

# Is ADHD-medicatie na 2-3 jaar uitgewerkt?

## Over de verrassende, maar weinig bekende follow-up van het MTA-onderzoek

E. H. NIEWEG

De grote Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) is vooral bekend geworden doordat in de behandelphase intensieve medicamenteuze behandeling met methylfenidaat superieur bleek op een aantal uitkomstmaten aan andere vormen van behandeling. De tweede follow-up, 22 maanden na beëindiging van de behandelphase, liet een aantal verrassende en controversiële bevindingen zien. Zo was het voordeel te hebben deelgenomen aan de intensieve medicatieconditie verdwenen en ging voortgezette behandeling met stimulantia niet gepaard met betere, maar met iets slechtere uitkomsten. De balans van voor- en nadelen van langdurige behandeling met stimulantia bleek aanzienlijk minder gunstig te zijn dan was gedacht. Het zou dan ook voor de hand liggen dat de MTA-resultaten leiden tot heroverweging van een aantal bestaande opvattingen over behandeling met stimulantia.

In Nederland lijkt de aandacht voor de aanzienlijk ongunstiger uitkomsten van de tweede MTA-follow-up achter te blijven bij die voor de eerdere resultaten. De vraag is of dat komt doordat ze in strijd zijn met de gevestigde opvattingen over ADHD. Het doel van dit artikel is de belangrijkste bevindingen en klinische implicaties van de tweede follow-up meer bekendheid te geven. Tegelijk illustreert deze bespreking hoezeer verspreiding van wetenschappelijke kennis een sociaal proces is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 245-254]

**TREFWOORDEN** aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, ADHD, follow-up, methylfenidaat, Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA)

De tweede follow-up van de Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA) laat een aantal verrassende bevindingen zien. Zo bleek het relatieve voordeel van deelname aan de medicatiemodule van de MTA na 22 maanden verdwenen te zijn (Jensen e.a. 2007). In tegenstelling tot de eerste MTA-resultaten, die de superioriteit van intensieve behandeling met medicatie lieten zien, hebben de nieuwe resultaten in de Nederlandse psychiatrie maar weinig aandacht gekregen. En waar ze wel worden genoemd, is er een tendens de teleurstellende

bevindingen af te zwakken. Zijn ze misschien minder welkom, omdat ze gevestigde ideeën weerspreken?

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) wordt in Nederland met kracht neergezet als een levenslange neurobiologische aandoening, een (dopaminedeficiëntie)ziekte, vergelijkbaar met diabetes mellitus, die dus meestal langdurig met medicatie behandeld moet worden, en de Nederlandse psychiatrische ADHD-literatuur blinkt niet uit door kritische zin en diversiteit van opvattingen.

De MTA-resultaten zijn echter te belangrijk om buiten beschouwing te laten. Daarom zal ik in dit artikel, na een korte samenvatting van de MTA, de belangrijkste bevindingen en implicaties van de tweede follow-up bespreken. Tegelijk illustreert deze bespreking hoezeer de verspreiding van wetenschappelijke kennis een sociaal proces is.

#### DE MTA

De MTA is een groot, langdurig, methodologisch rigoreus opgezet onderzoek, dat door de Amerikaanse overheid wordt betaald, waarin men de werkzaamheid van verschillende behandelingen bij kinderen met ADHD heeft vergeleken in de onderzoeksfase zelf en deze volgt in de tijd. Het is het grootste onderzoek in de kinder- en jeugdpsychiatrie tot nu toe. De MTA heeft inmiddels tot meer dan 70 publicaties geleid (zie Swanson e.a. 2008b) en wordt vaak met termen als 'gezaghebbend' en 'richtinggevend' aangeduid.

In de 14 maanden durende onderzoeksfase werden bij 579 kinderen van 7-9 jaar met de classificatie ADHD gecombineerde type vier *at random* toegewezen behandelcondities vergeleken: intensieve (op het kind, de ouders en de school gerichte) gedragstherapie (GT); intensieve medicamenteuze behandeling met kortwerkend methylfenidaat, met maandelijks controles van 30 minuten, waarbij de behandelaar direct contact had met de leerkracht (Med); de combinatie van beide (Comb); en ten slotte gebruikelijke behandeling (*treatment as usual*: TAU). Het werd onethisch geacht te vergelijken met een controlegroep van langdurig niet-behandelde kinderen met ADHD.

