

Behandeling met atomoxetine van Belgische kinderen met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

Een prospectief, open onderzoek

S. CROMMEN, M. DANCKAERTS

ACHTERGROND Bij de behandeling van de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen wordt atomoxetine, als niet-stimulerend geneesmiddel, onderzocht. Eerder Amerikaans onderzoek toonde een verbetering van ADHD-symptomen.

DOEL De veiligheid en de werkzaamheid evalueren van atomoxetine bij de behandeling van Belgische schoolkinderen met ADHD.

METHODE Een prospectief, open onderzoek van atomoxetine als behandeling van 36 kinderen met ADHD (leeftijd 6 - 13 jaar). De werkzaamheid werd geëvalueerd via rapportage van de ADHD-symptomen door de ouders tijdens iedere visite en via gedragsvragenlijsten voor de leerkracht. Bijwerkingen, bloedwaarden en cardiovasculaire parameters werden geregistreerd.

RESULTATEN Atomoxetine (gemiddelde einddosis 1,55 mg/kg/dag) werd goed verdragen. Atomoxetine verminderde significant de kernsymptomen van ADHD. Van de 36 kinderen voldeden er 21 (58%) aan de responscriteria (> 25% vermindering op de ADHD-Rating Scale-IV-Parent Version - Investigator Administered and Scored en een uiteindelijke score op de Clinical Global Impression Severity Scale - ADHD van 1 of 2). Van de 21 kinderen, die de 10 weken durende behandeling voltooiden, voldeden 20 kinderen (95%) aan de responscriteria.

CONCLUSIE Deze Belgische onderzoeksresultaten komen overeen met de positieve resultaten uit gecontroleerd Amerikaans onderzoek en ondersteunen het belang van verder onderzoek verspreid over verschillende centra in de wereld.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)4, 209-218]

TREFWOORDEN aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, atomoxetine, kind

Als behandeling van de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) is een combinatie van farmacotherapie en gedragsinterventies het meest doeltreffend, waarbij psychostimulantia tot op heden beschouwd worden als eerste keus (MTA Cooperative Group 1999). Hoewel psychostimulantia meestal doeltreffend en veilig zijn, vertoont minstens 30% van de hiermee behandelde kinde-

ren onvoldoende verbetering of ongewenste bijwerkingen die leiden tot discontinuering (Spencer e.a. 1996). Bij 60% van de kinderen met een comorbide angst- of stemmingsstoornis ligt de werkzaamheid van psychostimulantia nog lager en bij een comorbide manische stoornis kunnen de stemmingswisselingen bij gebruik van psychostimulantia zelfs toenemen (Biederman e.a. 1999;

Du Paul e.a. 1994). De inname van psychostimulantia in de late namiddag of 's avonds leidt soms tot onacceptabele slaapstoornissen. Sommige kinderen nemen daarom deze late dosis niet en zijn bijgevolg in de late namiddag of 's avonds niet beschermd door psychostimulantia. Daardoor kunnen de ADHD-symptomen opleven wanneer zij thuis komen van school, huiswerk maken of naschoolse activiteiten ondernemen. Ook hebben psychostimulantia een potentieel verslavend effect, waardoor er blijvend controversie heerst over hun gebruik. Dit zijn allemaal redenen waarom de zoektocht naar een alternatief product belangrijk blijft.

Uit onderzoek naar de pathofysiologie van ADHD blijkt dat er sprake is van een disregulatie van de centrale dopaminerge en noradrenerge banen die instaan voor de modulatie van de hogere corticale functies zoals aandacht, waakzaamheid, alertheid en de uitvoerende functies (Biederman & Spencer 1999; Zametkin & Liotta 1998). Tijdens de zoektocht naar een alternatieve medicamenteuze behandeling van ADHD toonde het tricyclische antidepressivum desipramine-HCl (sinds 2002 uit de handel) reeds zijn werkzaamheid aan (Wilens e.a. 1996), maar dit was minder aangewezen bij deze indicatie omwille van veiligheidsbeperkingen (Biederman e.a. 1995).

Atomoxetine is een uiterst specifieke remmer van de presynaptische noradrenalinetheropname, met een minimale affiniteit voor de andere neurotransmittersystemen. Het werd aanvankelijk onderzocht als antidepressivum en pas later als middel bij de behandeling van ADHD. Uit veiligheidsonderzoeken en placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen bleek dat atomoxetine ADHD-symptomen reduceert en dat het goed verdragen wordt, ook inzake cardiale bijwerkingen (Spencer e.a. 1998). Twee initiële Amerikaanse open onderzoeken bevestigden de positieve resultaten bij kinderen (Kratochvil e.a. 2001, Spencer e.a. 2001). Vier Amerikaanse gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken bij kinderen hebben een positief effect van atomoxetine aangetoond. Hierbij werd de ADHD-Rating Scale-IV-Parent

Version - Investigator Administered and Scored (ADHD-RS-Parent-Inv) als voornaamste meetinstrument van de efficiëntie gebruikt (Michelson e.a. 2002a; Michelson e.a. 2001).

