

# N=1-trials in de kinder- en jeugdpsychiatrie: gebruik van stimulantia bij ADHD

E. MORDIJCK, M. DANCKAERTS, P. ONGHENA

- ACHTERGROND** Met een n=1-trial kan op een objectieve en systematische manier een respons van één individu op een bepaalde interventie of verschillende interventies bestudeerd worden.
- DOEL** Evalueren van de toepassingen en methodologie van n=1-trials binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie.
- METHODE** Systematische review in PubMed en Embase naar n=1-trials gepubliceerd in de periode 1986-juli 2016. De gebruikte zoekterm was 'N-of-1'.
- RESULTATEN** Er werden 20 artikelen geïncludeerd. Alle artikelen gebruikten n=1-trials om het effect van stimulantia bij kinderen/jeugdigen met ADHD te onderzoeken. Ondanks een grote variatie in methodologie en interpretatie van de resultaten van n=1-trials, bevelen de meeste auteurs het gebruik van de methodologie in de praktijk aan. De gevonden artikelen voldeden niet aan de actuele kwaliteitscriteria voor n=1-trials.
- CONCLUSIE** Ondanks de mogelijkheden en voordelen van n=1-trials blijken de toepassingen binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie tamelijk beperkt en specifiek. N=1-trials hebben meer te bieden voor de praktijk en het onderzoek in de kinder- en jeugdpsychiatrie. Als voldoende rekening wordt gehouden met de methodologische aanbevelingen, dan reiken n=1-trials de kinder- en jeugdpsychiater een bruikbaar en toepasbaar instrument aan om zorg op maat voor individuele patiënten te bieden en te evalueren.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)5, 315-325

**TREFWOORDEN** ADHD, kinder- en jeugdpsychiatrie, n=1-trials, stimulantia, systematische review



315

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE | JAARGANG 60 | MEI 2018

Aangezien fluctuaties in symptomen vaker gewoonte dan uitzondering zijn bij kinder- en jeugdpsychiatrische beelden, is het voor een clinicus moeilijk om te beoordelen of een (medicamenteuze) behandeling effectief is of niet. Een methode om bij een individuele patiënt de werkzaamheid van een behandeling meer objectief te kunnen aantonen, zou erg welkom zijn. N=1-trials kunnen hier misschien een antwoord bieden. De opzet voor dit artikel is om aan de hand van een systematische literatuurstudie een antwoord te bieden op de volgende vragen:

1. Wat zijn toepassingen van n=1-trials binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie?

2. In welke mate voldoen de gevonden n=1-trials aan de huidige kwaliteitscriteria?

3. Welke aanbevelingen kunnen we doen voor de klinische praktijk?

## Algemene methodiek van n=1

Met een n=1-trial kan op een objectieve en systematische manier een respons van één individu op een bepaalde interventie of verschillende interventies bestudeerd worden (Guyatt e.a. 1988; Vohra e.a. 2016). De patiënt doet dienst als eigen controlepersoon en ondergaat een reeks van prospectief geplande *cross-over* interventieperiodes,

waarbij een actieve interventie versus placebo of een hoge versus een lage dosis of een eerstekeuzebehandeling versus een alternatieve behandeling met elkaar vergeleken worden (Vohra e.a. 2016). De volgorde van de interventies binnen één interventiepaar wordt gerandomiseerd en zowel patiënt als arts zijn hiervoor geblindeerd. Als de ene interventieperiode als A wordt gelabeld en de andere als B en de onderzoeksopzet bevat drie interventieparen, dan zijn bijvoorbeeld ABBABA, BAABAB en ABABBA als volgordes mogelijk.

Bij medicamenteuze interventies zal een apotheker identieke capsules bereiden voor de 2 interventies en zonder medeweten van patiënt en clinicus de volgorde bepalen zodat men kan spreken van een dubbelblind gerandomiseerde  $n=1$ -trial. Belangrijk is dat de bestudeerde symptomen herhaaldelijk gemeten kunnen worden: vóór de start van de interventies, tijdens of aan het einde van elke conditie en nadien bij follow-up. Guyatt e.a. (1988) adviseren om minstens tweemaal per interventieperiode de doel-symptomen te meten. Herhaaldelijke metingen verhogen de validiteit van de studie (Backman & Harris 1999).

$N=1$ -trials zijn niet te verwarren met casestudies of casereports. Met  $n=1$ -trials kan men causale verbanden tussen de variabelen die men bestudeert toetsen, terwijl men met casestudies enkel hypothesen over causaliteit kan formuleren; casestudies zijn beschrijvend van aard (Backman & Harris 1999).

$N=1$ -trials zijn niet toepasbaar bij alle ziektebeelden of (farmacologische) behandelingen. De toepasbaarheid is het meest evident bij beelden die chronisch en relatief stabiel zijn en waarbij er eenvoudig meetbare symptomen zijn. De onderzochte interventie heeft bij voorkeur een snel intredend werkingsmechanisme (bij medicatie: een snel bereik van de therapeutische plasmaconcentraties) en een snelle uitwerking met weinig blijvende na-effecten (bij medicatie: een korte halfwaardetijd) (Guyatt e.a. 1988; Faber e.a. 2007). Soms kan een *wash-out*periode (een tussenperiode tussen de respectievelijke interventies) helpen om *carry-over*effecten (aanhoudende effecten van de voorafgaande interventieperiode) te vermijden (Wallace & Kofoed 1994).