Over deze gerandomiseerde klinische trials werden in 1999 twee artikelen gepubliceerd (MTA Cooperative Group 1999a, 1999b); in Nederland besproken door onder anderen J.K. Buitelaar (2000). De belangrijkste bevinding na 14 maanden was de superioriteit wat betreft afname van ADHD-symptomen van de twee intensief medicamenteus behandelde groepen (Med en Comb) ten opzichte van de twee andere groepen. Bovendien bleek op deze uitkomstmaat de intensieve

gedragstherapeutische behandeling weinig toe te voegen aan de resultaten van de medicatie (over de uitkomstmaten zie verder).

Na dit onderzoek gingen de deelnemers verder met behandeling naar keuze in hun eigen omgeving en werd de MTA een naturalistische, prospectieve follow-upstudie. Bij de eerste follow-up, na 24 maanden, waren de resultaten van Med en Comb nog steeds beter op dezelfde uitkomstmaat, maar het verschil was inmiddels klein geworden (MTA Cooperative Group 2004a, 2004b).

In 2007 verschenen vier artikelen over de tweede follow-up, 36 maanden na de start van het onderzoek (Jensen e.a. 2007; Molina e.a. 2007; Swanson e.a. 2007a, 2007b). De grote hoeveelheid complexe en verwarrende gegevens bracht een aantal van de onderzoekers ertoe een tweedelig overzicht van het gehele onderzoek te schrijven, een korte samenvatting (Swanson e.a. 2008a) en een gedetailleerd overzicht (Swanson e.a. 2008b).

#### DE TWEDE FOLLOW-UP

##### Verdwijnen voordeel medicatie

Aan de tweede follow-up deden 485 kinderen (84% van de oorspronkelijke groep) mee. In de primaire analyses werden de vier oorspronkelijke groepen geëvalueerd. Opvallende bevindingen waren dat alle vier de groepen na 3 jaar een duidelijke verbetering lieten zien, waarbij ongeveer de helft nog voldeed aan de criteria voor ADHD. Verder waren de verschillen tussen de kinderen die in het vergelijkende onderzoek de intensieve medicatiebehandeling hadden gekregen (Med en Comb) en de andere kinderen (GT en TAU) geheel verdwenen (Jensen e.a. 2007). GT en TAU hadden Med en Comb als het ware ingehaald. Het heeft dus bij kinderen van 10-13 jaar oud geen meerwaarde meer om deelgenomen te hebben aan de intensieve medicatiemodule van de MTA. Of voortzetting van de intensieve medicatiebehandeling na 14 maanden wel geleid zou hebben tot meerwaarde bij de 36-maandenmeting is niet onderzocht, dus niet bekend.

## Verklaringen?

Uiteraard hebben de onderzoekers gezocht naar verklaringen voor het verdwijnen van de superioriteit van Med en Comb. Deze uitkomst was voor de onderzoekers niet geheel onverwacht, omdat het verschil met gedragstherapie en gebruikelijke therapie bij de eerste follow-up al was gehalveerd (MTA Cooperative Group 2004a). Dit werd toen ten dele toegeschreven aan de overgang (met 14 maanden) van de intensieve MTA-behandeling naar *community care*, waarbij de medicatie in een aantal gevallen werd gestaakt en wel voortgezette medicamenteuze behandeling minder intensief werd.

Men veronderstelde dus dat het niet ging om een afname van het effect van medicatie op zich, maar om het niet continueren van een effectieve behandelvorm. Aanvankelijk was daarom de hypothese dat het geheel verdwijnen van het voordeel van de medicatiemodule bij de 36-maandenmeting zou samenhangen met verdere veranderingen in medicatiegebruik. Die hypothese wordt echter niet bevestigd, al kan deze mogelijkheid ook nog niet worden uitgesloten (Jensen e.a. 2007).

In het kader van de tweede follow-up werd niet alleen onderzoek gedaan naar de vier oorspronkelijke groepen (primaire analyses), maar ook naar effecten van het *actuele* medicatiegebruik met 36 maanden. Er werden nieuwe, naturalistische subgroepen samengesteld, bijvoorbeeld van kinderen die bij alle meetpunten wel en geen medicatie gebruikten (secundaire analyses). Opmerkelijk was dat de kinderen die na 36 maanden stimulantia gebruikten het iets slechter deden (hogere symptoomscores) dan de groep die geen medicatie gebruikte (Jensen e.a. 2007). Er werden geen naturalistische subgroepen gevormd op basis van in de follow-upfase gevolgde niet-medicamenteuze behandelingen.

In drie aanvullende artikelen presenteren de MTA-onderzoekers de secundaire analyses van de tweede follow-up (Molina e.a. 2007; Swanson e.a. 2007a, 2007b).

