

Pleidooi voor een dubbelblinde proefbehandeling met methylfenidaat in de dagelijkse klinische praktijk van ADHD bij kinderen

R.A. ARNOLD-VON SAHER, F. BOER, J. BURGGRAAF

ACHTERGROND Bij kinderen met aandachtstekortstoornissen met hyperactiviteit (ADHD) wordt een behandeling met stimulantia soms voorafgegaan door een dubbelblinde proefbehandeling. Terwijl deze praktijk ook in Nederland voorkomt, is hierover in ons taalgebied nog niet gepubliceerd.

DOEL Het evalueren van de mogelijke meerwaarde van een dubbelblinde proefbehandeling met methylfenidaat ten opzichte van een open behandeling.

METHODE Het beschrijven van een proefbehandeling en het samenvatten van de relevante literatuur, geïllustreerd met twee casus.

RESULTATEN Buitenlands onderzoek laat zien dat het gebruik van een dubbelblinde proefbehandeling tot grotere tevredenheid bij de ouders kan leiden. Uit eigen ervaring van de auteurs komt naar voren dat deze werkwijze een positieve invloed heeft op de werkrelatie met het gezin.

CONCLUSIE Deze methode vormt een waardevolle aanvulling bij de diagnostiek en behandeling van kinderen met ADHD. Gezien het gebrek aan consensus over de toe te passen methodologie en het ontbreken van eenduidige criteria bij de effectevaluatie van een ADHD-behandeling is het echter niet mogelijk universeel toe te passen richtlijnen voor de beoordeling aan te geven.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 11, 837-844]

TREFWOORDEN ADHD, dubbelblinde proefbehandeling, methylfenidaat

Al decennialang wordt een placebogecontroleerde toetsing van de effectiviteit van geneesmiddelen als gouden standaard gehanteerd in het wetenschappelijk onderzoek. De noodzaak hiervan is ondubbelzinnig aangetoond door de opmerkelijke verschillen in effectiviteit van een behandeling gerapporteerd na open ongecontroleerde onderzoeken in vergelijking met dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het gebruik van een dubbelblinde opzet in de dagelijkse klinische praktijk is echter veel minder gebruikelijk.

Een uitzondering hierop vormt de hantering van een dubbelblinde behandelingsstrategie bij de behandeling van ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) met methylfenidaat. Hierbij krijgt de individuele patiënt op dubbelblinde basis meestal twee verschillende doseringen methylfenidaat en placebo om te kunnen beoordelen hoe effectief deze medicatie is. Deze werkwijze wordt op verschillende instellingen binnen de geestelijke gezondheidszorg regelmatig toegepast. Hoewel de lite-

ratuur over de medicamenteuze behandeling van ADHD omvangrijk is, is hier weinig over gepubliceerd (Gunning 1992; Verheij & Verhulst 1996). Van der Gaag & Buitelaar (1991) noemen kort hun goede ervaring met het gebruik van zo'n proefbehandeling zonder verder op de achtergronden hiervan in te gaan. In dit artikel zal vooral de meerwaarde van het gebruik van een dergelijke proefbehandeling ten opzichte van een open behandeling aan de orde komen.

Het motief voor het starten van een dubbelblinde proefbehandeling komt voort uit verschillende observaties. Behandeling van ADHD met stimulantia is in ongeveer 75% van de gevallen effectief (Gunning 1992). De variabiliteit in de respons is echter groot en laat zich vooralsnog niet goed voorspellen (Buitelaar e.a. 1995).