Via het in dit artikel beschreven open onderzoek in twee Vlaamse centra (Leuven en Antwerpen) werden in België de allereerste ervaringen opgedaan met het nieuwe geneesmiddel atomoxetine. Het onderzoek is een onderdeel van een grootschalig Europees multicentrumonderzoek waaraan centra uit 14 niet-Amerikaanse landen deelnemen. Het doel is de werkzaamheid en de veiligheid van atomoxetine bij de behandeling van ADHD te testen. In dit artikel worden deze eerste Belgische onderzoeksresultaten geplaatst naast de reeds bekende resultaten uit open en gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek.

METHODE

Personen De patiënten waren kinderen, die bij de eerste visite tussen de 6 en 15 jaar oud waren en die over een normale intelligentie beschikten ($IQ > 75$ aan de hand van 4 subtesten van de Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised: woordenschat, overeenkomsten, figuurleggen, blokpatronen) (Wechsler 1974). Zij voldeden aan de diagnostische criteria voor ADHD volgens de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), met inbegrip van de criteria voor 'age of onset' en weerslag op het functioneren. Deze diagnose werd vastgesteld met behulp van een klinisch interview en de Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children - Present and Life-time version (K-SADS-PL; Kaufman e.a. 1996). Tevens behaalden zij op de ADHD-RS-Parent-Inv een score van minimaal 1,5 standaarddeviatie boven de leeftijds- en geslachtsnormen voor hun diagnostische subtype (Du Paul e.a. 1998).

Patiënten werden uitgesloten van het onderzoek als: zij bij aanvang minder dan 20 kg wogen; zij psychotrope of sympathicomimetische medicatie innamen; zij een voorgeschiedenis hadden van autisme, psychose, bipolaire-I- of -II-stoornis

of van ernstige allergische reacties of nevenwerkingen op geneesmiddelen; er sprake was van drugs- of alcoholgebruik in de drie maanden voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek; er sprake was van klinisch significante somatische condities, op dat moment of in de voorgeschiedenis (zoals hypertensie, organisch hersenletsel, epilepsie); er bij aanvang abnormale laboratoriumwaarden waren (incl. TSH, thyroid-stimulating hormone) of een abnormaal ECG. Zwangere meisjes of seksueel actieve meisjes die geen medisch verantwoorde anticonceptiemethode gebruikten, moesten eveneens van het onderzoek uitgesloten worden.

De patiënten werden gerekruteerd via de kinder- en jeugdpsychiatrische poliklinieken van beide centra en via de oudervereniging Zit Stil. Na uitleg over de procedure en het doel van het onderzoek werd er een geschreven informed consent verkregen, zowel van de ouders of de voogd als van de kinderen. Het onderzoek verkreeg de toestemming van de ethische commissie van ieder betrokken onderzoekscentrum.

Diagnostiek Voorafgaand aan het onderzoek ondergingen de patiënten een kinderpsychiatrische evaluatie met tevens aandacht voor de medische voorgeschiedenis, een gestructureerd diagnostisch interview, een lichamelijk onderzoek (inclusief Tanner-stadium (lichamelijke ontwikkeling)), laboratoriumonderzoek (volledig bloedonderzoek met leverfunctie, TSH, urineonderzoek (inclusief drugsscreening) en een ECG. Omdat atomoxetine gemetaboliseerd wordt door de hepatische cytochroom-P450-enzymen, werd er ook een CYP2D6-genotypering verricht, waardoor de patiënten konden worden onderscheiden in 'trage' en 'snelle' metaboliseerders.

Meetinstrumenten Om de veranderingen tijdens de behandeling te volgen, werd de ADHD-RS-IV-Parent-Inv gebruikt voor het evalueren van de medicamenteuze effecten bij kinderen en volwassenen (Du Paul e.a. 1998). De schaal evalueert elk van de 18 criteriasymptomen van ADHD

volgens DSM-IV op een schaal van 0 (niet aanwezig) tot 3 (duidelijk aanwezig). Een kinderpsychiater scoort elk van de 18 items volgens de van een ouder of een voogd verkregen informatie, door middel van een semi-gestructureerd interview. Aldus verkrijgt men een score voor hyperactiviteit (0 - 27), onoplettendheid (0 - 27) en een totaal-score op de ADHD-RS-IV-Parent-Inv (0 - 54).