**Selectiebias geen verklaring** Het verdwijnen van de superioriteit van medicatie is nader onderzocht door Swanson e.a. (2007b). Jensen e.a. (2007) deden al exploratief onderzoek in twee kleine subgroepen naar een andere mogelijke verklaring, de zelfselectiehypothese. Deze houdt in dat kinderen met ernstiger problemen meer kans maakten om medicatie te krijgen, en zou een verklaring bieden voor het verband van medicatie met slechtere scores op de uitkomstmaten. Na grondig statistisch onderzoek konden Swanson e.a. (2007b) deze hypothese echter evenmin bevestigen als de eerdergenoemde hypothese.

**Drie subgroepen** Swanson e.a. (2007b) deden ook onderzoek naar nog een derde mogelijke verklaring voor het verdwijnen van het voordeel van medicatie, namelijk dat alleen bepaalde subgroepen baat hebben bij langdurig medicatiegebruik. Het bleek dat de negatieve indruk van het effect van medicatie tussen 24 en 36 maanden follow-up genuanceerd moest worden. Statistisch onderzoek van de gehele MTA-groep naar het verloop van de ernst van ADHD-symptomen in de tijd leverde namelijk drie subgroepen op met verschillende uitkomsttrajecten (Swanson e.a. 2007b).

Groep 1 (34% van de kinderen) liet in de eerste 14 maanden een geringe verbetering zien, gevolgd door een geleidelijke verdere afname van ADHD-symptomen. In groep 2 (52%) was er in de eerste 14 maanden een sterke verbetering, die daarna geconsolideerd werd. Groep 3 (14%) liet eveneens eerst een sterke verbetering zien, maar bij de follow-upmetingen was er een terugval naar de beginwaarden.

Wanneer men keek naar het medicatiegebruik in de drie subgroepen, bleek dat in groep 1 medicatie ook na de eerste 14 maanden tot een verdere verbetering leidde. In de groepen 2 en 3 gaf medicatie aanvankelijk een sterke afname van de symptomen, maar dit effect verdween later. De auteurs concluderen dat er een grote groep (66%) is die na drie jaar géén, en een kleinere groep (34%) die na drie jaar wel enige baat heeft bij medicatie. In de primaire analyse van Jensen e.a. (2007) overscha-

duwde het effect van de grote groep dat van de kleinere.

#### Delinquent gedrag en middelengebruik

In de vroege puberteit van de MTA-deelnemers werden twee nieuwe uitkomstmaten relevant, namelijk delinquent gedrag en middelengebruik (Molina e.a. 2007). Men zag na 36 maanden significant meer delinquent gedrag en middelengebruik (enig gebruik van tabak, alcohol of cannabis) bij de kinderen met ADHD dan bij een controlegroep (er was met ingang van de eerste follow-up een controlegroep ingesteld van kinderen zonder ADHD). Ook op deze uitkomstmaten waren er geen verschillen tussen de vier oorspronkelijke MTA-groepen. De kinderen die intensieve gedragstherapie hadden gekregen (GT en Comb), rapporteerden bij de eerste follow-up minder middelengebruik dan degenen met Med en TAU; bij de tweede follow-up was dit verschil niet langer significant. Of voortzetting van de intensieve gedragstherapie na 14 maanden wel geleid zou hebben tot behoud van dit voordeel bij de 36-maandenmeting is niet onderzocht.

Molina e.a. (2007) uitten hun teleurstelling dat de intensieve *state-of-the-art* behandelingen (Med, GT en Comb) van de MTA niet beter preventief werkten dan TAU. Het actuele medicatiegebruik ging bij de metingen na 24 en 36 maanden zelfs samen met ernstiger delinquentie. Voor middelengebruik maakte het actuele gebruik van medicatie geen verschil. De auteurs wijzen erop dat nog niet is uitgesloten dat er in latere leeftijdsfasen wel samenhang, in positieve of negatieve zin, gevonden wordt tussen middelengebruik en vroegere behandeling met stimulantia.

#### Groeivertragings

Bij aanvang van de MTA was er consensus dat eventuele groei vertraging bij stimulantia gebruik óf van tijdelijke aard zou zijn en gevolgd zou worden door inhaalgroei, óf met de aandoening zelf zou samenhangen en niet met de medicatie

(Swanson e.a. 2007a). Bij analyse achteraf bleek, tot verrassing van de onderzoekers, dat methylfenidaat de groei wel vertraagt (MTA Cooperative Group 2004b). Tussen 24 en 36 maanden follow-up was de groeiachterstand van de kinderen die medicatie gebruikten niet verder toegenomen, maar er was ook geen inhaalgroei (Swanson e.a. 2007a). De met stimulantia behandelde kinderen waren na 36 maanden gemiddeld 2 cm kleiner en 2,7 kg lichter. Al bleef de verwachte inhaalgroei uit, het kan nog niet worden uitgesloten dat die in een latere fase wel optreedt.