Daarnaast gaat het voorschrijven van stimulantia vaak gepaard met uiteenlopende emoties, waardoor de rationele beoordeling van de effectiviteit van het middel bemoeilijkt kan worden. Het gaat meer dan eens om kinderen die met hun gedrag veel afwijzing oproepen en bij wie de interacties negatief gekleurd zijn geraakt. Ook kan er sprake zijn van veel weerstand omdat ouders en/of leerkrachten a priori een negatieve attitude hebben ten aanzien van een medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen. Medicatie wordt dan vaak een laatste strohalm. Medicatie geeft betekenis aan het door het kind vertoonde gedrag en het is juist deze betekenis die een rol speelt in de attitude van alle betrokkenen ten opzichte van medicatie. Ouders kunnen de problematiek van hun kind op verschillende manieren opvatten. Zij kunnen het kind als ziek of als stout en lastig ervaren. Ook kunnen ouders zich getroffen voelen door het krijgen van een gehandicapt kind dan wel zich tekort voelen schieten in hun opvoeding. Deze betekenisverlening verloopt niet altijd op bewust niveau en dit maakt het proces nog ingewikkelder. Meestal bestaan meerdere van dergelijke opvattingen naast elkaar. Vooral met betrekking tot deze betekenisverlening heeft de proefbehandeling veel toegevoegde waarde. Er gaat een schuldver-

lichtende werking van uit, ongeacht de uitkomst. Dit heeft bijna altijd een positieve invloed op de werkrelatie met het gezin, zoals ook naar voren komt in onderzoek van Johnston & Fine (1993), die lieten zien dat een proefbehandeling met methylfenidaat tot grotere tevredenheid over de behandeling kan leiden bij de ouders.

Een ander voordeel is dat deze vorm van registreren, die over het algemeen meer gestandaardiseerd en langduriger is dan bij een open behandeling, beter zicht geeft op de manier waarop de ouders naar de symptomen kijken. Zo komt het geregeld voor dat ouders in de loop van de proefperiode van mening veranderen over de ernst van de symptomatologie op een zeker tijdstip. Ook kunnen twijfels rijzen over de kwaliteit van de observaties van de ouders.

Voor de individuele dubbelblinde behandeling in de klinische setting zijn verschillende methodologische vormen denkbaar. De zogenaamde 'n = 1-trials' vinden een beperkte toepassing in de behandeling van complexe ziektebeelden met een groot verschil in interindividuele respons. In deze bijdrage wordt, uitgaande van de n = 1-trialmethodologie, voor het eerst in het Nederlands taalgebied een klinisch toepasbare proefbehandeling met methylfenidaat voor kinderen met ADHD beschreven, geïllustreerd met twee gevalbesprekingen. Daarna worden een aantal gepubliceerde ervaringen met deze behandelingsmodaliteit besproken. Afsluitend wordt aandacht gegeven aan de voor- en nadelen van deze werkwijze.

DE DUBBELBLINDE PROEFBEHANDELING

Het aanbieden van een dubbelblinde proefbehandeling kan worden overwogen bij een kind met ADHD of een sterke verdenking erop, waarbij ouders en/of school vragen om medicatie, dan wel de behandelaar van mening is dat het kind hiervan zou kunnen profiteren. Alle betrokkenen krijgen informatie over het protocol en nadat toestemming van de ouders (en vanaf twaalf jaar

ook het kind) is verkregen, kan gestart worden. Het kind krijgt gedurende een periode van drie weken volgens een dagelijks wisselend schema ofwel methylfenidaat in een dosis van ongeveer 0,3 à 0,4 mg/kg, ofwel methylfenidaat in een dosis van ongeveer 0,6 à 0,7 mg/kg, ofwel placebo. Noch het kind, noch de ouders, noch de behandelaar, noch de school weten op welke dag wat gegeven wordt. Alleen de apotheek kent de code en na afloop van de proefperiode wordt de code verbroken.

In de literatuur uit de jaren tachtig wordt meestal gebruikgemaakt van een protocol waarbij elke medicatieconditie gedurende een week aangeboden wordt. In de recente literatuur echter wordt per dag gerandomiseerd. Uit onderzoek van Pelham e.a. (1990) is naar voren gekomen dat er geen sprake is van *carryover*-effecten op gedrag of cognitieve functies bij een dagelijks wisselende dosering methylfenidaat. De methodologische en praktische voordelen zijn groot, daar in een kort tijdsbestek meer onafhankelijke waarnemingen mogelijk zijn, hetgeen de betrouwbaarheid van de bevindingen sterk ten goede komt.