Over het aangewezen aantal interventieparen bestaan verschillende meningen en de argumenten of criteria waarop de aanbevelingen gebaseerd worden, zijn onduidelijk (Wallace & Kofoed 1994; Faber e.a. 2007). De consensus is dat er minstens 2 opeenvolgende interventieparen moeten zijn. Eerder stoppen kan leiden tot fout-positieve of fout-negatieve resultaten (Guyatt e.a. 1988). Kratochwill e.a. (2010; 2013) raden aan om minstens 4 interventieparen te gebruiken met in elke interventie minstens 5 meetmomenten.

## AUTEURS

**ELINE MORDIJK**, kinder- en jeugdpsychiater, OPZ Geel.

**MARINA DANCKAERTS**, hoogleraar Kinder- en jeugdpsychiatrie, UPC KU Leuven, en Center for Developmental Psychiatry, Dept. Neurosciences, KU Leuven.

**PATRICK ONGHENA**, hoogleraar Methodologie en Statistiek, Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, KU Leuven

## CORRESPONDENTIEADRES

Eline Mordijk, OPZ Geel, Dr. Sanodreef 4, 2440 Geel, België.

E-mail: eline.mordijk@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-9-2017.

Vanuit statistisch oogpunt moet het aantal interventieparen in een  $n=1$ -trial worden gebaseerd op een voorafgaande analyse van het statistische onderscheidingsvermogen, net zoals bij een groepsvergelijkende klinische trial. Om een  $n=1$ -trial te hebben met voldoende onderscheidingsvermogen om middelgrote effecten met een toets op het 5%-significantieniveau te detecteren, wordt aangeraden om met minstens 10 interventieparen te werken (Michiels e.a. 2017). **FIGUUR 1** geeft een mogelijk  $n=1$ -studieopzet weer.

Binnen de medische literatuur zijn  $n=1$ -trials beschreven voor o.a. het toetsen van pijnmedicatie bij patiënten met chronische neuropathische pijn, artrose en fibromyalgie, en voor interventies bij astma en slaapstoornissen (Gabler e.a. 2011).  $N=1$ -trials bieden het hoogste niveau van evidentie (*level 1*-evidentie) om een optimale behandeling te bepalen voor één individuele patiënt (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011; Tate e.a. 2014).

## Meten en interpreteren van resultaten van $n=1$ -trials

In de literatuur bestaat er discussie over het interpreteren van de uitkomsten van  $n=1$ -trials. Er worden zowel grafische/visuele als statistische analysetechnieken beschreven, om de relatie tussen de interventies en de uitkomsten te beoordelen.

De meest gebruikte techniek is de grafische/visuele analyse (Bulté & Onghena 2012). De uitkomsten worden 'op zicht' geïnterpreteerd aan de hand van een grafische

**FIGUUR 1** Een n=1-opzet met 3 interventieparen; na elke interventie is er een eventuele wash-outperiode



weergave van 1. de gemiddelde score per interventiefase, 2. de trendlijn, 3. de variabiliteit tussen de metingen, 4. snel intreden van het effect, 5. de overlap van de data tussen opeenvolgende interventiefases, en 6. de consistentie van de resultaten (Kratochwill e.a. 2010, 2013). **FIGUUR 2** geeft een voorbeeld van visuele/grafische analyse weer.

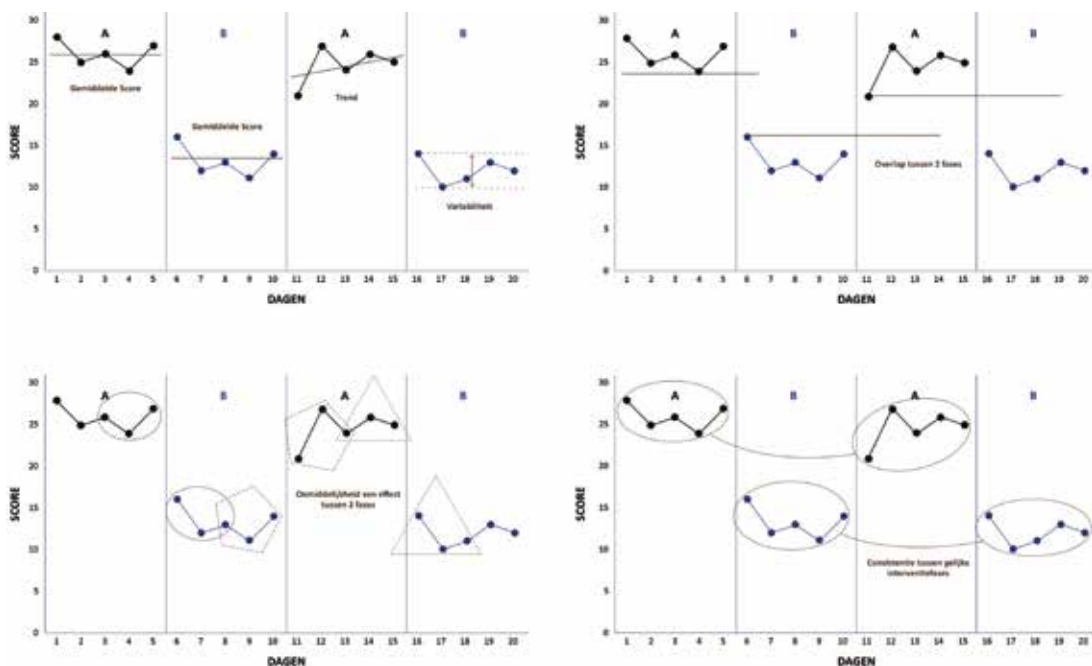
Het gebruik van visuele technieken is niet zonder problemen. Herhaaldelijk is aangetoond dat het een verhoogd risico op type I-fouten inhoudt (Allison e.a. 1992). Onderzoekers kunnen misleid worden door de manier waarop de data gepresenteerd worden; grafieken kunnen bijvoorbeeld gemanipuleerd worden door de schaalkeuze (Wallace & Kofoed 1994; Bulté & Onghena 2012). Perdices e.a. (2009) geven als kritiek dat er bij visuele technieken geen formele criteria of beslissingsregels worden gehanteerd en dus dat het interpreteren van de grafieken onderzoekerafhankelijk is. Veelal wordt aangeraden om de grafische technieken te vervolledigen met statistische analysetechnieken (Bulté & Onghena 2012; Manolov & Onghena 2017).