#### DISCUSSIE

Herhaaldelijk wijzen de MTA-onderzoekers op het controversiële karakter van hun bevindingen. Een aantal breed gedragen veronderstellingen over behandeling met stimulantia wordt weerproken: langetermijnvoordelen van consistente behandeling werden niet gedocumenteerd; selectiebias kon het verdwijnen van relatieve superioriteit van medicatie met de tijd niet verklaren; er was geen bewijs voor inhaalgroei en vroege behandeling met medicijnen beschermd niet tegen latere ongewenste uitkomsten: *'long-term benefits from consistent treatment were not documented; selection bias did not account for the loss of relative superiority of medication over time; there was no evidence for "catch-up" growth; and early treatment with medication did not protect against later adverse outcomes'* (Swanson e.a. 2008b, p. 33). De belangrijkste reden voor controverse is volgens de onderzoekers wellicht dat een vergelijking van de subgroepen die na 36 maanden wel en geen medicatie gebruiken in het nadeel van de eerste groep uitvalt (Swanson e.a. 2008b).

Aangezien er bij de meeste Nederlandse deskundigen weinig twijfel lijkt te zijn over de positieve effecten van methylfenidaat op de lange termijn, zou een aantal ook hier breed aanvaarde opvattingen over de behandeling van ADHD met stimulantia (zie bijvoorbeeld de Multidisciplinaire richtlijn ADHD 2005) op grond van de nieuwe MTA-uitkomsten ter discussie moeten worden gesteld.

Mogelijke consequenties zijn dat de plaats van stimulantia in de behandeling kleiner wordt, zodat de druk op ouders om te kiezen voor medicatie afneemt, en dat niet-medicamenteuze behandelvormen worden opgewaardeerd. Anders dan de eerste MTA-resultaten, die algemeen bekend zijn in de Nederlandse kinderpsychiatrie, is de tweede follow-up echter bij velen onbekend. Hierbij speelt mogelijk een rol dat, waar de resultaten uit 2007 wel worden genoemd, er een tendens lijkt te zijn de nieuwe bevindingen af te zwakken of aan te passen aan de vigerende opvattingen.

### Duurwerkzaamheid

De belangrijkste implicatie betreft wellicht de duur van de werkzaamheid van methylfenidaat. Volgens de Multidisciplinaire richtlijn ADHD 2005 is er onderbouwing voor werkzaamheid bij voortdurend gebruik van medicatie en adviseren veel richtlijnen om de behandeling langdurig (meerdere jaren) vol te houden.

De tweede MTA-follow-up zal mogelijk tot nieuwe inzichten op dit punt leiden. Zich basierend op de MTA stellen de vooraanstaande onderzoekers Swanson en Volkow (2009) dat de voordelen van stimulantia op de kortere termijn het gebruik voor een jaar of twee rechtvaardigen. Zij adviseren echter in het behandelvoorstel te bespreken dat de gunstige effecten waarschijnlijk na 2-3 jaar zullen verdwijnen. Het is dus zinvol de behandeling te individualiseren door periodiek de medicatie op proef te staken (Swanson e.a. 2007b, 2008b). Standaard aandringen op continueren lijkt niet langer verdedigbaar.

Inmiddels is – na inzending van de eerste versie van dit artikel – de 8-jaarsfollow-up van de MTA verschenen (Molina e.a. 2009). Daarin concluderen de onderzoekers eveneens dat voortgezette farmacotherapie, in elk geval zoals geboden in de gewone praktijk, na 2 jaar voor de meeste kinderen geen voordelen heeft.

Een interessante vraag is in hoeverre deze MTA-bevinding overeenkomt met de klinische ervaring. In elk geval sluit de aanbeveling van Swanson en

Volkow (2009) aan bij de klinische indruk van J.K. Buitelaar (2007) dat een aanzienlijk deel van de kinderen en jongeren na 2-3 jaar stopt met de medicatie. Wordt bij een ander deel de behandeling met methylfenidaat ten onrechte voortgezet? Ondenkbaar is dat niet – veel mensen gaan langdurig door met een antidepressivum, ook al reageren ze onvoldoende (Nolen 2008).

### Preventie verslaving

Een andere opvatting die men op grond van de tweede MTA-follow-up ter discussie kan stellen, is dat vroegtijdige, langdurige behandeling van ADHD met stimulantia de kans op latere complicaties zoals middelenmisbruik en delinquentie verkleint. Veel ouders vragen zich af of medicatie die onder de Opiumwet valt het verslavingsrisico vergroot.