Kort voor de proefperiode wordt met de ouders een gestandaardiseerde vragenlijst betreffende ADHD doorgenomen. Er worden twee à drie symptomen uitgekozen, die de ouders in de proefperiode dagelijks gaan scoren. Daarnaast melden zij dagelijks, eveneens door middel van een vragenlijst, in hoeverre er sprake is van bijwerkingen. Ook de leerkracht wordt gevraagd een dergelijke lijst, bijvoorbeeld de Connerslijst (Blöte & Curfs 1986), in te vullen. Het verdient de voorkeur ten minste tweemaal te laten scoren voor het starten van de behandeling. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat bij het herhaaldelijk invullen van dergelijke lijsten een zekere mate van 'gewenning' optreedt. Dit betekent dat dit gewenningseffect verward kan worden met een medicatie-effect (Amman 1993). Het kind komt vervolgens met een of beide ouders wekelijks op de polikliniek. De vragenlijsten worden besproken en de score wordt berekend.

Er wordt naar bijwerkingen geïnformeerd en pols en tensie worden gemeten. Verder wordt tijdens dit bezoek door de behandelaar een globale indruk verkregen van aandacht en concentratie en eventuele motorische onrust. Deze bezoeken vergen in het algemeen niet langer dan 10 à 15 minuten. Na afloop van de proefperiode volgt een evaluatiezitting zonder het kind met bij voorkeur beide ouders. De score op ADHD-lijsten van de leerkracht wordt uitgerekend en dan volgt het spannende moment waarop de code verbroken wordt. Alle betrokkenen zijn hier uiteraard nieuwsgierig naar. Dit brengt een beetje de sfeer van sinterklaasavond met zich mee, hetgeen het onderlinge contact vaak ten goede komt. Wanneer de code bekend is, wordt beoordeeld in hoeverre er een relatie vastgesteld kan worden tussen de toegediende medicatie en het functioneren op de desbetreffende dagen. Hetzelfde wordt gedaan ten aanzien van de bijwerkingen. De manier waarop dit gebeurt, komt in de discussie aan de orde. Aan de hand van deze resultaten kan besloten worden de medicatie langduriger voor te schrijven.

Als contra-indicatie voor het protocol kunnen al die situaties genoemd worden waarin er sprake is van crisis of een zeer hoog opgelopen afwijzing van het kind. Indien er een relatieve contra-indicatie voor methylfenidaat bestaat, kan een blinde toediening in een aantal gevallen medisch niet verantwoord zijn, terwijl een open behandeling wel mogelijk is.

TWEE GEVALSBESPREKINGEN

Ter illustratie volgt nu de bespreking van twee patiëntjes bij wie het bovenstaande protocol werd toegepast (zie ook tabel 1 en 2). Eerst wordt een casus beschreven waarbij de ouders de noodzaak van medicatie niet duidelijk inzagen, maar de behandelaar en de school wel (Kees). Daarna volgt een casus waarbij de moeder ervan overtuigd was dat alleen medicatie de juiste hulp voor haar zoon kon zijn (Dirk).

Bij Kees (8 jaar) worden na een poliklinisch onderzoek ADHD en een gedragsstoornis vastgesteld. Hij is de enige zoon uit een eenoudergezin, waarvan de vader bekend is met ernstige alcoholabusus. Hij is sinds kort op een ZMOK-school (school voor zeer moeilijk opvoedbare kinderen) geplaatst. Er wordt pedagogische hulp geboden in de vorm van videohometraining en later ouderbegeleiding. Na een halfjaar blijkt dat Kees ook op de ZMOK-school nog dusdanige concentratieproblemen heeft dat hij onvoldoende aan leren toekomt. Daarnaast vergt zijn gedrag het uiterste van zijn leerkracht.

Na vergelijking van de observatiegegevens met de feitelijke doseringen methylfenidaat blijkt uit de beoordeling van de leerkracht dat Kees op school een onmiskenbare positieve respons laat zien op de medicatie. Terwijl uit moeders observaties een dergelijk verband niet naar voren komt, is ook zij overtuigd van het belang van de waarde die medicatie kan hebben binnen de behandeling.