De ernst van de ADHD-symptomen werd geëvalueerd door de kinderpsychiater aan de hand van de ADHD-specifieke Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-ADHD-S; van 1 = niet ziek, tot 7 = zeer ernstig ziek) (Conners & Barkley 1985).

Ook de werd de Conners' Parent Rating Scale-Revised - Short Form (CPRS-R-S) gebruikt, om het met ADHD gerelateerde probleemgedrag te inventariseren (Conners 1997). Deze 27-item-schaal werd ingevuld door de ouders, waarbij de ernst van het probleemgedrag werd gescoord (van 0 = helemaal niet waar, tot 3 = helemaal waar). Uit de CPRS-R-S werden scores berekend voor ADHD (0 - 36) en voor oppositioneel gedrag, cognitieve problemen en hyperactiviteit (0 - 18). Om het met ADHD gerelateerde probleemgedrag in de klassituatie te inventariseren, werd de Conners' Teacher Rating Scale-Revised - Short Form (CTRS-R-S) ingevuld door de leerkracht (Conners 1997). Deze schaal bestaat uit 28 items en de ernst van het probleemgedrag wordt gescoord op een schaal van 0 (helemaal niet waar) tot 2 (helemaal waar). Uit de CTRS-R-S werden eveneens scores berekend voor ADHD (0 - 24), oppositioneel gedrag (0 - 10), cognitieve problemen (0 - 10) en hyperactiviteit (0 - 14).

Om symptomen van depressie en angst te evalueren, werden de Children's Depression Inventory (CDI; 27 items, gescoord op een schaal van 0 - 2, maximumscore 54 voor kinderen vanaf 8 jaar) en de Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC: 39 items, gescoord op een schaal van 0 - 3, maximumscore 117) gebruikt. Dit zijn vragenlijsten die door de kinderen zelf ingevuld worden (Kovacs 1985; March e.a. 1997). Tevens werd hiervoor de Children's Depression Rating Scale - Revised gebruikt (CDRS-R: 17 items, gescoord op een schaal van 1 tot 5 of van 1 tot 7, minimumscore 17, maximum-

score 113). Dit is een semi-gestructureerd interview van de ouders (Poznanski & Mokros 1999).

Om het algemeen lichamelijk en psychosociaal welbevinden van de kinderen te meten, onafhankelijk van de onderliggende ADHD-problematiek, werd er gebruikgemaakt van de Child Health Questionnaire (CHQ). Deze vragenlijst bestaat uit 50 items en wordt ingevuld door de ouders (Landgrafe et al. 1996).

De ADHD-RS-IV-Parent-Inv en de CGI-ADHD-S werden afgenomen bij de start en bij iedere follow-upvisite. De CDI, de CDRS-R en de MASC werden afgenomen bij de start en bij visite 3, 6 en 10. De CPRS-R-S en de CHQ werden door de ouders ingevuld bij de start en bij visite 10. De CTRS-R-S werd door de leerkracht ingevuld na visite 1, 6 en 10. Bijwerkingen en begeleidende medicatie werden systematisch iedere visite geregistreerd.

Onderzoeksopzet Het onderzoek was ingedeeld in twee periodes. De eerste periode ging vooraf aan de toediening van de medicatie en bestond uit 2 visites. Tijdens deze visites vonden een eerste kinderpsychiatrische evaluatie, een lichamelijk onderzoek, aanvullende onderzoeken (zie boven) en een wash-out van geëxcludeerde begeleidende medicatie plaats.

De tweede periode was een open behandelingsfase en bestond uit 8 visites (3 tot 10). Visites 3 tot 6 gebeurden ongeveer 1 week na de vorige visite. Visites 7 en 8 vonden 2 weken na de voorafgaande visite plaats. Visites 9 en 10 werden 1 week na de vorige visite gepland.

De startdosis atomoxetine bedroeg 0,5 mg/kg/dag en werd tijdens de 2 volgende visites verhoogd tot 0,8 mg/kg/dag en vervolgens tot 1,2 mg/kg/dag. Wanneer deze dosis niet verdragen werd, kon er weer een lagere dosis ingesteld worden die wel getolereerd werd. Indien er onvoldoende verbetering was van de ADHD-symptomatologie kon de dosis nog verhoogd worden tot 1,8 mg/kg/dag met een maximum van 120 mg per dag. De medicatie werd toegediend in 2 giften per dag. De therapietrouw werd gevolgd door rechtstreekse vra-

gen en door de teruggebrachte tabletten atomoxetine te tellen bij iedere visite.