De laatste jaren stonden veel experts – zich vooral basierend op Wilens e.a. (2003) – op het standpunt dat het omgekeerde het geval is. Zo schrijven Vanderschuren e.a. (2009) dat behandeling van ADHD met stimulantia de kans op het ontstaan van verslaving aanzienlijk vermindert. Levenslange behandeling van ADHD wordt ook belangrijk geacht voor de preventie van delinquentie (N. Buitelaar 2009). Vanuit dit standpunt zijn de besproken resultaten van de MTA (Molina e.a. 2007) inderdaad controversieel.

Uiteraard kunnen ook de MTA-onderzoekers hierover niet het laatste woord spreken. Hoe zwaar dient dit onderzoek te wegen? De MTA is echter niet alleen op zich belangrijk, maar wordt bovendien ondersteund door ander onderzoek, dat eveneens geen preventief, maar soms zelfs een predisponerend effect op later middelenmisbruik laat zien (zie hierover Kollins 2008; Molina e.a. 2007; Swanson & Volkow 2009; Volkow & Swanson 2008).

Het standpunt dat medicatie een beschermend effect heeft, wordt recent dan ook door lang niet alle deskundigen gedeeld. Zo concluderen de meeste sprekers op een recent symposium van de American Academy of Child and Adolescent Psychiatry dat vroege behandeling met stimulantia

een positieve noch een negatieve invloed heeft op het risico van middelenmisbruik (zie de samenvattingen in Novins & DeYoung 2008).

In voorlichting zou men volgens mij daarom moeten stellen dat de gegevens vooralsnog tegenstrijdig zijn, maar dat er belangrijke aanwijzingen zijn dat vroegtijdige behandeling van ADHD met stimulantia geen invloed heeft op later middelengebruik. Een eenduidig standpunt dat stimulantia preventief werken (bijvoorbeeld Danckaerts 2006; Van de Loo-Neus 2006; Vanderschuren 2009) lijkt niet langer houdbaar, waarmee een ander argument voor langdurig medicatiegebruik op losse schroeven staat. Een implicatie van het verhoogde risico op delinquent gedrag en middelengebruik bij de MTA-deelnemers is uiteraard dat ouders en behandelaren bij kinderen met ADHD op de overgang naar de puberteit alert dienen te zijn op het ontstaan van deze problemen.

#### *Implicaties groeivertraging*

Vertraagt methylfenidaat de groei? De MTA-onderzoekers vermelden, naast recent onderzoek dat, evenals de MTA, groeivertraging door stimulantia laat zien, ook onderzoek waarin dat niet het geval is (Swanson e.a. 2007a). Hoe zwaar moet de MTA wegen? Volgens de onderzoekers zelf zou de in de MTA gevonden groeivertraging kunnen leiden tot de aanbeveling *drug holidays* in te stellen of lager te doseren (MTA Cooperative Group 2004b). Intermittierend medicatiegebruik blijkt in de MTA minder groeivertraging te geven (MTA Cooperative Group 2004b; Swanson e.a. 2007a). Ook op deze punten zou het gaan om een heroverweging van bestaande opvattingen. De afgelopen jaren werd intermittierend gebruik als achterhaald beschouwd (Van de Loo-Neus 2006) en werd wel geadviseerd hoog te doseren (J.K. Buitelaar 2004).

#### *Weergave MTA in Nederland*

Wanneer in Nederland verwezen wordt naar de tweede follow-up van de MTA, doet de gepresenteerde weergave vaak geen recht aan de eigen-

lijke resultaten. Een voorbeeld: N. Buitelaar e.a. (2008) pleiten voor continueren van de medicatie in de adolescentie, omdat – zo stellen zij – slechts bij een klein percentage van de pubers de ADHD-symptomen in ernst afnemen en een effectieve vermindering van ADHD-symptomen uitsluitend met medicatie kan worden bereikt. De auteurs verwijzen (in hun overigens niet door referenten beoordeelde publicatie) naar de tweede follow-up van de MTA (Jensen e.a. 2007), maar niet om hun standpunt te relativiseren. Volgens N. Buitelaar e.a. blijkt uit de tweede follow-up dat het monitoren en het aanpassen van de dosis noodzakelijk zijn om op langere termijn het goede effect van medicatie te behouden. Deze conclusie trekken Jensen e.a. echter niet, en die kunnen ze ook niet trekken, omdat dit niet is onderzocht; de intensieve medicatiemodule is immers na 14 maanden gestopt. Jensen e.a. wijzen dan ook slechts op de mogelijkheid dat voortzetting van de intensieve MTA-medicatiebehandeling geleid zou hebben tot behoud van de voordelen van medicatie bij follow-up (zie hierover ook Molina e.a. 2009). Afgezien daarvan lijkt het praktisch niet haalbaar om alle kinderen met methylfenidaat zo intensief als in de MTA-medicatiemodule te controleren (J.K. Buitelaar 2000).