Op zichzelf is het niet ongebruikelijk in de kinder- en jeugdpsychiatrie dat verschillende informanten uiteenlopende informatie geven over hetzelfde kind. Ook in dit geval vroeg dat om een nadere klinische beschouwing. Dat uit moeders informatie geen verband bleek met de gege-

ven medicatie leek samen te hangen met de verbetering die thuis al was opgetreden na de start van de pedagogische hulp. Verder bleken moeders capaciteiten tot het objectief verslaan van het gedrag van Kees beperkt: reden om de observaties van de leerkracht in dit geval de doorslag te laten geven. Juist bij Kees, bij wie afwijzing gezien zijn vergaande en ernstige gedragsproblemen een grote rol speelde, werd het van groot belang geacht objectieve informatie over zijn functioneren te verkrijgen.

Dirk (7 jaar) wordt verwezen door zijn LOM-school (school voor kinderen met leer- en opvoedingsmoeilijkheden) in verband met de verdenking op ADHD. Hij is de jongste uit een eenoudergezin, waarvan de twee oudste zoons al eerder bekend waren met gedragsproblemen. Dirk zelf kwam pre- en dysmatuur ter wereld, maar ontwikkelde zich nadien zonder veel problemen. Na een poliklinisch onderzoek blijkt dat er weliswaar enige kenmerken zijn van ADHD, maar onvoldoende om de problematiek als zodanig te classificeren. Zijn moeder laat zich in het adviesgesprek echter niet overtuigen. Zij houdt vast aan haar wens Dirk te behandelen met medicatie. Zij kan zich goed vinden in het voorgestelde dubbelblinde protocol.

TABEL 1 Beloop dubbelblinde proefbehandeling Kees

	uitgangssituatie			
	0-0-0 mg ¹	15-15-5 mg ¹	7,5-7,5-5 mg ¹	0-0-0 mg ¹
Score Connerslijst ²	18	8	11	19
Score vragenlijst moeder ³	+++	+++	++++	++

1. Mg methylfenidaat per dag.

2. Gemiddelde over vijf dagen, range 5-20, drempelwaarde 15.

3. Gemiddelde over vijf dagen. Het aantal +-tekens geeft de ernst van de ADHD-symptomen weer (++++ zeer ernstige ADHD-symptomen, +++ matig ernstige symptomen, + weinig ernstige symptomen).

TABEL 2 Beloop dubbelblinde proefbehandeling Dirk

	uitgangssituatie			
	0-0-0 mg ¹	10-10-5 mg ¹	5-5-2,5 mg ¹	0-0-0 mg ¹
Score Connerslijst ²	13	15	9	10
Score vragenlijst moeder ³	++	++	+++	+

1. Mg methylfenidaat per dag.
 2. Gemiddelde over vijf dagen, range 5-20, drempelwaarde 15.
 3. Gemiddelde over vijf dagen. Het aantal ++-tekens geeft de ernst van de ADHD-symptomen weer (++++ zeer ernstige ADHD-symptomen, +++ matig ernstige symptomen, + weinig ernstige symptomen).

Uit tabel 2 komt naar voren dat noch op school, noch thuis sprake is van verbetering. Er is geen duidelijk onderscheid tussen de placeboconditie en de medicatieconditie. Voor moeder was dit een openbaring. Zij stond toen wel open voor het al eerder gegeven advies van ouderbegeleiding.

Zo kan niet alleen een positieve reactie op de medicatie, maar ook het ontbreken daarvan uiteindelijk een situatie creëren waarin andere behandelvormen acceptabeler worden en de motivatie hiervoor toeneemt. Een andere mogelijkheid is het proberen van een ander medicament. De overwegingen die hieraan ten grondslag liggen, komen in de discussie aan de orde.

LITERATUUR

In de Verenigde Staten hebben verschillende auteurs hun ervaringen met het klinisch gebruik van een dubbelblinde proefbehandeling beschreven. De motieven om zo'n proefbehandeling te geven verschilden. Varley & Trupin (1983) was het er vooral om te doen na te gaan of een kind wel of niet zou kunnen profiteren van stimulantia. Johnston & Fine (1993) daarentegen hoopten de bereidheid van ouders tot medicamenteuze behandeling te verbeteren, terwijl Barkley en anderen (1990) erop uit waren een objectiever beeld van bijwerkingen te krijgen. In de MTATrial (Greenhill e.a.1996) is gebruikgemaakt van een

dubbelblinde strategie om de meest effectieve dosis van methylfenidaat vast te stellen.

