

## Follow-up van de MTA-studie bij kinderen met ADHD: wat vertellen de data wel, en wat niet?

J.K. BUITELAAR

Nieweg (2010) vraagt elders in dit nummer terecht aandacht voor de resultaten van de verdere follow-up van de MTA-studie. Niet alleen de bevindingen bij 36 maanden follow-up (Jensen e.a. 2007), maar ook recentere rapportages van de follow-up na 8 jaar (Molina e.a. 2009) laten zien dat er geen significante verschillen meer zijn tussen de oorspronkelijke gerandomiseerde behandelingsgroepen in alle belangrijke uitkomstmaten: ADHD-symptomen, symptomen van comorbide stoornissen, schoolprestaties, contacten met politie en justitie, en middelengebruik.

**Effectiviteit** Op basis van de bevindingen bij 24 maanden follow-up, waarbij bleek dat de uitkomsten gemedieerd werden door het al dan niet gebruik van medicatie, kunnen we concluderen dat de effectiviteit van ADHD-behandelingen, dus van zowel medicatie als gedragstherapie als de combinatie ervan, aangetoond is tot de duur van 2 jaar (MTA Cooperative Group 2004). Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de werkzaamheid van ADHD-behandelingen op de langere termijn, en in elk geval na deze 2 jaar. Noch internationale experts, noch Nederlandse collegae, inclusief mijzelf, hebben ooit anders beweerd.

Echter, afwezigheid van bewijs is niet hetzelfde als bewijs van afwezigheid. Ik wil hiermee niet suggereren dat een slimmere analyse van de MTA-gegevens of een nieuwe MTA-achtige follow-upstudie misschien wel bewijs gaat leveren voor de werkzaamheid op lange termijn. Wel dat het belangrijk is de MTA-data te laten spreken zoals ze zijn. De volgende zaken lijken me hierbij belangrijk.

**Beperkingen** De interpretatie van uitkomsten van de MTA-studie is beperkt en gecompliceerd door de methodologische beperkingen, zoals het ontbreken van een placebogroep c.q. onbehandelde groep kinderen met ADHD. Verder wordt de interpretatie beperkt door het stoppen van de onderzoeksbehandelingen na 14 maanden en de overgang naar een observationele onderzoeksopzet.

De uitdaging van dit soort studies is om de analyses en resultaten op groepsniveau te vertalen in implicaties en aanbevelingen voor individuele patiënten en hun familieleden. De latente klasseanalyse op basis van het beloop van de symptomen in de eerste 3 jaar is daarbij nuttig (Swanson e.a. 2007).

Ik interpreteer deze gegevens echter toch iets anders dan Nieweg. Bij de groep met sterke verbetering en daarna consolidatie (groep 2; 52%) – en verder overigens met kinderen met minder ernstige ADHD en minder gezinsproblemen – is inderdaad de suggestie dat behandelingen na 2 jaar minder intensief kunnen zijn en dat stoppen met medicatie een optie is. Bij de groep met eveneens eerst een sterke verbetering, maar daarna volkomen terugval (groep 3; 14%), is de hypothese gewettigd dat de intensieve onderzoeksbehandelingen in de eerste 14 maanden juist te kort hebben geduurd en te snel zijn gestopt. In groep 1 ten slotte is continuering van medicatie verbonden aan voortdurende en geleidelijke verbetering.

We komen dan bij nog andere beperkingen van de MTA-studie, namelijk het ontbreken van gegevens over neurocognitief functioneren, over genetische risicofactoren en over gen-omgevings-

interactie, en over het ontwikkelingsbeloop van de structuur en functie van de hersenen bij de kinderen met ADHD. De dikte van de prefrontale cortex en het al dan niet hebben van het risicoallel (dopaminereceptor  $D_4$  (DRD4)-7-repeatallel) bijvoorbeeld voorspelden het beloop van ADHD (Shaw e.a. 2006, 2007).

De MTA-resultaten wettigen noch de conclusie dat ADHD-behandelingen na 2 jaar geen zin meer hebben, noch de conclusie dat ze wel jaar na jaar gecontinueerd moeten worden. Er is dan ook geen directe aanleiding vanuit de MTA-studie om de multidisciplinaire ADHD-richtlijn te herzien, los dan van het algemene principe dat regelmatige herziening van richtlijnen aangewezen is.

**Beleid** Overigens is het beleid in Nederland nooit geweest om ADHD-behandelingen zonder meer jaren voort te zetten, zonder tussentijdse evaluaties. Integendeel, het beleid was en is om behandelingen regelmatig, en ten minste jaarlijks systematisch te evalueren. Het onderbreken van de medicatie is daarbij vaak een onmisbare en belangrijke stap. De observatie van terugval verschaft dan opnieuw de motivatie om de medicatie te herstarten. Een reactie op de MTA-studie met implicaties voor de klinische praktijk is recent door de Europese ADHD Guidelines Group gepubliceerd (Banaschewski e.a. 2009).

Een verontrustend gegeven uit de follow-up van de MTA is dat rond de 50% van de kinderen met ADHD na 2 jaar met de medicatie stopt. Observaties uit de klinische praktijk in Europa sluiten hierbij aan. Alhoewel dit niet sterk afwijkt van hetgeen gerapporteerd wordt bij andere chronische aandoeningen bij kinderen, zoals astma of epilepsie, geeft dit toch te denken. Geeft de medicatie na verloop van tijd toch meer vervelende bijwerkingen, zoals vermindering van creativiteit of verlies van spontaniteit? Of neemt ook in de beleving van de patiënt de werkzaamheid af na enige tijd gebruik? Het zou wel heel opvallend zijn als precies de kinderen uit groep 2 van Swanson na 2 jaar met medicatie zouden stoppen. Meer onderzoek hiernaar is nodig.

**Pathofysiologische basis** Zeer waarschijnlijk beïnvloeden de huidige medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen niet de pathofysiologische basis van ADHD, dat wil zeggen de moleculaire en cellulaire veranderingen op neuronaal niveau die aan ADHD ten grondslag liggen. De genoombrede associatiestudies bijvoorbeeld suggereren de betrokkenheid van allerlei biochemische paden die een rol spelen bij de neuronale adhesie en migratie en de uitgroei van axonen, dus geheel anders dan het dopaminerge of noradrenerge neurotransmitter-systeem (Franke e.a. 2009).

ADHD is in veel gevallen een chronische invaliderende handicap met enorme negatieve repercussies voor persoon, omgeving en maatschappij. Onze behandelingsprogramma's volgen veel meer het care- dan het curemodel. Dat ontslaat ons niet van de verplichting om te blijven werken aan de ontwikkeling van effectievere behandelingen die het verschil gaan maken tussen een goede en slechte uitkomst op de lange termijn.

#### LITERATUUR

- Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D.R., e.a. (2009). The MTA at 8. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 1120-1121.
- Franke, B., Neale, B.M., & Faraone, S.V. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics*, 126, 13-50.
- 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.
- 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 (2004). 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.
- Nieweg, E.H. (2010). Is ADHD-medicatie na 2-3 jaar uitgewerkt? Over de verrassende, maar weinig bekende follow-up van het MTA-onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 245-254.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., e.a. (2006). Longitudinal mapping of

cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 540-549.

Shaw, P., Gornick, M., Lerch, J., e.a. (2007). Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64, 921-931.

Swanson, J., Hinshaw, S.P., Arnold, L.E., e.a. (2007). 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.

#### AUTEUR

J.K. BUITELAAR is Hoogleraar Psychiatrie en Kinder- en Jeugdpsychiatrie aan het UMC St Radboud, afdeling Cognitieve Neurowetenschappen, en Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Universitair Centrum, Nijmegen.

Correspondentieadres: prof. dr. J.K. Buitelaar, UMC St Radboud, afdeling Cognitieve Neurowetenschappen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

E-mail: j.buitelaar@psy.umcn.nl.

Strijdige belangen: J.K. Buitelaar is de afgelopen vijf jaar opgetreden als adviseur/spreker voor Janssen-Cilag, Lilly, Bristol-Myers Squibb, Organon/Schering-Plough, UCB, Shire, Medice, Servier, Bioprojet, Pfizer en Servier en heeft financiële steun voor onderzoek ontvangen van Lilly, Shire, en Janssen-Cilag.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-2-2010.

TITLE IN ENGLISH Follow-up of the MTA-study in children with ADHD: what do the data tell us, and what not?