#### *Prognose*

Bovenstaande is illustratief voor het beeld dat de laatste jaren standaard gegeven wordt van ADHD: ‘ADHD is een levenslange aandoening, medicatie zal meestal langdurig nodig zijn’. Zo pessimistisch als men vaak is over het natuurlijke beloop van ADHD, zo optimistisch is men over de blijvende werkzaamheid van medicatie. Het frequent stoppen met ADHD-medicatie in de adolescentie wordt dan ook negatief geïnterpreteerd: niet in termen van ‘het is voor velen blijkaar niet meer zo nodig’, maar in termen van weerstand tegen medicatie en een tekortschieten van de begeleiding (bijvoorbeeld N. Buitelaar e.a. 2008).

Het beeld dat uit de tweede follow-up van de MTA naar voren komt, is een stuk positiever en

volgens Jensen e.a. ook positiever dan in een aantal andere follow-uponderzoeken: 'we werden getroffen door de opmerkelijke mate van verbetering in alle vier de groepen' (2007, p. 998). En: 'veel patiënten kunnen uiteindelijk stoppen met de behandeling en blijven het goed doen' (2007, p. 1000).

Een belangrijke klinische implicatie van de tweede follow-up is volgens Jensen e.a. (2007) dan ook dat klinici hun patiënten hoop zouden moeten geven in plaats van hen te ontmoedigen. Ze voegen daar wel aan toe dat de analyses van middelengebruik en delinquentie (Molina e.a. 2007) zouden kunnen wijzen op minder optimistische conclusies voor een subgroep van de kinderen. Bovendien zullen veel kinderen bij de tweede MTA-follow-up (de meesten waren 11-13 jaar) nog niet geconfronteerd zijn met een aantal belangrijke problemen van de adolescentie. In de 8-jaarsfollow-up (Molina e.a. 2009) zette de afname van ADHD-symptomen zich overigens voort: nog 30% van de oorspronkelijke deelnemers voldeed aan de criteria voor ADHD, al functioneerde de ADHD-groep nog wel op een lager niveau dan de niet-ADHD-controlegroep.

### Concept ADHD

Het is interessant hierover verder te speculeren. Wat zegt de opmerkelijke afname van ADHD-symptomen in alle vier de condities, ook zonder medicamenteuze behandeling, over ADHD als chronische (dopamine)deficiëntieziekte, als 'diabetes van de psychiatrie'? Is dit toch een te eenvoudige voorstelling van zaken (Nieweg 2008)? Deze MTA-bevinding lijkt consistent met recent groot *neuro-imaging*onderzoek, dat laat zien dat de rijping van de hersenen van kinderen met ADHD een vertraagd, maar wel normaal traject volgt (Shaw e.a. 2007). In dit onderzoek bereikte de hersenschors bij de controlegroep de maximale dikte op de leeftijd van 7,5 jaar en bij de kinderen met ADHD met 10,5 jaar. Gaat het bij ADHD op de kinderleeftijd in veel gevallen toch om een vertraagde rijping van de hersenen die uiteindelijk normaliseert? Geen afwijking dus, maar een vertraging?

### Symptomen en beperkingen

In de MTA-follow-upartikelen ligt de nadruk op ADHD-symptoomscores. Het is echter de vraag of deze maat wel de belangrijkste is (Boer 2007). In de recente ADHD-literatuur wordt juist het belang van beperkingen in het sociale en schoolse functioneren benadrukt: *impairment*, ofwel het criterium klinische betekenis, dit is criterium D in DSM-IV. Beperking correleert maar zwak met de symptoomdimensie (Gathje e.a. 2008; Gordon e.a. 2006). De MTA-groep vermeldt dat weliswaar de symptoomreductie groter was in de methylfenidaatconditie dan bij GT, maar de scores voor tevredenheid van ouders en leerkrachten over de behandeling waren hoger in de groep met gedragstherapie. Bovendien was er voor de vier onderzoeksgroepen geen verschil in de beoordeling door de ouders van het effect van de behandeling op de problemen die de reden voor verwijzing waren (MTA Cooperative Group 2004b). Waarschijnlijk missen we met de uitkomstmaat 'symptoomverandering' belangrijke aspecten van de effecten van een behandeling, die tot uiting komen in verbetering van kwaliteit van leven, sociale aanpassing, vorderingen op school enzovoort.