Johnston & Fine (1993) vergeleken een dubbelblinde placebogecontroleerde behandelingsopzet met een open behandeling zonder placebocontrole bij kinderen met ADHD in de basisschoolleeftijd. Vierentwintig kinderen werden door middel van het lot toegewezen aan een van de twee routes. Zoals eerder genoemd, was de tevredenheid van de ouders groter na het volgen van de dubbelblinde proefbehandeling. Dit wordt door de auteurs toegeschreven aan een aantal factoren. De meer objectieve vaststelling van het effect en de eventuele bijwerkingen verhoogt de geloofwaardigheid van de adviezen, en de eventuele zorgen over de negatieve effecten van de medicatie kunnen gemakkelijker weggenomen worden. Daarnaast worden de ouders nauwer betrokken bij de beslissing over het al dan niet continueren van de medicatie. Kennelijk is de context waarbinnen medicatie gegeven wordt en waarbinnen de effectevaluatie plaatsvindt, essentieel voor de manier waarop de behandeling wordt beleefd.

Uit onderzoek van Barkley e.a. (1990) komt naar voren dat een aantal bijwerkingen van methylfenidaat al in een vrij hoog percentage voorkomen bij kinderen met ADHD zonder dat er sprake is van medicatiegebruik. Hij pleit voor het gebruik van een gestandaardiseerde vragen-

lijst met betrekking tot de meest voorkomende bijwerkingen voor en tijdens het gebruik van methylfenidaat. De dubbelblinde proefbehandeling geeft hiervoor goede mogelijkheden.

DISCUSSIE

Een belangrijke vraag is, in hoeverre de geschetste methode voldoende betrouwbare informatie oplevert. Feitelijk gaat het hier om een $n = 1$ -onderzoek met klinische doeleinden. Van elke behandelconditie zijn vijf onafhankelijke registraties voorhanden, waarbij zowel informatie van de ouders als van de leerkracht over het functioneren van het kind beschikbaar is. (In de weekenddagen ontbreekt uiteraard de schoolinformatie.) Het is van belang de invloed van externe factoren op de score zo gering mogelijk te maken. In hoeverre men hierin slaagt, is van een aantal elementen afhankelijk, zoals de mate waarin de uitgangsscores variëren, de betrouwbaarheid van de gebruikte vragenlijsten en de manier waarop de ouders en leerkracht de instructies over het scoren van de symptomen, respectievelijk het invullen van de lijsten uitvoeren. Een en ander hangt onder meer samen met de aard van de patiëntenpopulatie die behandeld wordt.

Het gebruik van statistische toetsen binnen de $n = 1$ -opzet is goed mogelijk. Kazdin (1984) onderscheidt bij de evaluatie van de data het experimentele criterium van het therapeutisch criterium. Het eerstgenoemde heeft betrekking op de betrouwbaarheid van de evaluatie van de gedragsverandering onder verschillende condities. Het tweede criterium geeft aan in hoeverre de verandering van klinisch belang is.

Met betrekking tot het eerste criterium zijn verschillende modellen beschikbaar; bijvoorbeeld een statistische analyse met gepaarde testen (McQuay 1991; Rochon 1990). Anderen (Edgington 1980) bevelen echter permutatietoetsen aan. Zoals Kazdin (1984) aangeeft, elimineert het toepassen van statistische tests het subjectieve oordeel niet, enerzijds omdat over de keuze van de test geen consensus bestaat, anderzijds

omdat de keuze van de data waarop men de test loslaat, een subjectieve is.

Ook met betrekking tot het tweede criterium zijn geen eenduidige normen beschikbaar. Een belangrijke vraag hierbij is in hoeverre het gedrag opschuift naar dat van de normale populatie. Het lijkt echter niet realistisch dit als norm te hanteren daar uit verschillende onderzoeken naar voren is gekomen dat dit doel bij een ADHD-behandeling veelal niet gehaald wordt (Rapport e.a. 1994). Ook Greenhill e.a. (1996) merkten op dat er geen standaard is ontwikkeld in de effectevaluatie van de behandeling van ADHD.

Idealiter kan gestructureerde toepassing van de beschreven proefbehandeling leiden tot het verzamelen van gegevens die zich – in een later stadium – lenen voor formele statistische evaluatie, zoals voor vergelijkbare farmacotherapeutische interventies is aangetoond (Jaescke e.a. 1991; Guyatt e.a. 1990).

Vooralsnog is het niet goed mogelijk concrete richtlijnen te geven voor de beoordeling van de resultaten, mede gezien de sterke afhankelijkheid van de eerdergenoemde factoren. Het verdient aanbeveling binnen de eigen instelling een protocol te ontwikkelen, toegespitst op de eigen patiëntenpopulatie, waarbij registratie en beoordeling zoveel mogelijk gestandaardiseerd zijn. Een voorbeeld hiervan kwam naar voren in de gevalbespreking.

Ondanks de aantrekkelijke kanten van deze werkwijze moeten ook enige kanttekeningen worden geplaatst. Soms is de uitkomst niet eenduidig en rijst alsnog de vraag: 'hoe verder?' Het is dan de vraag of op een ander middel eventueel wel zal worden gereageerd. Net als bij een open behandeling zullen de voors en tegens van het al of niet starten van behandeling met een tweede medicament goed overwogen moeten worden. Wat is dan de meerwaarde van een negatieve reactie gevonden met deze dubbelblinde aanpak, vergeleken met een negatieve uitkomst van een open behandeling? Zoals eerder genoemd, komt het geregeld voor dat de motivatie voor een

behandeling die niet medicamenteus van aard is, toeneemt. Mogelijk is dit een uitvloeisel van het feit dat de ouders nauwer betrokken worden in de beslissing over het al of niet voortzetten van de medicatie. Daarnaast vormt in een aantal gevallen het grotere inzicht in de manier waarop de ouders naar de symptomen kijken, waardevolle aanvullende diagnostiek.

Tot slot is het van belang erop te wijzen dat tijd en inzet worden gevraagd van ouders en leerkrachten. Hier moet wel ruimte voor zijn. Ook van de behandelaar zelf wordt in eerste instantie extra werk gevraagd. Wanneer deze echter ervaring heeft opgedaan met deze werkwijze, vergt het nauwelijks meer tijd dan het starten van een open behandeling.

CONCLUSIE

Een dubbelblinde proefbehandeling met methylfenidaat is een waardevolle aanvulling bij de diagnostiek en behandeling van ADHD. Hiermee kan niet alleen op een zorgvuldige manier een rijkdom aan informatie worden verkregen over effectiviteit en eventuele bijwerkingen, minstens even belangrijk is de toegevoegde waarde op het gebied van de werkrelatie met het gezin. Al met al sluit deze werkwijze goed aan bij de vraag om meer evidence-based medicine. Daarbij is zij ook patiëntvriendelijk, niet alleen voor de ouders, maar ook voor de kinderen zelf, en om hen is het uiteindelijk te doen.

LITERATUUR

Amman, M.G. (1993). Monitoring and measuring drug effects. In J.S. Werry & M.G. Amman (red.), *Practitioners guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. New York: Plenum Medical.

Barkley, R.A., McMurray, M.B., Edelbrock, C.S., e.a. (1990). Side effects of methylphenidate in children with ADHD: A systemic placebo controlled evaluation. *Pediatrics*, 86, 184-192.

Blöte, A.W., & Curfs, C.M.G. (1986). Het gebruik van de Connors teacher rating scale in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Psychologie*, 41, 226-236.

Buitelaar, J.K., van der Gaag, R.J., Swaab-Barneveld, M.S., e.a. (1995).

Prediction of clinical response to methylphenidate in children with ADHD. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 1025-1032.

Douglas, V.I., Barr, R.G., Amin, A., e.a. (1988). Dosage effects and individual responsivity to methylphenidate in ADHD. *Journal of Child Psychology, Psychiatry and the allied disciplines*, 29, 453-475.

Edgington, E.S. (1980). *Randomization tests*. New York: Marcel Dekker.

Gaag, R.G. van der, & Buitelaar, J.K. (1991). Kinderen met ADHD: de plaats van medicatie bij de behandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 135, 1261-1266.

Greenhill, L.L., Abikoff, H.B., Arnold, L.E., e.a. (1996). Medication treatment strategies in the MTA study: Relevance to clinicians and researchers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1304-1313.

Guyatt, G.H., Keller, J.L., Jaescke, R., e.a. (1990). The n-of-1 randomized controlled trial: Clinical usefulness - our three year experience. *Annals of Internal Medicine*, 112, 293-299.

Gunning, W.B. (1992). A controlled trial of clonidine in hyperactive children. *Academisch proefschrift*.

Jaescke, R., Adachi, J., Guyatt, G., e.a. (1991). Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: The results of 23 n-of-1 randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology*, 18, 446-451.

Johnston, C., & Fine, S. (1993). Methods of evaluating methylphenidate in children with ADHD; acceptability, satisfaction and compliance. *Journal of Pediatric Psychology*, 18, 717-736.

Kazdin, A.E. (1984). Statistical analysis for single-case experimental designs. In D.H. Barlow & M. Hersen (red.), *Single case experimental designs* (pp. 285-287). New York: Pergamon Press.

McQuay, H.J. (1991). N of 1 trials. In M.M.R. Portenoy & E. Laska (red.), *Advances in pain research and therapy*, 18 (pp. 179-191). New York: Raven Press Ltd.

Pelham, W., Greenslade, K., Vodde-Hamilton, M., e.a. (1990). Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention-deficit hyperactivity disorder: A comparison of standard methylphenidate, sustained release methylphenidate, sustained release dextroamphetamine and pemoline. *Pediatrics*, 86, 226-237.

Rappoport, M.D., Denney, C., DuPaul, G.J., e.a. (1994). Attention Deficit Disorder and methylphenidate: Normalisation rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 882-893.

Rochon, J. (1990). A statistical model for the 'n of 1 study'. *Clinical Epidemiology*, 43, 499-508.

- Varley, C.K., & Trupin, E.W. (1983). Double blind assessment of stimulant medication for ADHD: A model for clinical application. *American Journal of Orthopsychiatry*, 53, 542-547.
- Verheij, F., & Verhulst, F.C. (1996). *Kinder- en jeugdpsychiatrie. Behandeling en begeleiding*. Assen: Van Gorcum.

AUTEURS

R.A. ARNOLD-VON SAHER, kinder- en jeugdpsychiater, is werkzaam op de polikliniek Oegstgeest van het Academisch Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie Curium.

F. BOER is kinder- en jeugdpsychiater, verbonden aan Curium, Academisch Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie,

en bijzonder hoogleraar kinder- en jeugdpsychiatrie aan de faculteit Sociale Wetenschappen van de Universiteit Leiden.

J. BURGGRAAF, klinisch farmacoloog, is werkzaam op het Centre for Human Drug Research, Leiden, en participeert in het Pediatrisch Farmacologie Netwerk (PPN).

Correspondentieadres: Academisch Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Curium, Endegeesterstraatweg 27, 2342 AK Oegstgeest.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-5-2000.

SUMMARY

The clinical use of a double-blind placebo-controlled trial with methylphenidate: Advantages and limitations – R.A. Arnold-von Saher, F. Boer, J. Burggraaf –

BACKGROUND Treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with methylphenidate is sometimes preceded by a double-blind trial. Although this is common practice in the Netherlands, a systematical description and discussion in the Dutch language is lacking.

AIMS To critically discuss advantages and limitations of a double blind trial in comparison to open treatment with methylphenidate.

METHODS The practice of a double blind trial for clinical use is described, and discussed against the background of a review of the literature. Additionally the practice is illustrated with two case histories.

RESULTS Research shows that a double blind trial can enhance parental satisfaction with the pharmacological treatment of their child. The clinical experience of the authors learns that the working alliance with the family is positively influenced.

CONCLUSIONS A double blind placebo-controlled trial is a valuable tool for the clinician treating ADHD. The lack of consensus regarding methodology in n=1 trials and the lack of unequivocal measures to assess ADHD treatment, prohibit the use of a universal standard to evaluate the results.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 11, 837-844]

KEYWORDS ADHD, double-blind placebo-controlled trial, methylphenidate