tabel 3 en 4).

Uit Tabel 3 blijkt dat vier items uit de SERS bij de ouders een significant verschil vertonen tussen beide medicatiecondities. Eén bijwerking werd door de ouders significant meer gerap-

Tabel 3: Gemiddelde ernst (M), standaarddeviaties (SD) en F-waarden (met vrijheidsgraden) van de bijwerkingen van methylfenidaat (items op de SERS) in de medicatieconditie en de medicatievrije conditie zoals gerapporteerd door de ouders

Items	Medicatieconditie	Medicatievrije conditie	F
	M (SD)	M (SD)	
Moelijkheden de slaap te vatten	4.22 (3.80)	3.32 (3.29)	3.20
Kleine eetlust	3.83 (3.42)	1.41 (1.99)	9.24**
Geïrriteerd	1.82 (2.72)	5.55 (2.74)	9.11**
Overgevoelig (snel huilen)	3.22 (3.04)	3.77 (3.22)	1.15
Angstig	2.09 (2.71)	2.09 (2.56)	.099
Droef/ongelukkig	2.09 (2.63)	2.23 (2.64)	.67
Hoofdpijn	1.70 (2.70)	.73 (1.93)	3.57
Maagproblemen	1.17 (2.17)	.41 (.85)	3.52
Nachtmerries	.96 (1.87)	.64 (1.36)	.28
Dagdromen	2.65 (3.04)	4.27 (3.30)	10.59**
Weinig praten met anderen	1.83 (2.19)	1.18 (1.97)	.69
Geen interesse in anderen	1.04 (2.149)	.95 (1.21)	.056
Slaperigheid	1.48 (2.15)	1.36 (2.19)	.13
Vingernagels bijten	2.22 (3.46)	2.27 (3.70)	2.10
Ongewoon gelukkig	.43 (.90)	.86 (1.89)	1.79
Duizeligheid	.35 (1.19)	.23 (1.07)	/
Tics of zenuwachtige bewegingen	2.65 (3.08)	5.05 (3.50)	5.74*

* $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$.

porteed in de medicatieconditie dan in de medicatievrije conditie, namelijk 'een kleine eetlust', wat overeenkomt met vorig onderzoek (Efron e.a., 1997). Verder gaven ouders in de medicatieconditie meer moeilijkheden aan om in te slapen, meer hoofdpijn en meer maagproblemen. De andere significante bijwerkingen komen meer voor in de medicatievrije conditie dan in de medicatieconditie. Dit kan ook een artefact zijn van de gebruikte vragenlijst. Een aantal items op de SERS kan verkeerdelijk worden beschouwd

als kenmerken van het gedrag van de kinderen met ADHD, wat de veronderstelling van Efron e.a. (1997) ondersteunt. 'Geïrriteerd zijn', 'dagdromen' en 'tics of zenuwachtige bewegingen' werden door de ouders significant meer geobserveerd wanneer het kind geen medicatie nam dan wanneer het wel medicatie innam. 'Geïrriteerd zijn' en 'zenuwachtige bewegingen' zijn bijwerkingen die door de ouders eventueel kunnen worden gezien als horende bij het hyperactieve gedrag van het kind, terwijl 'dagdromen' kan

Tabel 4: Gemiddelde ernst (*M*), standaarddeviaties (*SD*) en *F*-waarden (met vrijheidsgraden) van de bijwerkingen van methylfenidaat (items op de SERS) in de medicatieconditie en de medicatievrije conditie zoals gerapporteerd door de leerkrachten

Items	Medicatieconditie	Medicatievrije conditie	<i>F</i>
	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Moeilijkheden de slaap te vatten	.53 (2.18)	.00 (.00)	/
Kleine eetlust	1.12 (2.57)	.07 (.27)	1.00
Geïrriteerd	1.82 (2.72)	2.79 (2.91)	3.23
Overgevoelig (snel huilen)	1.53 (2.18)	2.21 (2.75)	2.38
Angstig	1.29 (1.76)	1.00 (1.75)	.65
Droef/ongelukkig	1.12 (1.61)	1.71 (2.09)	1.10
Hoofdpijn	.71 (1.53)	.29 (.83)	.00
Maagproblemen	.24 (.56)	.29 (.83)	1.00
Nachtmerries	.12 (.49)	.00 (.00)	/
Dagdromen	2.65 (3.04)	3.29 (2.89)	3.70
Weinig praten met anderen	2.29 (3.20)	1.93 (3.27)	.21
Geen interesse in anderen	1.65 (2.26)	2.57 (3.38)	3.13
Slaperigheid	1.53 (2.50)	.93 (1.82)	1.71
Vingernagels bijten	.88 (1.87)	1.47 (2.48)	5.99*
Ongewoon gelukkig	.76 (1.89)	1.27 (2.55)	2.19
Duizeligheid	.24 (.56)	.13 (.35)	1.00
Tics of zenuwachtige bewegingen	2.65 (3.08)	5.07 (3.85)	12.89**

worden beschouwd als een eigenschap van het onaanachtige gedrag van het kind. Bij de leerkracht werden 'tics of zenuwachtige bewegingen' en 'vingernagels bijten' significant meer gerapporteerd in de medicatievrije conditie dan in de medicatieconditie (Tabel 4).

Tot slot stemt ook de ernst van de bijwerkingen in deze studie overeen met wat vorig onderzoek al aantoonde (Barkley e.a., 1990; Buitelaar & Kooij, 2000; Findling e.a., 2006; Pelham e.a., 2001; Stein e.a., 2003; Wilens e.a., 2003). Alle bijwerkingen waren gemiddeld licht tot mild qua ernst. Er moet echter rekening worden gehouden met de individuele ernst en de context van elk kind.

■ Implicaties voor de hulpverlening

Enkele inzichten die voortvloeien uit deze studie zijn van klinisch belang.

De studie repliceerde de onderzoeksbevindingen dat medicatie minstens één significante bijwerking heeft (kleine/verminderde eetlust). Bij het voorschrijven van stimulantia is het belangrijk zorgvuldig op te volgen of er bijwerkingen optreden. Dit gebeurt bij voorkeur aan de hand van een vragenlijst, waardoor men veranderingen in ernst kan nagaan.

De bevinding dat verschillende 'bij-

werkingen' meer worden gerapporteerd wanneer het kind geen medicatie neemt dan wanneer het wel medicatie neemt, biedt ondersteuning voor de opvatting dat deze gedragskenmerken zijn van de stoornis op zich en verbeteren met stimulerende medicatie. Deze bevindingen ondersteunen het belang om voorzichtig om te springen met het toeschrijven van een symptoom aan de medicatie die het kind neemt. Een tweede conclusie die hieruit volgt is dat veel aandacht moet worden besteed aan titratie van de medicatie. Titreren is belangrijk om een optimale reactie te verkrijgen op de medicatie of normalisatie via het systematisch opvolgen van de ADHD-symptomen en het aanpassen van de medicatie in tijd en dosis (Greenhill e.a., 2001, 2002; Stein e.a., 2003). Individueel moet worden bekeken wat het meest geschikt is voor een kind, aangezien de ernst van de stoornis, de geassocieerde klachten en de reactie op de medicatie sterk individueel bepaald zijn.

Ouders blijken de belangrijkste bron van informatie te zijn. De leerkracht kan de info van de ouders aanvullen, waardoor een uitgebreid profiel van symptomen, problemen en beperkingen in kaart wordt gebracht.

■ Conclusie

Deze studie verschilt van vorige studies in die zin dat het kind zelf, de ouders

en de onderzoekers de identiteit van de behandelingsconditie kenden, terwijl de leerkracht hierover geen informatie had. We onderzochten een klinische groep kinderen. Hierbij kan de vraag worden gesteld naar de representativiteit van de populatie. Ondanks de kleine steekproef en de methodologische beperkingen, kon deze studie de onderzoeksbevindingen uit de literatuur in grote mate repliceren. Als het aantal en de ernst van de bijwerkingen worden afgewogen tegen de klinische effecten van stimulantia, ondersteunt ook deze studie de gunstige kosten-batenverhouding (Buitelaar en Kooij, 2000) bij een groep kinderen met ADHD. Een geruststellende bevinding is dat ouders het effect van de medicatie voornamelijk als licht tot sterk positief ervaren. Voor toekomstig onderzoek is een mogelijke vraagstelling of beleving van de effecten van de medicatie bij de ouders (en het kind) een rol speelt bij de therapietrouw. Als een langetermijnbehandeling wordt overwogen, moet er absoluut ook rekening worden gehouden met de mening van het kind wat betreft de effectiviteit en bijwerkingen van de medicatie. Verder is diepgaand onderzoek naar de beleving van de effecten van medicatie bij leerkrachten wenselijk.

Referenties

- Ahmann, P.A., Waltonen, S.J., Olson, K.A., Theye, F.W., Van Erem, A.J., & LaPlant, R.J. (1993). Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. *Pediatrics*, 91, 1101-1106.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual for mental disorders, fourth edition (DSM-IV)*, Text Revision. Washington: American Psychiatric Press.
- Antrop, I., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Van Oost, P. (2002). Agreement between parent and teacher ratings of behavior disorders in children with clinically diagnosed ADHD. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 24, 67-73.
- Barkley, R.A. (1990). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R.A., McMurray, M.B., Edelbrock, C.S., & Robbins, K. (1990). Side effects of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder - A systemic placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86, 184-192.
- Buitelaar, J.K. (2002). Epidemiology of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: What have we learned over the last decade? In S. Sandberg (Red.), *Hyperactivity disorders* (pp. 30-63). Cambridge: University Press.
- Buitelaar, J.K., & Kooij, J.J.S. (2000). Aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis - ADHD. Achtergronden, diagnostiek en behandeling. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 1716-1723.
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9, 184-195.
- Durston, S., & Konrad, K. (2007). Integrating genetic, psychopharmacological and neuroimaging studies: A converging methods approach to understanding the neurobiology of ADHD. *Developmental Review*, 27, 374-395.
- Efron, D., Jarman, F.C., & Barker, M.J. (1997). Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics*, 100, 662-666.

- Efron, D., Jarman, F.C., & Barker, M.J. (1998). Child and parent perceptions of stimulant medication treatment in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 34, 288-292.
- Findling, R.L. (2008). Evolution of the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children: A review. *Clinical Therapeutics*, 30, 942-957.
- Findling, R.L., Quinn, D., Hatch, S.J., Cameron, S.J., DeCory, H.H., & McDowell, M. (2006). Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 15, 450-459.
- Greenhill, L.L., Findling, R.L., & Swanson, J.M. (2002). A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 109, 1-7.
- Greenhill, L.L., Swanson, J.M., Vitiello, B., Davies, M., Clevenger, W., Wu, M., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Bukstein, O.G., Conners, K., Elliott, G.R., Hechtman, L., Hinshaw, S.P., Hoza, B., Jensen, P.S., Kraemer, H.C., March, J.S., Newcorn, J.H., Severe, J.B., Wells, K., & Wigal, T. (2001). Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: The MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 180-187.
- Grégoire, J. (2000). Comparison of three short forms of the Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition (WISC-III). *European Review of Applied Psychology*, 50, 437-441.
- King, S., Griffin, S., Hodges, Z., Weatherly, H., Asseburg C., Richardson, G., Golder, S., Taylor, E., Drummond, M., & Riemsma, R. (2006). 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 Technology Assessment*, 10, 1-382.
- Oosterlaan, J., Scheres, A., Antrop, I., Roeyers, H., & Sergeant, J.A. (2000). *Handleiding bij de Vragenlijst voor Gedragsproblemen bij Kinderen (VvGK)*. Nederlandse bewerking van de Disruptive Behavior Disorders Rating Scale. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Pelham, W.E., & Fabiano, G.A. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 184-214.
- Pelham, W.E., Gnagy, E.M., Burrows-Maclean, L., Williams, A., Fabiano, G.A., Morrisey, S.M., Chronis, A.M., Forehand, G.L., Nguyen, C.A., Hoffman, M.T., Lock, T.M., Fielbelkorn, K., Coles, E.K., Panahon, C.J., Steiner, R.L., Meichenbaum, D.L., Onyango, A.N., & Morse, G.D. (2001). Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics*, 107, 1-15.
- Pelham, W.E., Gnagy, E.M., Greenslade, K.E., & Milich, R. (1992). Teacher ratings of DSM-III-R symptoms for the disruptive behaviour disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 210-218.
- Prins, P.J.M., ten Brink, E., Eenhoorn, A.E., & Lootens, H.M. (1999). ADHD: Een multimodale behandeling. In W. Vandereycken, P. Eelen, E. de Haan & P.J.M. Prins (Red.), *Praktijkreeks Gedragstherapie* (deel 10) (pp. 1-55). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Stein, M.A., Sarampote, C.S., Waldman, I.D., Robb, A.S., Conlon, C., Pearl, P.L., Black, D.O., Seymour, K.E., & Newcorn, J.H. (2003). A dose-response study of OROS Methylphenidate in Children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 112, 404-413.
- Stevens, J., Quittner, A.L., & Abikoff, H. (1998). Factors influencing elementary school teachers' ratings of ADHD and ODD behaviors. *Journal of Clinical Child Psychology*, 27, 406-414.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H., & Zuddas, A.

(2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder: First upgrade. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13, S1, 1-30.

Wechsler, D. (1991). *Wechsler Intelligence Scale for Children*. 3rd edition. San Antonio: The Psychological Corporation.

Wilens, T., Pelham, W., Stein, M., Conners, C.K., Abikoff, H., Atkins, M., August, G., Greenhill, L., McBurnett, K., Palumbo, D., Swanson, J., & Wolraich, M. (2003). ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: Interim 12-month results from a long-term open-label study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 424-433.

Wolraich, M.L., Greenhill, L.L., Pelham, W., Swanson, J., Wilens, T., Palumbo, D., Atkins, M., McBurnett, K., Bukstein, O., & August, G. (2001). Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108, 883-892.

Zachor, D.A., Roberts, A.W., Hodgens, J.B., Isaacs, J.S., & Merrick, J. (2006). Effects of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, 27, 162-174.