### TOT SLOT: WAT WILLEN WIJ (NIET) WETEN?

De resultaten van de tweede MTA-follow-up suggereren dat de psychiatrie de afgelopen jaren een te rooskleurig beeld van behandeling met stimulantia heeft gehad. De stimulantia zouden daarmee geen uitzondering vormen: hetzelfde kan immers gezegd worden over de moderne antidepressiva (Nolen 2008) en de tweede generatie antipsychotica (Lewis & Lieberman 2008). Het is blijikbaar niet eenvoudig psychofarmaca, of onze therapeutische mogelijkheden in het algemeen, op hun waarde te schatten. Is onze bril sterker gekleurd dan we geneigd zijn te denken?

Wetenschappelijke kennis is, zoals de filosoof Rorty (1980) zei, geen neutrale, puur feitelijke 'spiegel van de natuur'. Talloze keuzes, op grond

van de vooronderstellingen, waarden, belangen en sociale verhoudingen van onderzoekers, beïnvloeden het uiteindelijke product van wetenschappelijk onderzoek (Nieweg 2008). Zo stelt Pelham (1999), zelf een van de hoofdonderzoekers van de MTA, dat de opzet van de gerandomiseerde klinische trial een gunstige uitkomst van de medicatieconditie (Med) in de hand werkte. Dit komt onder andere doordat de intensieve gedragstherapie meestal geruime tijd voor de 14-maandenmeting was uitgesloten, terwijl de farmacotherapie op dat moment juist zeer intensief was.

Wat er vervolgens met de resultaten van wetenschappelijk onderzoek gebeurt, is mogelijk in nog sterkere mate een sociaal proces. Bevestigen de bevindingen de opvattingen van *opinion leaders*, of druisen ze er tegenin? Komen ze belangengroeperingen, zoals de farmaceutische industrie en patiëntenverenigingen, goed uit of juist niet? Sluiten ze aan bij de tijdgeest? Kortom, wat gebeurt er, zoals Boer (2007) zich afvroeg, nadat de onderzoekers het veld hebben verlaten?

Als het gaat over de nieuwe MTA-bevindingen: niet veel. Dat is opmerkelijk – of misschien juist niet – omdat die bevindingen in strijd zijn met een aantal gevestigde opvattingen. De balans van voor- en nadelen van langdurige behandeling met stimulantia blijkt een stuk minder gunstig te zijn dan was gedacht. Het zal interessant zijn om te volgen wat het veld de komende tijd met de MTA-gegevens gaat doen.

#### LITERATUUR

- Boer, F. (2007). Nadat de onderzoekers het veld hebben verlaten. (Redactioneel). *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 525-527.
- Buitelaar, J.K. (2000). Medicatie en gedragstherapie bij kinderen met ADHD. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid*, 55, 565-571.
- Buitelaar, J.K. (2004). Wat is een voldoende-goede behandeling voor ADHD? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 27-29.
- Buitelaar, J.K. (2007). Aandachtstekort-/hyperactiviteitsstoornissen. In F. Verheij, F.C. Verhulst & R.F. Ferdinand (Red.), *Kinder- en jeugdpsychiatrie. Behandeling en begeleiding* (pp. 99-123). Assen: Van Gorcum.
- Buitelaar, N. (2009). ADHD en delictgedrag. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 51 (Suppl. 1), S32-S33.
- Buitelaar, N., Ferdinand, R., & Eisenberg, M. (2008). Wat te doen met ADHD-ers die massaal met hun medicatie stoppen. *De Waag News Flash*, augustus 2008. [www.dewaag-utrecht.nl/scripts/download.asp?ID=299](http://www.dewaag-utrecht.nl/scripts/download.asp?ID=299).
- Danckaerts, M. (2006). Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit. In Th. Doreleijers, F. Boer, J. Huisman e.a. (Red.), *Leerboek psychiatrie. Kinderen en adolescenten*. (pp. 277-286). Utrecht: De Tijdstroom.
- Gathje, R., Lewandowski, L.J., & Gordon, M. (2008). The role of impairment in the diagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11, 529-537.
- Gordon, M., Antshel, K., Faraone, S., e.a. (2006). Symptoms versus impairment: the case for respecting DSM-IV's criterion D. *Journal of Attention Disorders*, 9, 465-475.
- Jensen, P.S., Arnold, L.E., Swanson, J.M., e.a. (2007). 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 989-1002.
- Kollins, S.H. (2008). ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *Journal of Attention Disorders*, 12, 115-125.
- Lewis, S., & Lieberman, J. (2008). CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *British Journal of Psychiatry*, 192, 161-163.
- Loo-Neus, G.H.H. van de (2006). ADHD. *Bijblijven*, 22, 25-35.
- Molina, B.S.G., Flory, K., Hinshaw, S.P., e.a. (2007). Delinquent behaviour and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1028-1040.
- Molina, B.S.G., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., e.a. (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 484-500.
- MTA Cooperative Group (1999a). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073-1086.
- MTA Cooperative Group (1999b). Moderators and mediators of treatment response for children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1088-1096.
- MTA Cooperative Group (2004a). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Pediatrics*, 113, 754-761.