Bij statistische analyse kan het gaan over louter beschrijvende maten van effectgrootte of over statistische inferentie. De meest voor de hand liggende keuzes zijn tijdreeksenanalyse, randomiseringstoetsen of multiniveau-analyse. Eenvoudige t-toetsen of klassieke technieken uit de parametrische statistiek leveren vertekende resultaten op omdat deze technieken gebaseerd zijn op assumpties van onafhankelijke observaties of onvoldoende rekening houden met de specifieke kenmerken van n=1-trials (Houle 2009). De gebruiksvriendelijke en voor iedereen gratis beschikbare onlinesoftware om n=1-data op een geëigende manier te analyseren zorgt ervoor dat deze statistische technieken ook binnen handbereik van de clinicus liggen (Bulté & Onghena 2013; Heyvaert & Onghena 2014; Manolov & Moeyaert 2017, <https://cran.r-project.org/web/packages/RcmdrPlugin.SCDA/index.html>).

**METHODE**

Als eerste zochten we naar bestaande systematische reviews over n=1-trials. Twee relevante reviews werden

**FIGUUR 2** Visuele/grafische analyse



gevonden. In hun systematische review onderzochten Gabler e.a. (2011) alle n=1-trials verschenen in de medische literatuur in de periode 1986-december 2010 in de databanken PubMed en Embase. Zij includeerden 100 artikelen, waarvan ze 10 artikelen plaatsten in de subcategorie ‘ADHD’ en 28 andere in de subcategorie ‘neuropsychiatrisch (niet ADHD)’. Wij hadden rechtstreeks contact met de eerste auteur om de referentielijsten van beide subcategorieën te verkrijgen. Op deze manier werden 10 unieke artikelen met n=1-trials binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie geïdentificeerd.

Punja e.a. (2016) includeerden in hun review n=1-trials met stimulantia versus placebo bij kinderen met ADHD, verschenen in de periode 1950-2013 in de databanken Medline, Embase en PsycINFO. Zij includeerden 14 artikelen. Beide reviews hadden een overlap van 6 artikelen.

Vervolgens werd de zoekterm ‘N-of-1’ ingegeven in PubMed en Embase voor de periode januari 2011-juli 2016; dit leverde 227 unieke artikelen op. Op basis van titel en abstract werden 177 artikelen geëxcludeerd die geen n=1-trials rapporteerden en nadien nog eens 42 omdat ze n=1-trials bij somatische aandoeningen beschreven. Na exclusie van 6 artikelen handelend over n=1-trials binnen de volwassenenpsychiatrie bleven er slechts 2 artikelen over om toe te voegen aan de eerder gevonden 18 artikelen.

**FIGUUR 3** geeft de flowchart voor de artikelselectie weer.

## RESULTATEN

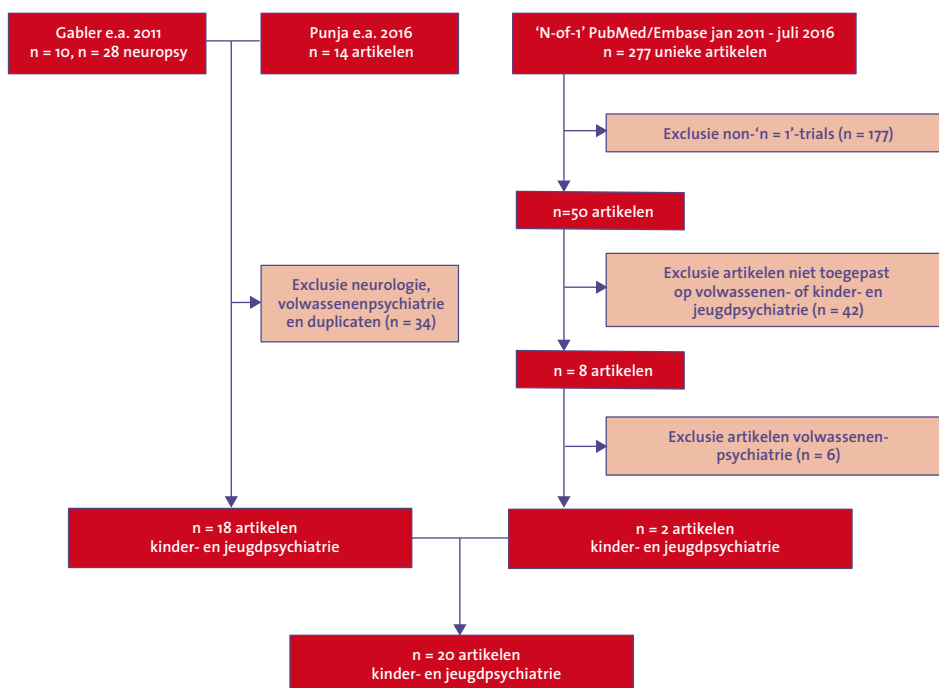
### Toepassingen van n=1-trials in de kinder- en jeugdpsychiatrie

Opmerkelijk is dat alle 20 artikelen handelden over n=1-trials met stimulantia versus placebo bij kinderen/jeugdigen met AD(H)D. In 15 artikelen gebruikten de auteurs n=1-trials om de werkzaamheid van stimulantia te toetsen, 4 artikelen toetsten daarnaast ook een dosering van de stimulantia, 1 artikel ging de houding van ouders t.a.v. stimulantia na. Sommige artikelen rapporteerden meerdere n=1-trials. De publicatiejaren varieerden van 1981 tot 2014. De verschillende kenmerken van de 20 geïnccludeerde artikelen zijn weergegeven in **TABEL 1A** en **1B**.

### Studieopzet/methodologie

Zowel de duur van de interventiefases als het aantal cross-overinterventieparen waren sterk variabel. De duur per interventie schommelde van 1 dag tot 1 maand, het aantal interventieparen van 1 tot 10. Er was slechts 1 artikel waarin men de aanbevolen 10 interventieparen toepaste. In 4 artikelen beschreven de auteurs een studieopzet waarbij ze geen alternerende interventieparen gebruikten, maar toch spraken zij over n=1-trials. In 18 artikelen gaven auteurs aan dat hun onderzoek dubbelblind was, in 8 artikelen rapporteerden auteurs welke randomisatiemethode ze toepasten en 3 artikelen rapporteerden randomi-

**FIGUUR 3** Stroomdiagram van artikelselectie



**TABEL 1A** Karakteristieken van de 20 geïncludeerde artikelen

Publicatie	Diagnose	Aantal deel-nemers	Studieopzet	Duur van één interventie (dagen)	Randomisatie (methode)	Dubbel-blind	Interventie
Anderson 1981	ADHD	12	ABAB of ACAC of BCBC	14	?	Nee	Placebo vs. MPH (3 mg/kg) vs. gedragstherapeutische training
DiTraglia 1991	AD(H)D	31 en 26	AB	7	Ja (nummerlijst)	Ja	MPH (10 mg 3x/dag) vs. Placebo
Duggan 2000	ADHD	4	ABABAB	7	Ja (?)	Ja	DEX vs. placebo
Helsel 1989	ADHD + mentale retardatie	4	AB <sub>1</sub> AB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> (minstens 4 keer elke interventie)	1	Ja (randomisatieschema)	Ja	Placebo vs. MPH (verschillende doses: 0,3 tot 0,9 mg/kg)
Hupp 2002	ADHD	3	ABAB	?	?	Ja	Placebo vs. MPH (7,5 mg) of amfetamine (Adderral) (10mg)
Kamien 1998	ADHD	1	ABAB	30	Ja (opgooien muntstuk)	Ja	DEX vs. placebo
Kent 1999	ADHD	50	AB <sub>0,3</sub> B <sub>0,6</sub>	7	Ja (?)	Ja	Placebo vs. MPH (0,3; 0,6 mg/kg)
Kutcher 1986	AD(H)D	1	1. AB <sub>10</sub> AB <sub>10</sub> 2. B <sub>10</sub> B <sub>20</sub> B <sub>30</sub>	1.4 2.4	?	?	1. Placebo vs. MPH (10 mg 3x/dag) 2. 10 mg vs. 20 mg vs. 30 mg 3x/d
LaRue 2008	ADHD	5	AB (x10)	1	?	Ja	Placebo vs. amfetaminezouten (20 mg)/d-amfetamine (20 mg)/MPH (36 of 54 mg)
McBride 1988	AD(H)D	73	AB	14	Ja (opgooien muntstuk)	Ja	MPH (0,3 mg/kg/dosis) vs. placebo
Neef 2005	ADHD	4	ABAB	7	?	Ja	Placebo vs. MPH (verschillende doses) of DEX (10 mg)
Nikles 2006	ADHD	108	ABABAB	7	Ja (?)	Ja	DEX of MPH vs. placebo/ MPH/DEX
Nikles 2014	Traumatic Brain Injury + secundaire ADHD	5	ABABAB	7	Ja (randomisatieschema)	Ja	Placebo vs. MPH/DEX (verschillende doses)
Payton 1989	ADHD + mentale retardatie	3	1. AB <sub>5</sub> B <sub>10</sub> AB <sub>5</sub> B <sub>10</sub> 2. A B <sub>10</sub> B <sub>15</sub> A B <sub>10</sub> B <sub>15</sub> B <sub>20</sub> B <sub>10</sub> B <sub>20</sub> 3. AB <sub>10</sub> B <sub>5</sub> B <sub>15</sub> AB <sub>10</sub> B <sub>15</sub> B <sub>20</sub>	5	?	Ja	1. Placebo vs. DEX (5,10 mg) 2. Placebo vs. MPH (10, 15, 20 mg) 3. Placebo vs. MPH (5, 10, 15, 20 mg)
Porrino 1983	ADHD	12	ABAB	7	Nee	Ja	Placebo vs. DEX (max15 mg/dag)

**TABEL 1A** Karakteristieken van de 20 geïncludeerde artikelen (vervolg)

Publicatie	Diagnose	Aantal deel-nemers	Studieopzet	Duur van één interventie (dagen)	Randomisatie (methode)	Dubbel-blind	Interventie
Reitman 2001	ADHD	3	ABAB (x?)	?	?	Ja	Placebo vs. MPH (10 of 15 mg)
Speltz 1988	ADHD + ODD	1	AB <sub>2,5</sub> B <sub>5</sub> B <sub>2,5</sub> B <sub>5</sub> A B <sub>5</sub> B <sub>2,5</sub>	1	Nee	Ja	Placebo vs. DEX (2,5; 5 mg)
Taragin 2013	ADHD	21	AB (x4)	7	Ja (tabel met random nummers)	Ja	Placebo vs. MPH (0,3 mg/kg 1x/dag)
Ullmann 1986	ADD	118	AB <sub>0,3</sub> AB <sub>0,5</sub> AB <sub>0,8</sub>	7	?	Ja	Placebo vs. MPH (0,3; 0,5; 0,8 mg/kg)
Zwaigenbaum 2006	ADHD + syndroom van Williams	2	AB (x 3 en x 5)	7	Ja (tabel met random nummers)	Ja	MPH vs. placebo

AD(H)D: attention deficit (and hyperactivity) disorder; ODD: oppositional and defiant disorder; MPH: methylfenidaat; DEX: dexamfetamine.  
 Studiedesign: één hoofdletter staat voor één interventie

**TABEL 1B** Karakteristieken van de 20 geïncludeerde artikelen

Publicatie	Meetinstrumenten (frequentie)	Uitkomsteninterpretatie	Doel	Aanbevolen voor gebruik
Anderson 1981	Conners en CCT (wekelijks)	?	Werkzaamheid	/
DiTraglia 1991	Conners (wekelijks)	Grafisch	Werkzaamheid	Ja
Duggan 2000	Conners (wekelijks) posttrial semigestructureerde interviews	?	Werkzaamheid	Ja
Helsel 1989	Observatietaken, verkorte en IOWA-Conners (dagelijks behalve weekends)	Grafisch	Werkzaamheid, dosisbepaling	Ja
Hupp 2002	Niet vermeld	Grafisch	Werkzaamheid	/
Kamien 1998	Observatielijsten met 10 items (wekelijks)	?	Werkzaamheid	Ja
Kent 1999	Conners (wekelijks)	Behoeftte aan verbetering van ten minste 1 SD op de hyperactiviteit-subschaal op 1 van de Conners scorelijsten en positieve commentaren van ouders en leerkrachten	Werkzaamheid	Ja
Kutcher 1986	Afgeleide van Conners (dagelijks)	50% reductie van symptomen, t-toets	Werkzaamheid, dosisbepaling	Ja
LaRue 2008	Observatie van spelkeuze (dagelijks)	Grafisch	Werkzaamheid	Ja

**TABEL 1B** Karakteristieken van de 20 geïncludeerde artikelen (vervolg)

Publicatie	Meetinstrumenten (frequentie)	Uitkomsteninterpretatie	Doel	Aanbevolen voor gebruik
McBride 1988	Verkorte Conners (wekelijks)	Respons indien ouders en/of leerkrachten verbetering zagen, vs. geen respons	Werkzaamheid	Ja
Neef 2005	Specifieke computertaak voor impulsiviteit (dagelijks)	Grafisch	Werkzaamheid	/
Nikles 2006	Conners, Du Pauls scorelijst IV (2 x/week)	Grafisch en 1. respons: verbeteren van scores onder medicatie bij alle interventieparen, 2. Mogelijke respons: verbeteren bij 2 van de 3 interventieparen, 3. geen respons	Werkzaamheid	Ja
Nikles 2014	Conners, BRIEF, ECBI (wekelijks)	?	Werkzaamheid	/
Payton 1989	Observaties, aangepaste Conners (dagelijks)	Grafisch	Werkzaamheid	/
Porrino 1983	Monitoring van de motorische activiteit gedurende 24 u /dag. Conners, Continuus Performance test, Teacher Rating Scale (wekelijks)	ANOVA, t-toetsen (geen individuele patiëntendata)	Werkzaamheid	/
Reitman 2001	Conners (dagelijks)	Grafisch	Werkzaamheid	/
Speltz 1988	Observaties, off-task behavior, leerkracht checklist (dagelijks)	Grafisch en C-statistische analyse	Werkzaamheid	/
Taragin 2013	Conners (wekelijks)	Geen individuele patiëntendata	Houding van ouders t.a.v. methylfenidaat	Ja
Ullmann 1986	ACTeRS (wekelijks)	Respons: indien scores minimum 20 percentiepunten hoger dan tijdens basislijn en minimum 20 percentiepunten lager bij placebo dan op de beste dosis	Werkzaamheid, dosisbepaling	Ja
Zwaigenbaum 2006	Conners (2x/week)	Mixed model-ANOVA, verbetering bij een detectie van minstens 50% reductie van de symptomen	Werkzaamheid, dosisbepaling	Ja

SD: standaarddeviatie; ANOVA: variantieanalyse; ACTeRS: ADD-H comprehensive teacher rating scale; BRIEF: Behaviour Rating Inventory of Executive Function; ECBI: Eyberg Child Behaviour Inventory; CCT: Children's Checking Test; Conners: Conners parent and teacher rating scales.

satie maar geen methode. In 13 artikelen bevelen de auteurs het gebruik van n=1-trials in de klinische praktijk aan om de werkzaamheid of dosis van stimulantia te bepalen voor individuele patiënten, maar ook om te komen tot een nauwkeuriger voorschrijfgedrag voor stimulantia.

### Metten en interpreteren van resultaten

Verschillende symptoomvragenlijsten werden gebruikt. In 12 artikelen gebruikte men ouders en leerkrachten als informatiebron, 5 artikelen enkel de leerkrachten. De frequentie van de metingen varieerde van 1 tot 7 keer per interventieperiode.

In de 20 geïncludeerde artikelen gebruikten de auteurs uiteenlopende methodes om de resultaten van hun  $n=1$ -trials te interpreteren. In 5 artikelen was het onduidelijk welke methode er toegepast werd. In 1 artikel combineerde men een grafische analyse met een statistische, in 7 artikelen paste men enkel een grafische analyse toe, en in 1 artikel enkel een statistische analyse. In de andere 6 artikelen bepaalde men een klinische afkapwaarde voor substantiële verbetering en combineerde dit met een grafische of statistische analyse.

## DISCUSSIE

### **$N=1$ -trials en ADHD**

Ons literatuuronderzoek leverde 20 artikelen op met  $n=1$ -trials waarbij uitsluitend stimulantia werden onderzocht bij kinderen/jongeren met ADHD.  $N=1$  trials met stimulantia bij ADHD voldoen perfect aan de voorwaarden voor indicatiestelling voor  $n=1$ -trials: 1. ADHD heeft een chronisch en redelijk stabiel karakter, 2. stimulantia hebben een snelle start van de werking en een korte halfwaardetijd, 3. er zijn vaak vooroordelen en twijfels over het gebruik van stimulantia, waarbij ouders zekerheid over effectiviteit en dosering willen, 4. er is bezorgdheid over eventuele over- en onderbehandeling. Clinici kunnen dus bij twijfel over de effectiviteit een onderbouwde keuze maken.

Als de kwaliteitsrichtlijnen voor  $n=1$ -trials gevolgd worden, dan vinden wij het economisch niet te verantwoorden om bij elk kind/jongere met ADHD een  $n=1$ -trial uit te voeren. Wij zijn echter van mening dat het nuttig kan zijn bij kinderen bij wie er twijfel bestaat over de werkzaamheid van stimulantia, of van wie de ouders aarzelen over het starten met medicatie, maar zeker ook bij complexe beelden van ADHD met zeldzame comorbiditeit.

### **Voldoen de gevonden $n=1$ -trials aan de huidige kwaliteitscriteria?**

In de literatuur is een eerste stap naar rapportagerichtlijnen gezet met het CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement (Vohra e.a. 2016) en ook de methodologische richtlijnen van het What Works Clearinghouse (Kratochwill e.a. 2010) zijn bruikbaar. Volgens ons zijn er nog meer statistisch basiswerk, consensusvorming en onderzoekservaring nodig om tot eenduidige standaarden te komen om zo de kwaliteit van  $n=1$ -trials te verhogen.

Methodologisch volgde geen van de 20 gevonden artikelen de genoemde richtlijnen. Verder onderzoek hiernaar is dus noodzakelijk. LaRue e.a. (2008) zijn de enigen die 10 interventieparen hebben gebruikt. Het is voornamelijk de statistische interpretatie van de uitkomsten die tekortschoot

in de gevonden studies, waardoor deze niet voldoende gefundeerd zijn.

### **Voorstel voor studieopzet/methodologie**

Kinder- en jeugdpsychiaters passen regelmatig  $n=1$ -trials toe in de vorm van enkelvoudige (met 1 interventiepaar) dubbelblinde proeven. Wij doen de volgende aanbevelingen voor een meer gefundeerd gebruik van  $n=1$ -trials.

Allereerst is betrokkenheid van een apotheker nodig voor randomisering en voor het maken van identieke placebo- en medicatiecapsules, zodat arts en patiënt geblindeerd worden. Ouders, leerkracht(en) en de jongere zelf zullen dienen als informatiebron om vragenlijsten in te vullen. Wij stellen twee mogelijke studieontwerpen voor:

- Een opzet met minstens 4 interventieparen, met een duur van 5 dagen per interventie en dagelijks invullen van vragenlijsten door alle informatiebronnen (Kratochwill e.a. 2010; 2013).
- Een opzet met minstens 10 interventieparen, met een duur van 2 dagen per interventie en dagelijks invullen van vragenlijsten door alle informatiebronnen (Guyatt e.a. 1988; Michiels e.a. 2017).

De totale duur bij beide studieontwerpen zal minstens 40 dagen bedragen en zal toenemen als meerdere doses stimulantia met elkaar vergeleken worden. Voor de interpretatie van de resultaten adviseren we zowel visuele als statistische analyse middels gebruiksvriendelijke en gratis beschikbare software (Bulté & Onghena 2013; Heyvaert & Onghena 2014; Manolov & Moeyaert 2017). Verder onderzoek hiernaar is noodzakelijk.

Beide studiemethodes zijn arbeidsintensief voor alle informatiebronnen. Na afloop adviseren we om als clinicus in dialoog te gaan met de ouders en patiënten over de gevonden resultaten en over de overeenkomst of discrepantie met het klinisch ervaren effect. Het is belangrijk om breder te kijken dan statistische significantie alleen (Heyvaert & Onghena 2014).

### **Andere toepassingen binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie?**

$N=1$ -trials zouden ook geschikt kunnen zijn voor andere kinder- en jeugdpsychiatrische beelden. Bij autisme zou de symptomatische medicamenteuze behandeling van irriteerbaarheid, angst- en/of gedragsproblemen een indicatie kunnen zijn, waarbij de werkzaamheid van antipsychotica onderzocht kan worden. Bij ticstoornissen zou de werkzaamheid van antipsychotica/stimulantia onderzocht kunnen worden. Tics hebben een fluctuerend karakter, wat voor interpretatieproblemen kan zorgen. Het zal dus belangrijk zijn om voldoende lange interventieperiodes in te bouwen en meerdere interventieparen uit te testen.



Naast medicamenteuze  $n=1$ -trials zouden ook niet-medicamenteuze behandelingen aan de hand van een  $n=1$ -trial geëvalueerd kunnen worden. In de gedragswetenschappelijke literatuur bestaat er een lange traditie *van single-case experimental research* voor de evaluatie van psychotherapeutische en andere niet-medicamenteuze interventies (Barlow & Hersen 1973).

## Beperkingen

Deze review heeft enkele beperkingen. Ten eerste werd de systematische literatuurstudie bemoeilijkt door het ontbreken van een MeSH-term voor  $n=1$ -trials. We gebruikten slechts 1 zoekterm 'N-of-1'. Ten tweede werd enkel gezocht in de databases PubMed en Embase, waarbij de meer gedragswetenschappelijke databases niet werden onderzocht. Ten derde beperkten de gevonden studies zich tot onderzoek met stimulantia en ten slotte voldeden ze niet aan de actuele kwaliteitscriteria voor  $n=1$ -trials.

## CONCLUSIE

Wij onderzochten de toepassing en de methodologie van  $n=1$ -trials binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie aan de hand van een systematische review. Ondanks de mogelijkheden en de voordelen van  $n=1$ -trials blijken de toepassingen binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie tot nu toe nogal beperkt. Wij vonden enkel artikelen over  $n=1$ -trials met stimulantia bij ADHD, waarbij er geen uniformiteit opgemerkt werd in de gebruikte protocollen, noch in de uitkomsteninterpretatie.

Verder valt op dat er een groot verschil bestaat tussen de gepubliceerde toepassingen en de stand van zaken wat betreft methodologie en statistiek van  $n=1$ -trials. Dat is niet verwonderlijk aangezien de toepassingen over een hele periode worden geselecteerd, terwijl de standaarden en richtlijnen voor methodologie en statistiek pas de laatste jaren uitkristalliseren. Gezien de goed omschreven methodologische aanbevelingen en de vrij toegankelijke statistische technieken, concluderen wij dat  $n=1$ -trials een bruikbare en toepasbare manier zijn voor de kinder- en jeugdpsychiater om gepersonaliseerde zorg te bieden.

## LITERATUUR

- Allison DB, Franklin RD, Heshka S. Reflections on visual inspection, response guided experimentation, and type I error rate in single-case designs. *J Exp Educ* 1992; 61: 45-51.
- Anderson EE, Clement PW, Oettinger Jr. L. Methylphenidate compared with behavioral self-control in attention deficit disorder: Preliminary report. *J Dev Behav Pediatr* 1981; 2: 137-40.
- Backman CL, Harris SR. Case studies, single-subject research, and N of 1 randomized trials: comparisons and contrasts. *Am J Phys Med Rehabil* 1999; 78: 170-6.
- Barlow DH, Hersen M. Single-case experimental designs: uses in applied clinical research. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 319-25.
- Bulté I, Onghena P. When the truth hits you between the eyes: A software tool for the visual analysis of single-case experimental data. *Methodology* 2012; 8: 104-14.
- Bulté I, Onghena P. The Single-Case Data Analysis package: analysing single-case experiments with R software. *J Mod App Stat Meth* 2013; 12: 450-78.
- DiTraglia J. Methylphenidate protocol: feasibility in a pediatric practice. *Clin Pediatr* 1991; 30: 656-60.
- Duggan CM, Mitchell G, Nikles CJ, Glasziou PP, Del Mar CB, Clavarino A. Managing ADHD in general practice. N of 1 trials can help! *Aust Fam Physician* 2000; 29: 1205-09.
- Faber A, Keizer RJ, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT, Tobi H. Use of double-blind placebo-controlled N-of-1 trials among stimulant-treated youths in The Netherlands: a descriptive study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 57-63.
- Gabler NB, Duan N, Vohra S, Kravitz RL. N-of-1 trials in the medical literature: a systematic review. *Med Care* 2011; 49: 761-8.
- Guyatt GH, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, e.a. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1988; 139: 497-503.
- Hale JB, Hoepfner JB, DeWitt MB, Coury DL, Ritacco DG, Trommer B. Evaluating medication response in ADHD: Cognitive, behavioral, and single-subject methodology. *J Learn Disabil* 1998; 31: 595-607.
- Helsel WJ, Hersen M, Lubetsky MJ, Fultz SA, Sisson L, Harlovic CH. Stimulant drug treatment of four multihandicapped children using a randomized single-case design. *J Multihandicapped Person* 1989; 2: 139-54.
- Heyvaert M, Onghena P. Randomization tests for single-case experiments: State of the art, state of the science, and state of the application. *J Contextual Behav Sci* 2014; 3: 51-64.
- Houle TT. Statistical analyses for single-case experimental designs. In: Barlow DH, Nock MK, Hersen M, red. *Single-case experimental designs: Strategies for studying behavior change* (3rd ed.). Boston: Allyn & Bacon; 2009. p 271-305.

- Hupp SD, Reitman D, Northup J, O'Callaghan P, LeBlanc M. The effects of delayed rewards, tokens and stimulant medication on sportsmanlike behavior with ADHD-diagnosed children. *Behav Modif* 2002; 26: 148-62.
- Kamien M. The use of an N-of-1 randomised clinical trial in resolving therapeutic doubt. The case of a patient with an 'attention disorder'. *Aust Fam Physician* 1998; 27 (Suppl 2): S103-5.
- Kent MA, Camfield CS, Camfield PR. Double-blind methylphenidate trials: practical, useful, and highly endorsed by families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1292-6.
- Kratochwill TR, Hitchcock JH, Horner RH, Levin JR, Odom SL, Rindskopf DM, e.a. Single-case designs technical documentation. 2010 [http://ies.ed.gov/ncee/wwc/pdf/wwc\\_scd.pdf](http://ies.ed.gov/ncee/wwc/pdf/wwc_scd.pdf)
- Kratochwill TR, Hitchcock JH, Horner RH, Levin JR, Odom SL, Rindskopf DM e.a. Single-case intervention research design standards. *Remedial Spec Educ* 2013; 34: 26-38.
- Kutcher SP. Assessing and treating attention deficit disorder in adolescents. The clinical application of a single-case research design. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 710-5.
- LaRue Jr RH, Northup J, Baumeister AA, Hawkins MF, Seale L, Williams T, e.a. An evaluation of stimulant medication on the reinforcing effects of play. *J Appl Behav Anal* 2008; 41: 143-7.
- Manolov R, Moeyaert M. How can single-case data be analyzed? Software resources, tutorial, and reflections on analysis. *Behav Modif* 2017; 41: 179-228.
- Manolov R, Onghena P. Analyzing data from single-case alternating treatments designs. *Psychol Methods* 2017; doi: 10.1037/met000133.
- McBride MC. An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder. *J Pediatr* 1988; 113: 137-45.
- Michiels B, Heyvaert M, Onghena P. The conditional power of randomization tests for single-case effect sizes in designs with randomized treatment order: A Monte Carlo simulation study. *Behav Res Methods* 2017; doi: 10.3758/s13428-017-0885-7.
- Neef NA, Bicard DF, Endo S, Coury DL, Aman MG. Evaluation of pharmacological treatment of impulsivity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Appl Behav Anal* 2005; 38: 135-46.
- Nikles CJ, Mitchell GK, Del Mar CB, Clavarino A, McNair N. An n-of-1 trial service in clinical practice: Testing the effectiveness of stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006; 117: 2040-6.
- Nikles CJ, McKinlay L, Mitchell GK, Carmont SA, Senior HE, Waugh MC, e.a. Aggregated n-of-1 trials of central nervous system stimulants versus placebo for paediatric traumatic brain injury: a pilot study. *Trials* 2014; 15: 54.
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Payton JB, Burkhart JE, Hersen M, Helsen WJ. Treatment of ADHD in mentally retarded children: A preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 761-7.
- Perdices M, Tate RL. Single-subject designs as a tool for evidence-based clinical practice: Are they unrecognized and undervalued? *Neuropsychol Rehabil* 2009; 19: 904-27.
- Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D, Ismond DR, Bunney Jr. WE. A naturalistic assessment of motor activity of hyperactive boys (Stimulant drug effects). *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 688-93.
- Punja S, Xu D, Schmid CH, Hartling L, Urichuk L, Nikles CJ, e.a. N-of-1 trials can be aggregated to generate group mean treatment effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2016; 76: 65-75.
- Reitman D, Hupp SDA, O'Callaghan PM, Gully V, Northup J. The influence of a token economy and methylphenidate on attentive and disruptive behavior during sports with ADHD-diagnosed children. *Behav Modif* 2001; 25: 305-23.
- Speltz ML, Varley CK, Peterson K, Beilke RL. Effects of dextroamphetamine and contingency management on a preschooler with ADHD and oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 175-8.
- Taragin D, Berman S, Zelnik N, Karni A, Tirosh E. Parents' attitudes toward methylphenidate using n-of-1 trial: a pilot study. *Atten Defic Hyperact Disord* 2013; 5: 105-9.
- Tate R, Perdices M, McDonald S, Togher L, Rosenkoetter U. The design, conduct and report of single-case research: Resources to improve the quality of the neurorehabilitation literature. *Neuropsychol Rehabil* 2014; 24: 315-31.
- Ullmann RK, Slesator EK. Responders, nonresponders, and placebo responders among children with attention deficit disorder. Importance of a blinded placebo evaluation. *Clin Pediatr* 1986; 25: 594-9.
- Vohra S, Shamseer L, Sampson M, Bukutu C, Schmid CH, Tate R, e.a. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *J Clin Epidemiol* 2016; 76: 9-17.
- Wallace AE, Koford LL. Statistical analysis of single case studies in the clinical setting: the example of methylphenidate trials in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994; 4: 141-50.
- Zwaigenbaum L, Dick P, Hanley-Derry M, Malone M, Jacobson S. 'N of 1' trials of methylphenidate in two children with Williams syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *J Dev Phys Disabil* 2006; 18: 45-58.

## SUMMARY

# N-of-1 trials in child and adolescent psychiatry: a closer look at stimulants

E. MORDIJCK, M. DANCKAERTS, P. ONGHENA

- BACKGROUND** An N-of-1 trial is a clinical trial studying the response of an individual to a particular intervention or different interventions in an objective, systematic way.
- AIM** To evaluate both the applications and the methodology of N-of-1 trials in child and adolescent psychiatry.
- METHOD** A systematic review using PubMed and Embase assessing N-of-1 trials published during the period 1986 – July 2016 with the following key-word: 'N-of-1'.
- RESULTS** 20 articles were included. All articles used N-of-1 trials to evaluate the effect of stimulant medications in children and adolescents with ADHD. Most articles recommended the use of the N-of-1 methodology in clinical practice, despite the large variation in methodology and in outcome interpretation of N-of-1 trials. The 20 articles didn't meet the current quality standards for N-of-1 trials.
- CONCLUSION** Despite the advantages of N-of-1 trials, the applications in child and adolescent psychiatry turn out to be rather limited and specific. N-of-1 trials have more to offer regarding both clinical practice and research in child and adolescent psychiatry. If the methodological recommendations are sufficiently met, N-of-1 trials could provide a useful and applicable tool for the child- and adolescent psychiatrist to offer individual patient care.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)5, 315-325

**KEY WORDS** ADHD, child- and adolescent psychiatry, N-of-1 trials, stimulant medication, systematic review