Bijwerkingen werden tijdens iedere visite nagevraagd bij ouders en kind. Om de cardiovasculaire effecten te volgen werden iedere visite bloeddruk en polsfrequentie gemeten en een ECG bij aanvang en bij visite 10. De bloeddrukwaarden werden geïnterpreteerd volgens de richtlijnen van The National Heart and Lung Institute (National High Blood Pressure Education Program Working Group 1996). Wanneer het ECG abnormaliteiten toonde in de zin van een PR-interval ≥ 200 msec, QRS-interval ≥ 120 msec of een QTc-interval ≥ 460 msec, werden de patiënten van het onderzoek uitgesloten. Er werd bij alle kinderen een bloed- en urineonderzoek gedaan bij de start en bij visite 10. Het gewicht werd iedere visite gecontroleerd en de lengte bij aanvang en bij visite 10. Begeleidende medicatie werd iedere visite nagevraagd.

Statistische analyse Voor binaire variabelen, zoals de analyse van een responder, werd het percentage patiënten berekend dat aan de criteria voldeed met een tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval. Een patiënt werd beschouwd als een responder wanneer zijn of haar score op de ADHD-RS-IV-Parent-Inv van visite 9 en 10 maximaal 75% van de score bij aanvang bedroeg. Bovendien moest een patiënt om een responder te zijn, een CGI-ADHD-S-score hebben van ≤ 2 tijdens visite 9 en 10. Voor oplopende en continue variabelen werden de veranderingen van de start tot het einde berekend via gepaarde t-toetsen en Wilcoxon-signed-rank-testen. Alle patiënten met een startmeting en ten minste 1 meting na de aanvangsmeting werden meegenomen in deze berekeningen.

RESULTATEN

Kenmerken kinderen Van de 39 kinderen, voor wie de informed consent getekend werd, vielen er 3 af voordat de medicatie gestart werd (2 voldeden niet aan de inclusiecriteria, 1 stopte om persoonlijke redenen). Van de 36 kinderen die de behan-

deling met atomoxetine begonnen, voltooiden er 21 (58%) het onderzoek. Eén kind (2,8%) stopte wegens een bijwerking (angst), 1 (2,8 %) door schending van het protocol (niet kunnen inslikken van de capsule met atomoxetine), 10 kinderen (27,8 %) stopten wegens het uitblijven van effect volgens de ouders en de onderzoeker en 1 (2,8 %) stopte omdat de ouders onvoldoende effect zagen. Twee kinderen (5,6 %) stopten om persoonlijke redenen het onderzoek, ondanks goed effect van de medicatie.

Vierendertig van de 36 deelnemende kinderen waren jongens (94%) en de gemiddelde leeftijd van de hele groep was 10,3 (standaarddeviatie (SD) 1,9 jaar; bereik 6,5-13,6). De groep 6- tot 12-jarigen bestond uit 29 kinderen (80,6%), de groep 12- tot 16-jarigen uit 7 (19,4%).

Tabel 1 toont de ADHD-subtypering, de comorbiditeit (36% heeft tevens een oppositioneel-opstandige gedragsstoornis), het voorafgaand gebruik van psychostimulantia, de familieanamnese en de genotypering van de onderzoekspopulatie.

Medicatie De einddosis bedroeg gemiddeld 1,55 mg/kg/dag met een minimale dosis van 0,87 mg/kg/dag en een maximale dosis van 1,78 mg/kg/dag binnen deze patiëntenpopulatie.

Medicamenteuze effecten op ADHD-symptomen en ernst daarvan De gemiddelde (significante) vermindering in totaalscore van de ADHD-RS-IV-Parent-Inv bedroeg 21,17 punten ($p < 0,001$) (tabel 2). De scores van onoplettendheid en hyperactiviteit/impulsiviteit werden eveneens significant verminderd met respectievelijk 11,11 punten ($p < 0,001$) en 10,06 punten ($p < 0,001$).

De ernst van de ADHD-symptomen volgens de CGI-ADHD-S nam significant af, met een gemiddelde vermindering van 2,36 (SD 1,53; startscore 5,08 (SD 0,81); $p < 0,001$).

Bij 61,1% van de totale onderzoekspopulatie ($n = 36$) verminderde de score van de ADHD-RS-IV-Parent-Inv met 40% of meer. Bij 58,3 % van de patiënten bedroeg de uiteindelijke CGI-ADHD-S-score bovendien 1 of 2. Dit betekent dat de impact

TABEL 1 Klinische eigenschappen en genotypering van de groep kinderen die deelnamen aan de behandelingsfase van het onderzoek naar effect en veiligheid van atomoxetine als behandeling van de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ($n = 36$)

n (%)	
ADHD-subtype volgens DSM-IV**	
gecombineerd	26 (72,2)
onoplettend	8 (22,2)
hyperactief/impulsief	2 (5,6)
Comorbiditeit**	
oppositieel-opstandig	13 (36,1)
gedragstoornis	
depressieve stoornis	0 (0,0)
angststoornis	0 (0,0)
Therapie met psychostimulantia in het verleden	32 (88,9)
Familieanamnese voor ADHD	
moeder	1 (2,8)
vader	2 (5,6)
grootouders	1 (2,8)
broers/zussen	13 (36,1)
CYP2D6-genotype	
snelle metaboliseerder	34 (94)
trage metaboliseerder	2 (6)

ADHD = aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

* klinisch interview

** Schedule for Affective Disorders and

Schizophrenia for School Aged Children - Present and Life-time version (K-SADS-PL)

van de ADHD-symptomen op het dagelijks functioneren verwaarloosbaar werd of minimaal. Bij 69,4% van de patiënten was de uiteindelijke CGI-ADHD-S-score ≤ 3 . Van de 36 kinderen die de behandeling met atomoxetine startten, voldeden er 21 (58,33%) aan de vooropgestelde responscriteria: een uiteindelijke score op de ADHD-RS-IV-Parent-Inv, die maximaal 75% van de startscore bedroeg én een uiteindelijke CGI-ADHD-S-score van ≤ 2 . Van de 21 patiënten, die 10 weken behan-

TABEL 2 Verandering van de score op de ADHD-Rating Scale-IV-Parent Version - Investigator Administered and Scored tijdens de behandeling met atomoxetine bij 36 kinderen met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (n=36)			
	Startwaarde (standaarddeviatie)	Verandering (standaarddeviatie)	p
Hyperactiviteit/impulsiviteit	19,53 (6,36)	-10,06 (8,83)	< 0,001
Onoplettendheid	21,28 (4,30)	-11,11 (8,27)	< 0,001
Totaal	40,81 (9,12)	-21,17 (16,20)	< 0,001
Het gaat hier om alle patiënten met ten minste 1 post-aanvangsvisite			
Wilcoxon Signed-Rank Test			

deling met atomoxetine voltooiden, voldeden er 20 (95,23%) aan deze responscriteria.

Effecten op met ADHD gerelateerd probleemgedrag De resultaten van de 4 subschalen van de door de ouders ingevulde CPRS-R-S staan in tabel 3(A). Behandeling met atomoxetine verbeterde significant de waarden op alle subschalen. Dit betekent dat ook symptomen van oppositioneel gedrag verminderden volgens de CPRS-R-S.

De resultaten van de 4 subschalen van de door de leerkracht ingevulde CTRS-R-S staan in tabel 3(B). De scores op de ADHD-Index en op de subschaal hyperactiviteit subschaal verbeterden significant.

Algemeen lichamelijk en psychosociaal welbevinden, depressie en angst Met betrekking tot de CHQ verbeterden de scores betreffende familieactiviteiten, gedrag in het algemeen en het globaal psychosociaal functioneren statistisch significant ($n = 33$; $p < 0,001$). De scores op de CDI, de MASC en de CDRS-R bleven stabiel.

Bijwerkingen Hoewel 33 van de 36 patiënten (91,67%) ten minste 1 bijwerking rapporteerden, waren deze bijwerkingen nooit ernstig. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren een specifieke vermindering van de eetlust (47%), hoofdpijn (31%), nausea (28%), hoge abdominale pijn (25%), vermoeidheid (14%), prikkelbaarheid (14%)

TABEL 3 Veranderingen in met aan ADHD gerelateerd probleemgedrag volgens de Conner's Parent Rating Scale-Revised - Short Form (A) en volgens de Conner's Teacher Rating Scale-Revised- Short Form (B) tijdens behandeling met atomoxetine			
	Startwaarde (standaarddeviatie)	Verandering (standaarddeviatie)	p
A: Conner's Parent Rating Scale-Revised - Short Form*			
ADHD-Index	29,26 (5,43)	-14,62 (9,40)	< 0,001
Subschaal cognitieve problemen	14,74 (3,30)	-7,68 (5,53)	< 0,001
Subschaal hyperactiviteit	12,74 (4,34)	-7,09 (5,28)	< 0,001
Subschaal oppositioneel	9,12 (4,35)	-2,97 (5,19)	0,002
B: Conner's Teacher Rating Scale-Revised- Short Form**			
ADHD-Index	23,37 (8,33)	-4,78 (7,18)	0,001
Subschaal cognitieve problemen	5,96 (3,56)	0,24 (4,33)	ns
Subschaal hyperactiviteit	12,15 (5,97)	-2,96 (4,15)	< 0,001
Subschaal oppositioneel	4,63 (4,04)	-0,96 (3,90)	ns
* alle patiënten met ten minste 1 post-aanvangsvisite (n = 34)			
** patiënten met ten minste 1 post-aanvangsvisite (n = 27), behalve voor de subschaal cognitieve problemen (n = 25)			
ADHD = aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit			
Wilcoxon Signed-Rank Test			
ns = niet significant			

TABEL 4 Bijwerkingen tijdens behandeling met atomoxetine van 36 kinderen met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

Bijwerking	n (%)
Aspecifieke vermindering van de eetlust	17 (47,2)
Hoofdpijn	11 (30,6)
Nausea	10 (27,8)
Hoge abdominale pijn	9 (25,0)
Vermoeidheid	5 (13,9)
Prikkelbaarheid	5 (13,9)
Nasopharyngitis	5 (13,9)
Affectlabiliteit	4 (11,1)
Hoest	4 (11,1)
Agressie	3 (8,3)
Aspecifieke emotionele stoornis	3 (8,3)
Pyrexie	3 (8,3)
Tics	3 (8,3)
Acute tonsillitis	3 (8,3)
Bronchitis	2 (5,6)
Depressieve stemming	2 (5,6)
Ernstige vermoeidheid	2 (5,6)
Griep	2 (5,6)
Negativisme	2 (5,6)
Het gaat hier om alle patiënten met ten minste 1 post-aanvangsvisite	

en nasopharyngitis (14%) (tabel 4). Eén patiënt stopte met het onderzoek wegens een niet-tolereerbare bijwerking (angst).

Vitale parameters, gewicht en ECG Tabel 5 toont dat er een toename van de gemiddelde pols-

frequentie werd vastgesteld, maar dat de toename in systolische en diastolische bloeddruk, gemeten in zittende houding, statistisch niet significant is. De lengte van de patiënten nam tijdens de onderzoeksperiode op significante wijze toe (1,25 cm; SD 0,77). Het gewicht van de patiënten wijzigde niet significant. Een analyse van de ECG's gaf geen bewijs voor effecten van atomoxetine op de geleiding, repolarisatie of het ritme. Er waren geen opvallende veranderingen in het bloedbeeld (biochemie, hematologie, TSH, leverfuncties).

DISCUSSIE

Via dit 10 weken durende, prospectieve, open onderzoek werden in België de allereerste ervaringen opgedaan met het nieuwe geneesmiddel atomoxetine.

De interpretaties van dit onderzoek worden mogelijk beperkt door de kleinschalige en open opzet van het onderzoek. Desalniettemin kunnen de onderzoeksresultaten toch geïnterpreteerd worden in het licht van het grootschalige, Europese, multicentrumonderzoek en in het licht van de resultaten van vier gecontroleerde Amerikaanse onderzoeken. Een belangrijke beperking is de korte duur van het onderzoek, waardoor men nog niets kan zeggen over de werkzaamheid/veiligheid van dit product op lange termijn.

De demografische kenmerken en de klinische eigenschappen van onze Belgische deelnemers wa-

TABEL 5 Veranderingen in vitale parameters, gewicht en ECG tijdens behandeling met atomoxetine voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

Variabele	Startwaarde (standaarddeviatie)	Verandering (standaarddeviatie)	p
Polsfrequentie (slagen/minuut)	81,45 (9,69)	8,87 (10,34)	< 0,001
Diastolische bloeddruk (mmHg)	67,18 (8,40)	4,84 (7,10)	ns
Systolische bloeddruk (mmHg)	103,87 (9,92)	3,53 (9,80)	ns
Gewicht (kg)	36,82 (10,77)	-1,02 (1,46)	ns
Lengte (cm)	141,66 (10,44)	1,25 (0,77)	< 0,001
ECG			ns
Hartritme	78,42 (13,73)	8,79 (12,11)	ns
QT Bazett correctie	415,63 (16,14)	2,47 (14,73)	ns
QT Data correctie	404,60 (13,11)	-2,43 (12,86)	ns
QT Fredericia correctie	398,82 (13,20)	-4,85 (13,06)	ns
QT-interval (msec)	367,16 (26,08)	-17,68 (22,64)	ns
Het gaat hier om de patiënten met ten minste 1 post-aanvangsvisite (n = 19)			
Wilcoxon Signed-Rank Test			

ren globaal vergelijkbaar met de totale populatie van het Europese multicentrumonderzoek (Michelson e.a. 2003b). De Belgische patiënten werden voorafgaand aan het onderzoek relatief vaker met psychostimulantia behandeld (88,9% versus 56,5%). De aanvangsscores van de ADHD-RS-IV-Parent-Inv en de CGI-ADHD-S komen sterk overeen met de scores van het Europese onderzoek (Michelson e.a. 2002b). In de Belgische groep stopten meer patiënten met het onderzoek wegens het uitblijven van effect dan in de Europese groep (30,6% versus 20,0%). De gemiddelde orale dagdosis bedroeg 1,55 mg/kg/dag en werd verdeeld in 2 giften.

De grootte van respons van de ADHD-symptomen, gemeten met de ADHD-RS-IV-Parent-Inv en de CGI-ADHD-S is significant en komt overeen met die in het Europese onderzoek (Michelson e.a. 2002b). Van de 21 patiënten die de 10 weken behandeling met atomoxetine voltooiden, voldeden er 20 (95,23%) aan de van tevoren gedefinieerde responscriteria. Dit resultaat overtreft de resultaten van de Amerikaanse open onderzoeken met een responspercentage van 75% en 70% (Kratovich e.a. 2001; Spencer e.a. 2001). Dit hoge responspercentage (95,23%) moet echter gerelativeerd worden, omdat er in totaal 15 patiënten stopten. De werkelijke effectratio volgens een *intention-to-treat*-analyse bedraagt 58,33% en dit resultaat ligt lager dan de effectratio van het Europese onderzoek (70,5%) (Michelson e.a. 2002b) en dan de effectratio van gecontroleerd Amerikaans onderzoek (71%) (Michelson e.a. 2002a). Deze benaderen de effectratio van de goudenstandaardbehandeling voor ADHD, de psychostimulantia (70-75% met een lage placebo-respons) (Spencer e.a. 1996). Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen liggen in het lage aantal patiënten dat niet met psychostimulantia werd behandeld in onze Belgische onderzoeksgroep. Eerder onderzoek suggereerde immers een forsere respons bij dergelijke patiënten, hoewel de modulerende mechanismen nog onduidelijk bleven en verder onderzoek vereist was om deze bevindingen te bevestigen (Spencer e.a. 2001).

De scores op de CPRS-R-S verbeterden significant op alle subschalen in tegenstelling tot in een

Amerikaans open onderzoek, waarin men geen veranderingen in de scores op de CPRS-R-S vond (Spencer e.a. 2001). Ook de scores op de CTRS-R-S verbeterden significant op de subschalen ADHD en hyperactiviteit. Hoewel we voor de CTRS-R-S geen vergelijkingsmateriaal hebben gevonden uit andere onderzoeken, is dit juist wel een belangrijk resultaat omdat dit een onafhankelijke bron van informatie is die het gunstige effect bevestigt. In tegenstelling tot de ouders zal de leerkracht immers geen of weinig placebo-effect ondervinden door het meedoen aan het onderzoek.

Volgens de CHQ verbeteren de concepten familieactiviteiten, gedrag in het algemeen en het globale psychosociaal functioneren. De Europese onderzoeksresultaten tonen bovendien ook nog een verbetering op de zes andere domeinen van psycho-sociaal welbevinden van de CHQ. Wellicht is onze Belgische onderzoeksgroep te klein om significante verschillen te vinden op al deze subschalen. Deze onderzoeksresultaten liggen tevens in de lijn van een Amerikaans placebogecontroleerd onderzoek, waaruit bleek dat atomoxetine bij kinderen de mogelijkheden om psychosociaal en in de familie te functioneren verbeterde (Michelson e.a. 2001). De scores op de CDI, de CDRS en de MASC veranderden niet significant tijdens de behandeling met atomoxetine. Dit ligt in de lijn der verwachtingen, aangezien er bij de deelnemers geen kinderen waren met een comorbide angst- of depressieproblematiek en de marge voor eventuele verbetering dus erg klein was.

De behandeling met atomoxetine werd over het algemeen zeer goed verdragen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Slechts 1 kind (2,78%) moest het onderzoek te stoppen wegens een onacceptabele bijwerking (angst), die echter op geen enkel moment ernstig was. Er bleken geen ongunstige cardiovasculaire effecten te zijn: behandeling met atomoxetine had geen effect op hartgeleiding, repolarisatie, hartritme en bloeddruk en er werd uitsluitend een lichte stijging van de polsfrequentie vastgesteld, maar deze stijging is klinisch niet relevant.

Dit gunstige profiel ten aanzien van bijwer-

kingen en cardiovasculaire effecten komt overeen met andere onderzoeksgegevens en wordt eveneens weerspiegeld in het Europese onderzoek (Kratochvil e.a. 2001; Michelson e.a. 2002b; Spencer e.a. 2001).

Tijdens dit 10 weken durende, prospectieve, open onderzoek in België bleek de behandeling met atomoxetine bij kinderen met ADHD efficiënt en goed te verdragen. Deze onderzoeksresultaten komen overeen met de resultaten van het totale Europese multicentrumonderzoek en liggen in de lijn van de positieve bevindingen van de vier Amerikaanse gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Ze ondersteunen het belang van meer gecontroleerd onderzoek en langetermijnonderzoek, verspreid over verschillende centra in de wereld.

LITERATUUR

- Biederman, J., Mick, E., Prince, J., e.a. (1999). Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 9, 247-256.
- Biederman, J., & Spencer, T. (1999). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a noradrenergic disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 1234-1242.
- Biederman, J., Thisted, R.A., Greenhill, L.L., e.a. (1995). Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 87-93.
- Conners, C.K. (1997). *Conners' Rating Scales - Revised: Technical*. North Torowanda, NY: Multi-Health Systems.
- Conners, C.K., & Barkley, R.A. (1985). Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 809-843.
- DuPaul, G.J., Barkley, R.A., & McMurray, M.B. (1994). Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 894-903.
- DuPaul, G.J., Power, T.J., Anastopoulos, A.D., e.a. (1998). *ADHD Rating Scale-IV: checklist, norms, and clinical interpretations*. New York, NY: The Guilford Press.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., e.a. (1996). *Kiddie-SADS-Present and Life-time Version (K-SADS-PL) (versie 1.0, oktober 1996)*. Pittsburgh: The department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine.
- Kovacs, M. (1985). The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 995-998.
- Kratochvil, C.J., Bohac, D., Harrington, M., e.a. (2001). An open-label trial of tomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Adolescent Psychopharmacology*, 11, 167-170.
- Landgraf, J.M., Abetz, L., & Ware, J.E. (1996). *The CHQ user's manual* (1ste editie). Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center.
- March, J.S., Parker, J.D., Sullivan, K., e.a. (1997). The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): factor structure, reliability, and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 554-565.
- Michelson, D., Allen, A.J., Busner, J., e.a. (2002a). Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1896-1901.
- Michelson, D., Danckaerts, M., Buitelaar, J., e.a. (2002b). Comparability of European and North American data in ADHD research: results of a European treatment study with atomoxetine. Poster presented at the ECNP.
- Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., e.a. (2001). Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108, E83.
- MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073-1086.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. (1996). Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, 98, 649-658.
- Poznanski, E., & Mokros, H.B. (1999). *Children's Depression Rating Scale (herzien)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Spencer, T., Biederman, J., Heiligenstein, J., e.a. (2001). An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11, 251-265.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., e.a. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle.

Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 35, 409-432.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., e.a. (1998). Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 693-695.

Wechsler, D. (1974). *Wechsler Intelligence Scale for Children* (herzien). New York: The Psychological Corporation.

Wilens, T.E., Biederman, J., Prince, J., e.a. (1996). Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1147-1153.

Zametkin, A.J., & Liotta, W. (1998). The neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl. 7), 17-23.

AUTEURS

S. CROMMEN is geneesheer-specialist in opleiding tot kinderen jeugdpsychiater.

M. DANCKAERTS is kinderen jeugdpsychiater en diensthoofd Kinder-en jeugdpsychiatrie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg te Leuven.

Correspondentieadres: prof.dr. M. Danckaerts, afdeling Kinder-en jeugdpsychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven.

Strijdige belangen: dr. Crommen en dr. Danckaerts zijn betaalde onderzoekers en/of consulenten voor onderzoeken, gesponsord door Eli Lilly and Company

Deze studie werd gesponsord door Lilly Research Laboratories, Indianapolis (dr. D. Michelson).

Toestemming van de medisch-ethische commissies van alle betreffende onderzoekcentra werd verkregen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-11-2004.

SUMMARY

Atomoxetine in the treatment of Belgian children with attention-deficit hyperactivity disorder. A prospective, open-label study – S. Crommen, M. Danckaerts –

BACKGROUND The effects of the non-stimulant drug, atomoxetine, on children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) are currently under study. So far, it is only American research that has reported a reduction in ADHD-symptoms following treatment with atomoxetine.

AIM To evaluate the safety and effectiveness of atomoxetine when used to treat Belgian schoolchildren.

METHOD The effects of atomoxetine in the treatment of 36 children (aged from 6 to 13) were investigated via a prospective open-label study. The efficacy was assessed by means of parent-ratings of ADHD-symptoms at each visit and by means of a questionnaire completed by the patients principal teacher on 3 occasions. Side-effects and cardiovascular parameters were monitored and blood tests were taken.

RESULTS Treatment with atomoxetine (mean final dose 1.55 mg/kg/day) was well tolerated. Atomoxetine significantly reduced the core symptoms of ADHD. Of the 36 children, 21 (58%) satisfied the response-criteria (>25% decrease on ADHD-Rating Scale-IV-Parent Version - Investigator Administered and Scored, and a final Clinical Global Impression Severity Scale - ADHD score ≤2). Of the 21 children who completed the 10-week course, 20 (95%) satisfied the response-criteria.

CONCLUSIONS The Belgian findings correspond to the positive results reported in the controlled American studies and should encourage centres in many other countries to conduct further trials with atomoxetine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)4, 209-218]

KEY WORDS atomoxetine, attention deficit disorder with hyperactivity, child