- MTA Cooperative Group (2004b). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113, 762-769.
- Nieweg, E.H. (2008). To be scientific or not to be? Over psychiatrie en wetenschap. In J.A. den Boer, G. Glas & A.W.M. Mooij (Red.), *Kernproblemen van de psychiatrie*. (pp. 83-134). Amsterdam: Boom.
- Nolen, W.A. (2008). Vijftig jaar farmacotherapie van stemmingsstoornissen: zijn de verwachtingen uitgekomen? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50 (Suppl. 2), 111-115.
- Novins, D.K., & DeYoung, A. (Red.) (2008). *The scientific proceedings of the 2008 annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Chicago, October 28–November 2, 2008. pp. 91-93.
- Pelham, W.E. (1999). The NIMH multimodal treatment study for attention-deficit hyperactivity disorder: just say yes to drugs alone? *Canadian Journal of Psychiatry*, 44, 981-990.
- Rorty, R. (1980). *Philosophy and the mirror of nature*. Oxford: Basil Blackwell.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., e.a. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 19649-19654.
- Swanson, J., Arnold, L.E., Kraemer, H., e.a. (2008a). Evidence, interpretation and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA): Part I: Executive summary. *Journal of Attention Disorders*, 12, 4-14.
- Swanson, J., Arnold, L.E., Kraemer, H., e.a. (2008b). Evidence, interpretation and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA): Part II: Supporting details. *Journal of Attention Disorders*, 12, 15-43.
- Swanson, J., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., e.a. (2007a). Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1015-1027.
- Swanson, J., Hinshaw, S.P., Arnold, L.E., e.a. (2007b). Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1003-1014.
- Swanson, J., & Volkow, N.D. (2009). Psychopharmacology: concepts and opinions about the use of stimulant medications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 180-193.
- Vanderschuren, L.J.M.J., Matthys, W., & van der Brink, W. (2009). Stoornissen van de impulsregulatie. Pathofysiologie en behandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 153, 240-243.
- Volkow, N.D., & Swanson, J. (2008). Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? (Editorial.) *American Journal of Psychiatry*, 165, 553-555.
- Werkgroep Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij Kinderen en Jeugdigen (2005). *Multidisciplinaire Richtlijn ADHD (2005). Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Faraone, S.V., e.a. (2003). Does stimulant therapy of ADHD beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111, 179-185.

## AUTEUR

E.H. NIEWEG werkt als kinder- en jeugdpsychiater bij Jonx/Lentis (voorheen GGZ Groningen).  
Correspondentieadres: E.H. Nieweg, Ludemaborg 18, 9722 WE Groningen.  
E-mail: edonieweg@tiscali.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-9-2009.

## SUMMARY

Does ADHD medication stop working after 2-3 years? On the surprising, but little-known follow-up of the MTA study – E.H. Nieweg –

The large Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) has become widely known especially because in the treatment phase intensive medication management appeared to be superior (on some outcome-measures) to other treatment modalities. The second follow-up, 22 months after the end of the treatment phase, shows several surprising and controversial results. For example, the advantage of having partaken in the intensive medication algorithm has disappeared and continued stimulant treatment is a marker not of beneficial outcome, but of deterioration (higher symptom scores). The balance of advantages and disadvantages of long-term stimulant treatment appears to be considerably less favourable than previously thought. A reconsideration of several widely held views on stimulant treatment would seem in order. However, in The Netherlands the results of the second follow-up do not seem to draw the amount of attention and publicity the previous findings did. A possible reason for this is that they contradict prevailing ideas on ADHD. The goal of this article is to draw attention to the most important findings and clinical implications of the second follow-up. At the same time the article illustrates the extent to which the dissemination of scientific knowledge is a social process.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 245-254]

**KEY WORDS** attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), follow-up, methylphenidate, Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA)