



Transparantiefiche

Aanpak van ADHD

DE TRANSPARANTIEFICHES

Doel

De Transparantiefiches willen arts en apotheker helpen de pro's en contra's van verschillende behandelingsopties voor een specifiek probleem tegen elkaar af te wegen. Het accent ligt hierbij op behandeling van courante pathologieën, waarvan de evaluatie gebeurde in gerandomiseerd onderzoek met *harde eindpunten* (studies bij patiënten, met een controlegroep en met sterfte, morbiditeit, ongewenste effecten en levenskwaliteit als eindpunten). Door de verschillende geneesmiddelen groepen onderling te vergelijken vormen de Transparantiefiches een aanvulling op het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium en op de Folia Pharmacotherapeutica.

Methodologie

• VASTE RUBRIEKEN

De lezer zal in deze Transparantiefiches uiteraard vooral farmacotherapeutische informatie vinden. Toch zullen systematisch een aantal andere rubrieken opgenomen worden. Zo zullen bij elk probleem telkens kort de *epidemiologie* en het *spontane verloop* vermeld worden. Ook de *niet-medicamenteuze behandelingsopties* zullen kort aan bod komen. Medicamenteuze behandeling kan verschillende *doelstellingen* hebben. Daarom zal telkens vermeld worden of men alleen symptomatische verbetering kan bereiken dan wel het afremmen van de ziekte ('disease modifying') of het vermijden van langetermijncomplicaties. Het evalueren van een behandeling kan op heel verschillende manieren gebeuren. Daarom wensen we telkens de lezer kort duidelijk te maken welke de '*ideale eindpunten*' zijn en welke gebruikt werden in studies. De twee hoofdrubrieken geven weer wat wordt bereikt met geneesmiddelen *in vergelijking met placebo* en *wat vergelijkend onderzoek* oplevert. Aanvullend worden de belangrijkste *ongewenste effecten* en *interacties* kort weergegeven. Ten slotte wordt de *kostprijs* van de verschillende behandelingsopties vergeleken.

• VASTE BRONNEN

Er werd geopteerd om systematisch een aantal 'evidence-based' bronnen te raadplegen die makkelijk toegankelijk en niet disciplinegebonden zijn. Als eerste stap nemen we 'Clinical Evidence' en de 'Cochrane Library', waarbij resultaten van gerandomiseerde studies, meta-analyses en systematische overzichten worden verzameld. Als tweede bron, gespecialiseerd in het geven van onafhankelijke geneesmiddeleninformatie, raadplegen we tijdschriften aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins. Om belangrijke recente studies niet te missen, worden de laatste vijf jaargangen nagekeken van zes toptijdschriften (BMJ, Lancet, JAMA, N Eng J Med, Arch Intern Med, Ann Intern Med) en van tijdschriften die kritisch commentaar geven op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva). De informatie wordt getoetst aan nationale en internationale richtlijnen. Experts in het behandelde domein en de redactieraad van de Folia Pharmacotherapeutica gaven hun advies op de tekst.

Aanpak van ADHD

December 2010

Kernboodschappen

- In de studies naar de werkzaamheid van geneesmiddelen bij kinderen met ADHD werden stringente selectiecriteria gehanteerd, zodat met voorzichtigheid moet zijn met extrapolatie naar kinderen met minder uitgesproken beelden.
- Een multidisciplinaire evaluatie is noodzakelijk om de probleemkinderen te selecteren, maar ook om de frequente comorbiditeit op te sporen.
- Over dieren en niet-medicamenteuze maatregelen gericht op het kind bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek en de weinige studies laten geen uitspraak toe over hun werkzaamheid. Gedragstherapie gericht op de ouders heeft wel een gunstig effect. Niet-medicamenteuze maatregelen zijn wel zinvol in geval van comorbiditeit.
- Methylfenidaat en atomoxetine hebben bij kinderen met een formele diagnose van ADHD een bewezen effect op de kernsymptomen, tenminste op korte termijn. Meer onderzoek naar de werkzaamheid op lange termijn is wenselijk.
- Andere geneesmiddelen zijn minder bestudeerd (dexamfetamine) of hebben een ongunstiger bijwerkingenprofiel (tricyclische antidepressiva, clonidine, bupropion, modafinil).
- Over de behandeling van ADHD op volwassen leeftijd is meer gecontroleerd en vergelijkend onderzoek wenselijk, en dan vooral met een langere studie-duur.

Inhoudsopgave

Samenvatting en conclusies	3
1. Definitie en epidemiologie	5
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling	6
3. Welke zijn de relevante studie-eindpunten en welke schalen worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?	7
4. Behandeling van ADHD bij kinderen	8
4.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie	8
4.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen	9
4.3. Vergelijkende studies tussen combinatie-therapie en monotherapie	17
4.4. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen	17
5. Behandeling van ADHD bij volwassenen	18
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	20
7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij ADHD	22
Referenties	23

Samenvatting en conclusies

ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) is één van die “nieuwe aandoeningen” waarbij de grens tussen normaliteit en ziekte steeds subjectieve elementen bevat. Doordat de diagnostische criteria gebruikt in epidemiologisch onderzoek sterk variëren, zijn er grote verschillen in de gerapporteerde prevalentie (4-26%).

In alle studies naar de werkzaamheid van behandelingen bij ADHD worden stringente selectiecriteria gehanteerd. De conclusies uit die studies kunnen niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de grote groep kinderen met minder uitgesproken beelden. Vandaar het steeds terugkerend advies om geen therapie te starten vooraleer een multidisciplinaire evaluatie de diagnose bevestigt. Het gebrek aan referentiecitra en lange wachtlijsten maken het de clinicus echter dikwijls moeilijk. Bovendien is de druk van ouders en school vaak hoog. Een mogelijkheid is om bij sterke aanwijzingen voor ADHD, in afwachting van een multidisciplinair onderzoek, reeds te starten met medicatie. Toch moeten we ons ervan bewust zijn dat een proefbehandeling niet onschuldig is. Ook moeten we inzien dat de evaluatie van het effect door ouders en behandelaar steeds subjectieve elementen bevat. Met de huidige gegevens moet behandeling van ADHD beschouwd worden als symptomatische therapie: het doel is het kind en zijn omgeving minder te belasten en het risico van leerproblemen en relatieproblemen te verminderen. De draagkracht van alle betrokkenen is dus bepalend voor de noodzaak om al dan niet te behandelen.

De evidentie over de niet-medicamenteuze aanpak van ADHD is weinig overtuigend. Van de psychosociale interventies is alleen over gedragstherapie gerandmiseerd onderzoek te vinden, en hieruit blijkt geen voordeel wanneer de therapie gericht is op het kind. Gedragstherapie gericht op de ouders heeft wel een gunstig effect. Bij kinderen met comorbiditeit is bijkomende niet-medicamenteuze therapie wel zinvol. Dit bevestigt nogmaals het belang van een multidisciplinaire evaluatie. Voor de populaire dieetheorieën en -interventies bestaat onvoldoende onderbouwing.

De evidentie i.v.m. medicamenteuze behandeling is vrij overtuigend; de vraag blijft bij welke kinderen wel of niet medicatie moet gegeven worden. De belangrijkste vaststellingen zijn de volgende.

- De geneesmiddelen die gebruikt worden voor ADHD zijn vooral onderzocht bij kinderen vanaf vijf jaar. De meeste studies hebben slechts een korte duur. Hoe lang men een behandeling moet aanhouden en of het nuttig is af en toe de medicatie te stoppen, is nauwelijks in gecontroleerd onderzoek nagekeken.

- Methylfenidaat is het meest onderzocht en heeft een effect op de kernsymptomen van ADHD. De veronderstelling dat voor methylfenidaat met vertraagde vrijstelling er een betere therapietrouw en bijgevolg een grotere doeltreffendheid zou zijn dan voor de gewone vorm, is niet onderbouwd in gerandomiseerd onderzoek.
- Dexamfetamine is in België alleen verkrijgbaar als magistrale bereiding. Het is minder onderzocht dan methylfenidaat, maar zou volgens het beschikbaar onderzoek eveneens de hyperactiviteit verminderen.
- Atomoxetine is een recentere geneesmiddel. De reeds gepubliceerde studies tonen een gunstig effect op de kernsymptomen van ADHD op korte termijn. Meer onderzoek naar de werkzaamheid op lange termijn en vooral naar de veiligheid is wenselijk.
- Over antidepressiva is vooral gecontroleerd onderzoek gebeurd met tricyclische antidepressiva. Bij kinderen met comorbiditeit van angst of depressie kunnen ze overwogen worden in een gespecialiseerde setting, na afweging van risico's en baten. Er werd geen onderzoek gevonden met SSRIs.
- Voor de centrale antihypertensiva clonidine en guanfacine zijn er te weinig gegevens voorhanden over de werkzaamheid en veiligheid om ze routinematig voor te schrijven bij ADHD.
- Modafinil en bupropion hebben de indicatie ADHD niet in de Belgische bijsluiting maar zijn wel onderzocht in kortetermijnstudies. Voorzichtigheid is geboden vanwege mogelijk ernstige ongewenste effecten.
- Er is onvoldoende onderzoek om uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende geneesmiddelen: alle geven ongewenste effecten waarmee rekening moet gehouden worden bij de keuze van de behandeling. Ook over het eventuele voordeel van het combineren van geneesmiddelen bij ADHD bestaat onvoldoende onderzoek.

Onderzoek naar associatie van niet-medicamenteuze therapie met medicatie is beperkt en van lage kwaliteit. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat geen bijkomend effect bereikt wordt door niet-medicamenteuze therapie aan de medicatie toe te voegen.

Over ADHD bij volwassenen bestaat nog meer controverse dan bij kinderen. I.v.m. volwassenen met ADHD is geen onderzoek gevonden over het effect van niet-medicamenteuze therapie, en wat betreft het effect van geneesmiddelen is meer onderzoek nodig vooraleer een uitspraak kan gedaan worden.

In de gedrukte versie van de Transparantiefiche wordt de gedetailleerde wetenschappelijke onderbouwing niet vermeld. Op de website www.bcfi.be is een lange versie beschikbaar met alle gegevens.

1. Definitie en epidemiologie

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ("attention deficit hyperactivity disorder" of ADHD) is één van de meest gediagnosticeerde gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten¹. Een term die vroeger gebruikt werd voor ADHD is "minimal brain dysfunction". De drie kernsymptomen van ADHD zijn hyperactiviteit (gedesorganiseerd en overmatig niveau van activiteit), aandachtstekort (concentratieprobleem), en impulsief gedrag. Volgens de DSM-IV worden drie subtypes van ADHD onderscheiden^{1,2,3}.

- ADHD overwegend onoplettendheid-type, waarbij aandachtstekort overheerst, met o.a. volgende symptomen: geen aandacht voor details, moeilijk de aandacht vasthouden, problemen met het organiseren van taken, vergeetachtigheid.
- ADHD overwegend hyperactief-impulsief-type, waarbij hyperactiviteit en impulsiviteit overheersen, met o.a. volgende symptomen: onrustig bewegen met handen of voeten, vaak opstaan in de klas, aan één stuk doorpraten, anderen storen of onderbreken. Dit noemt men soms ook hyperactieve of impulsieve stoornis.
- ADHD gecombineerd type, waarbij aandachtstekort en hyperactiviteit/impulsiviteit aanwezig zijn. Bij de meer ernstige vormen van dit gecombineerd type spreekt men soms ook van een hyperkinetische stoornis (HKD).

Aandachtsstoornissen of hyperactiviteit volstaan niet voor een diagnose: de kernsymptomen moeten vaker en in ernstigere mate voorkomen dan normaal is voor het ontwikkelingsniveau van het kind⁴. Daarnaast moeten de symptomen ten minste zes maanden aanwezig zijn en reeds vóór de leeftijd van zeven jaar ontstaan zijn, deze moeten in meer dan één setting optreden (b.v. op school én thuis), ze moeten het functioneren beduidend verstoren en ze mogen niet verklaarbaar zijn vanuit andere psychische of ontwikkelingsstoornissen^{1,2,4}.

De diagnostische criteria voor ADHD zijn reeds meerdere malen gewijzigd en er blijft discussie over de definitie van ADHD als stoornis¹. De huidige diagnostische criteria voor ADHD zijn gevalideerd bij kinderen ouder dan zes jaar. Hoewel er stilaan bewijs komt voor het bestaan van ADHD bij jongere kinderen, blijft een diagnose in deze leeftijdsgroep voorlopig tentatief^{1,5}.

De diagnose van ADHD moet gebaseerd worden op een evaluatie door iemand met expertise in ADHD, en de kinderen, ouders, verzorgers en de school dienen hierbij betrokken te worden. Bij kinderen met aanwijzingen van comorbiditeit wordt een multidisciplinaire evaluatie (psychologen en sociaal werkers) aangeraden². Dergelijke evaluatie is van groot belang, gezien comorbiditeit bij kinderen met ADHD vaak optreedt (zie 2.), en deze problemen een eigen behandeling vragen.

De prevalentie van ADHD varieert naargelang de gehanteerde diagnostische criteria en de bestudeerde populatie⁴. De prevalentie wordt overschat wanneer het criterium van verstoord functioneren niet in rekening genomen wordt⁵. In een systematisch overzicht varieerden de schattingen bij kinderen tussen 6 en 12 jaar tussen 4,2 en 26%⁷; de meeste schattingen liggen tussen 5 en 10%¹. Bij jongens komt ADHD drie tot vier keer vaker voor dan bij meisjes⁴. Meisjes met ADHD hebben minder kans om doorverwezen te worden voor hulpverlening dan jongens⁶.

Voor de problematiek van ADHD bij volwassenen, zie 5.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

De symptomen van ADHD nemen af met het ouder worden, maar zijn volgens de resultaten van prospectieve studies bij 22 tot 85% van de initieel gediagnosticeerde kinderen nog steeds aanwezig in de adolescentie en bij 4 tot 50% ook op volwassen leeftijd⁷. Follow-up studies hebben vastgesteld dat ADHD vaak gepaard gaat met andere in de DSM-IV opgenomen stoornissen, zoals oppositioneel-opstandige gedragsstoornis ("oppositional defiant disorder", 35%), gedragsstoornis ("conduct disorder", 26%), angststoornis (26%) en depressie (18%)^{1,7}. Ook leerstoornissen en tics komen vaak voor bij kinderen met ADHD. Bij vroegtijdige comorbiditeit met oppositioneel-opstandige gedragsstoornis of conduct disorder is de prognose minst gunstig¹. ADHD kan gepaard gaan met slechte schoolprestaties en kan een ernstige weerslag hebben op het emotionele en sociale functioneren van het kind en op het gezinsleven^{1,2}. Uit follow-up studies van kinderen met ADHD blijkt dat zij op volwassen leeftijd vaker psychische stoornissen, criminaliteit en misbruik vertonen dan volwassenen die geen ADHD hadden als kind^{1,2,4,8-11}.

Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat een behandeling van ADHD de basisproblematiek kan beïnvloeden. Doel van de behandeling is daarom het verminderen van de kernsymptomen (aandachttekort, hyperactiviteit en impulsiviteit) en het verbeteren van het psychosociale functioneren en de school- of werkprestaties, dit alles met minimale ongewenste effecten⁴.

3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

Relevante eindpunten van de behandeling van ADHD zijn het verbeteren van de symptomen (frequentie en duur), van de schoolprestaties, en van het psychosociale functioneren^{1,4}. In de studies worden de volgende uitkomsten vermeld: de aanwezigheid en ernst van probleemgedrag, de aanwezigheid en ernst van de kernsymptomen, de schoolprestaties, depressie en angst, gedragsstoornis en oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, ongewenste effecten².

Er is grote diversiteit in de studies wat betreft de schalen gebruikt om deze uitkomsten te meten, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

In de studies worden de 'Conners' Rating Scales' meest vermeld: ze kunnen gebruikt worden bij kinderen en adolescenten van 3 tot 17 jaar. Er zijn drie versies beschikbaar.

- Conners' Parent Rating Scales: in te vullen door de ouders
- Conners' Teacher Rating Scales: in te vullen door de leerkracht
- Conners-Wells' Adolescent Self-Report Scale: in te vullen door de adolescent met ADHD.

Van iedere schaal bestaat er een lange en een korte versie. Elk item wordt gescoord op een schaal van 1 tot 3 op basis van hoe vaak het kind dat bepaald gedrag vertoont. De items kunnen op verschillende manieren gecombineerd worden tot diverse schaalscores.

De 'Clinical Global Impression' schaal is een algemene beoordelingsschaal (score van 1 tot 7: een hogere score is minder gunstig) die de ernst van de aandoening of de verandering ten aanzien van de basistoestand weergeeft.

4. Behandeling van ADHD bij kinderen

Niet-medicamenteus

- psychosociale interventies
- dieet
- andere interventies

Medicamenteus

- methylfenidaat
- atomoxetine
- dexamfetamine
- tricyclische antidepressiva
- centrale antihypertensiva
- modafinil
- bupropion
- varia

4.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie

Psychosociale interventies

Psychosociale interventies die toegepast worden bij kinderen met ADHD zijn gedragstherapie, gedragsmodificatie en 'intensive contingency management'. Uit het weinige beschikbare gerandomiseerd onderzoek blijkt geen voordeel van gedragstherapie ten opzichte van geen behandeling of gangbare zorgverstreking^{4,12,13}. Over specifieke technieken als gedragsmodificatie en 'intensive contingency management' werd een meta-analyse gevonden, maar die includeerde overwegend niet-gecontroleerde studies^{1,37}. Gedragstherapeutische training van de ouders heeft volgens gerandomiseerd onderzoek meer effect dan geen behandeling, zowel bij kleuters als bij lagereschoolkinderen^{1,14}. Er bestaat consensus bij deskundigen dat het geven van opvoedingsadvies en de begeleiding van het gezin en de school een belangrijk onderdeel vormen van de behandeling.

Dieet

Op dit moment is er onvoldoende evidentie om eender welke dieetinterventie aan te bevelen bij ADHD¹. Een eliminatiedieet kan een aanzienlijke verstoring betekenen in het dagelijkse leven van het kind⁵. Voor een eventueel nadelig effect van geraffineerde suiker in de voeding kan geen bewijs gevonden worden^{1,6}.

Evenmin is aangetoond dat toediening van minerale supplementen (ijzer, magnesium, zink) of essentiële vezuren (visoliesupplementen) een gunstig effect heeft op de symptomen van ADHD^{1,2,4,15,16}. Wanneer een ijzertekort aanwezig is, kan behandeling van dit tekort wel een gunstig effect hebben¹. Placebo-gecontroleerd

onderzoek suggereert dat bepaalde voedseladditieven mogelijk leiden tot hyperactiviteit, maar het effect is klein^{2,17,67,80}.

Andere interventies

Voor oefentherapie, bio-feedback, bacheloosetherapie, meditatie, homeopathie en chiropraxie is onvoldoende evidentie beschikbaar om een uitspraak te doen^{1,13,18}.

Neurofeedback geeft volgens de resultaten van een RCT veelbelovende resultaten. Meer onderzoek is nodig om te zien of de bereikte verbetering behouden wordt op langere termijn^{19,20}.

4.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen

WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Onderzoek naar de werkzaamheid van geneesmiddelen bij ADHD vindt hoofdzakelijk plaats bij kinderen vanaf 5 jaar. Er is zeer weinig onderzoek naar het effect en de veiligheid van een behandeling bij jongere kinderen⁴.

De Amerikaanse FDA adviseert de producenten om patiënten te waarschuwen voor mogelijke cardiovasculaire en psychiatrische risico's van ADHD-medicatie. Dit advies is het gevolg van enkele reviews uitgevoerd door de FDA²¹.

Methylfenidaat

• Kortetermijnstudies

De gangbare klinische praktijk om methylfenidaat jarenlang toe te dienen bij kinderen met ADHD staat in contrast met de korte termijn waarop dit product meestal onderzocht is in placebo-gecontroleerd onderzoek (in de meeste studies tussen 3 weken en 3 maanden). Methylfenidaat vermindert de hyperactiviteit, maar over het effect op de aandacht zijn de resultaten niet eenduidig²². Ook wat het effect op de levenskwaliteit betreft, zijn de resultaten tegenstrijdig²³. Er is geen substantiële verbetering van de schoolprestaties aangetoond. Deze vaststelling laat echter geen definitieve conclusies toe, omdat een effect op de schoolprestaties dikwijls pas na 1 of meerdere jaren duidelijk wordt, afhankelijk van de achterstand die moet ingehaald worden^{23,26,27}.

Veel studies scoren laag op het vlak van methodologische kwaliteit en er zijn aanwijzingen voor publicatiebias, zodat de resultaten met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden^{23,26,27}.

De MTA-studie is de grootste en tot op heden meest rigoureuze uitgevoerde gerandomiseerde studie bij kinderen met ADHD⁴. In deze studie werden vier behandelingen uitgetest: medicamenteuze therapie; intensieve gedragstherapie; de combinatie van beide therapieën; een controlegroep die de gangbare zorgverstrekking kreeg. Uit de studie bleek dat de medicamenteuze therapie (een getitreerde behandeling met methylfenidaat in combinatie met maandelijks opvolging) meer effect had op de kernsymptomen van ADHD dan de gangbare zorgverstrekking door de huisarts^{23,25}. De gangbare zorgverstrekking bestond in drie op vier gevallen uit medicatie (meestal centrale stimulantia, soms clonidine of antidepressiva)¹³. Het betere resultaat in de medicatiegroep dan in de controlegroep is mogelijk te wijten aan het zorgvuldig titreren van de behandeling met methylfenidaat en een regelmatige opvolging en overleg met de betrokkenen²⁴. In een open follow-up van de MTA-studie bleek de oorspronkelijke winst van de intensieve medicamenteuze aanpak met regelmatige opvolging niet meer aanwezig, en waren de ADHD-symptomen in alle behandelingsgroepen verminderd. Het geneesmiddelgebruik was afgenomen in de combinatiegroep en toegenomen in de groep die aanvankelijk alleen gedragstherapie kreeg. Door het ontbreken van een placebo-groep en andere methodologische tekortkomingen van deze follow-up kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden over de meerwaarde van een intensieve aanpak op lange termijn²⁵.

Een grootschalige studie bij kleuters (3 tot 5,5 jaar) vond een verbetering van de symptomen volgens het oordeel van de ouders en de leerkrachten na vier weken behandeling, maar er waren niet meer kinderen met uitstekende respons met methylfenidaat dan met placebo²⁶. De studie geeft geen antwoord op de vraag naar de veiligheid en de werkzaamheid van methylfenidaat bij kleuters voor een termijn langer dan vier weken. Voorzichtigheid is geboden, gezien deze kinderen zich nog in een vroeg stadium van hersenontwikkeling bevinden. Bovendien is het stellen van de juiste diagnose op voorschoolse leeftijd moeilijk. Een overschakeling op medicatie gebeurt bij jonge kinderen best slechts wanneer gedragsinterventies ontoereikend blijken.

• **Langetermijnstudies**

Er zijn slechts enkele gerandomiseerde studies van methylfenidaat met een langere behandelingstermijn (12 tot 24 maanden), en deze tonen een effect van de medicatie aan¹. De effecten op langere termijn (>2 jaar) zijn niet onderzocht in RCT's, en het is niet duidelijk of door het verbeteren van de symptomen tijdens de behandelingsperiode, op latere leeftijd minder sociale of psychische complicaties optreden¹³. Er is nood aan meer onderzoek over de effecten van methylfenidaat op langere termijn en over de optimale duur van een behandeling²⁹. De stelling dat het gebruik van stimulantia tijdens de jeugd het risico van druggebruik op

latere leeftijd zou verminderen, werd enkel nagegaan in niet-gerandomiseerd onderzoek. Volgens een meta-analyse zou het risico afnemen met 50%^{6,8,30}. Andere prospectieve studies konden echter geen beschermend effect van de behandeling aantonen^{30,31}.

Een niet-gecontroleerde studie concludeert dat het gebruik van stimulantia bij kinderen met ADHD het risico van psychiatrische stoornissen op volwassen leeftijd kan verminderen, tenminste bij jongens³². De belangrijkste vraag blijft of de kinderen die geen medicatie kregen hetzelfde profiel hadden als zij die wel medicatie kregen.

• **Toedieningsvormen en dosering**

Als aanvangsdosis voor methylfenidaat met normale vrijstelling wordt één of tweemaal 5 mg per dag geadviseerd, indien nodig verhoogd tot maximaal 60 mg per dag^{1,23}. Deze adviezen zijn niet gebaseerd op vergelijkend onderzoek¹; er bestaan alleen gegevens uit indirecte vergelijkingen, die eerder pleiten voor hoge doses²³. Methylfenidaat blijft 3 tot 5 uur werkzaam^{33,34}. Bij de start van de behandeling dient de laagst effectieve dosis gezocht te worden d.m.v. wekelijkse titratie tot een dosis die een maximaal therapeutisch effect geeft bij een minimum aan ongewenste effecten¹.

Methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (MR) is een toedieningsvorm van methylfenidaat die tot 12 uur na de inname blijft werken^{35,36}. Deze toedieningsvorm is onderzocht op korte termijn (maximaal 8 weken) bij kinderen tussen 6 en 16 jaar. Volgens de beschikbare studies vermindert methylfenidaat MR de hyperactiviteit en verbetert het de levenskwaliteit²³. De meeste studies zijn echter van lage methodologische kwaliteit²³. Een secundaire analyse van gegevens uit een RCT suggereert dat meisjes anders reageren dan jongens op langwerkend methylfenidaat. Deze bevindingen moeten bevestigd worden in een onderzoek dat de vraagstelling opneemt in het studiedesign⁴⁰.

Er dient benadrukt dat de verschillende producten met methylfenidaat in gereguleerde afgifte (Concerta[®] en Rilatine MR[®]) niet als onderling uitwisselbaar kunnen worden beschouwd²⁸.

Over de vraag of de medicatie continu toegediend moet worden dan wel intermitterend, is slechts één kleine studie gevonden in de geraadpleegde bronnen. Daarin kon geen beter effect op de ADHD-symptomen aangetoond worden bij ononderbroken toediening van methylfenidaat in vergelijking met het onderbreken van de inname tijdens het weekend¹⁴. Het is gangbaar om regelmatig (jaarlijks) gedurende een korte periode (2 weken) de medicatie te onderbreken en het resultaat te evalueren. Wanneer er geen duidelijk waarneembaar verschil is met

de periode waarin medicatie genomen wordt, kan de behandeling gedurende langere tijd onderbroken worden^{1,39}. Het is anderzijds niet noodzakelijk om systematisch de behandeling stop te zetten in de puberteit. Gezien ook bij adolescenten met ADHD het effect van de medicatie aangetoond is, kan beslist worden de behandeling verder te zetten¹.

• **Ongewenste effecten**

De ongewenste effecten van methylfenidaat zijn dosisafhankelijk en treden vooral op in het begin van de behandeling³⁵. De volgende ongewenste effecten zijn gemeld in placebo-gecontroleerd onderzoek: verminderde eetlust, motorische tics, prikkelbaarheid, slaapstoornis, buikpijn en hoofdpijn^{4,23}. Over de veiligheid bij langdurig gebruik is weinig bekend³⁵. Bij behandeling gedurende lange termijn is groeivertraging gerapporteerd, maar de lengte bereikt op volwassen leeftijd lijkt niet te worden beïnvloed^{3,43}.

Follow-up op lange termijn moet bestaan uit evaluatie (b.v. om de 3 à 4 maand, of na elk schooltrimester) van het gedrag, de hartfrequentie, de bloeddruk, de lengte en het gewicht^{43,44}. Ook het optreden van tics of depressie dient te worden nagegaan³.

Inname van methylfenidaat kan een depressie maskeren⁴¹. Indien methylfenidaat gestopt wordt, moet dit onder nauwe supervisie gebeuren aangezien depressie en chronische hyperactiviteit kunnen gedemaskeerd worden³. Meer zeldzame ongewenste effecten zijn convulsies, compulsief gedrag en gebrek aan spontaneïteit. Artsen dienen alert te zijn voor psychotische en manische ongewenste effecten, die gelukkig zeldzaam zijn en meestal verdwijnen na het stopzetten van de medicatie^{45,63}.

Tolerantie en afhankelijkheid kunnen in theorie optreden zoals met alle centrale stimulantia, maar zijn niet gerapporteerd bij correct gebruik bij kinderen met ADHD³.

Methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bestaan van cardiovasculair lijden, glaucoom en hyperthyrose. Centrale stimulantia kunnen tics verergeren, en de bijsluiters stellen dat deze middelen gecontra-indiceerd zijn bij kinderen met het syndroom van Gilles de la Tourette. Methylfenidaat moet met voorzichtigheid worden toegediend bij milde hypertensie, ernstige depressie, voorgeschiedenis van misbruik van drugs of alcohol, slecht gecontroleerde epilepsie, of aanleg voor tics³. Methylfenidaat wordt terugbetaald bij kinderen vanaf 6 jaar mits aan een aantal voorwaarden voldaan is⁴² (zie prijstabel).

Atomoxetine

• **Werkzaamheid**

Atomoxetine is een norepinefrine-heropnameremmer. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies blijkt dat atomoxetine bij kinderen een klein tot matig effect heeft op de kernsymptomen van ADHD⁴⁷. Ook bij kinderen en adolescenten met comorbiditeit, zoals tic-stoornis (o.a. Gilles de la Tourette) en autismspectrum-stoornis, is een verbetering van de symptomen aangetoond⁴¹. Het kan een viertal weken duren vooraleer het effect van atomoxetine zichtbaar wordt. De werkingsduur is 24 uur met mogelijk een groter effect in de 12 uren na toediening¹. Er bestaan slechts weinig studies over de doeltreffendheid op langere termijn⁴⁶.

• **Ongewenste effecten**

Atomoxetine wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2D6; dit maakt dat men kan verwachten dat bij ongeveer 7% van de patiënten atomoxetine zeer traag zal worden afgebroken ("trage metaboliseerders"), waarbij de halfwaardetijd geen 4 uur maar 20 uur bedraagt, met risico van te hoge spiegels. Vaak voorkomende ongewenste effecten zijn buikpijn (18%), verminderde eetlust (16%), nausea (9%) en braken (11%). In tegenstelling tot de psychostimulantia geeft atomoxetine vaak slaperigheid¹. Bij veel patiënten die atomoxetine nemen, is er een lichte toename in hartfrequentie en bloeddruk⁴¹.

Atomoxetine is vrij nieuw en de veiligheid op lange termijn is onduidelijk⁴¹. Hoewel de huidige gegevens geen schadelijke invloed op het cognitief functioneren, de groei, of de seksuele ontwikkeling aantonen, zijn ze te beperkt om definitieve conclusies te trekken⁴⁸. Meldingen van ernstige, reversibele leverstoornissen hebben geleid tot een waarschuwing tegen gebruik bij patiënten met vooraf bestaande leverstoornis^{13,48,49}. Uit analyses is gebleken dat kinderen en adolescenten die atomoxetine nemen, een verhoogd risico van suicidale gedachten vertonen, wat tot een waarschuwing door de Amerikaanse FDA geleid heeft^{1,50,52}. Het Belgische Centrum voor Geneesmiddelenbewaking kreeg twee meldingen over atomoxetine: een geval van suicidaal gedrag bij een adolescent en een geval van convulsies bij een kind van vijf jaar⁵¹. Atomoxetine is beschikbaar in België, maar wordt niet terugbetaald (november 2010).

Dexamfetamine

Dexamfetamine is een sympathicomimetisch amine met centraalstimulerende werking en een anorectisch effect⁵³. In België is dexamfetamine enkel beschikbaar als magistrale bereiding. Het product is minder onderzocht dan methylfenidaat en de beschikbare studies zijn meestal van lage kwaliteit. Volgens die studies leidt

dexamfetamine tot verminderde hyperactiviteit en verbeterde levenskwaliteit^{4,23}. De aanbevolen dosering bedraagt tussen 2,5 en 40 mg per dag¹.

De ongewenste effecten in placebo-gecontroleerd onderzoek zijn verminderde eetlust en slaapstoornissen⁴. De contra-indicaties zijn dezelfde als deze van methylfenidaat (zie hoger). Dexamfetamine moet gradueel worden gestopt, gezien bij abrupt stoppen uitgesproken vermoeidheid en depressie kunnen optreden³. Er zijn meldingen van plotsse dood bij kinderen en volwassenen die een combinatie van dexamfetamine en amfetamine gebruikten⁵⁴. Het combinatiepreparaat is in België niet beschikbaar.

Antidepressiva

Bij kinderen met ADHD zijn als tricyclische antidepressiva enkel desipramine en imipramine in placebo-gecontroleerd onderzoek bestudeerd, en dit alleen op korte termijn. Desipramine gaf in alle studies een verbetering van de drie kernsymptomen van ADHD. De meeste studies werden uitgevoerd bij kinderen met comorbiditeit van angst of depressie. Voor imipramine, dat uitsluitend onderzocht werd bij kinderen zonder angst of depressie, zijn de studieresultaten tegenstrijdig⁵⁵. In het algemeen stelt men dat tricyclische antidepressiva met terughoudendheid moeten gebruikt worden bij kinderen, gezien het risico van ernstige ongewenste effecten⁵⁵.

Er is onvoldoende evidentie om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van reboxetine en selegiline bij kinderen met ADHD¹.

Centrale antihypertensiva

De centrale antihypertensiva clonidine en guanfacine zijn onderzocht bij kinderen met ADHD, maar vanwege de schaarse gegevens over de werkzaamheid en de ongewenste effecten bij deze indicatie worden ze niet routinematig voorgeschreven⁶.

Clonidine in een dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,24 mg heeft een matig effect op de symptomen van ADHD bij kinderen en adolescenten^{4,60}. Ongewenste effecten zijn o.a. mondvroogte, sedatie en bradycardie^{57,58}. Bij plots stopzettingen van de behandeling kan rebound-hypertensie optreden⁵⁸. Of deze rebound-hypertensie zich ook voordoet bij ADHD-patiënten zonder hypertensie is niet bekend.

Een RCT met guanfacine vertoonde een voordeel t.o.v. placebo maar er was veel studie-uitval^{60,61}.

Modafinil

Voor modafinil dat gebruikt wordt bij narcolepsie, is in enkele placebo-gecontroleerde studies van korte duur (4 tot 9 weken) de werkzaamheid aangetoond

bij kinderen en adolescenten met ADHD die niet reageren op een behandeling met stimulantia^{4,65-69}. In de meeste studies was er veel uitval, zodat de resultaten van de 'last observation carried forward' analyse (de laatst beschikbare meting wordt verwerkt) met de nodige voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. Modafinil heeft in België de indicatie ADHD niet (november 2010). Volgens een rapport van de FDA zijn enkele gevallen van ernstige huiduitslag en van Stevens-Johnson syndroom vastgesteld bij kinderen met ADHD die modafinil namen⁶⁴. Om deze reden hebben de FDA en EMA het gebruik van modafinil voor ADHD niet goedgekeurd.

Bupropion

Enkele kleine studies tonen een verbetering van de ADHD-symptomen na gebruik van bupropion, maar er is meer onderzoek nodig om deze bevindingen te bevestigen⁴. Inname van bupropion kan gepaard gaan met huiduitslag en urticaria en een hoge dosis (>400 mg) kan een epileptisch insult uitlokken⁴. Bupropion is niet geregistreerd voor behandeling van ADHD (november 2010).

Varia

Pemoline, dat gebruikt werd voor ADHD, wordt niet langer aanbevolen vanwege meldingen van fatale hepatotoxiciteit⁴⁹. In België is dit product niet meer op de markt.

In een placebo-gecontroleerde RCT bij 54 kinderen en adolescenten met ADHD resulteerde behandeling met Hypericum perforatum (Sint-Janskruid) gedurende 8 weken niet in een verbetering van de ADHD-symptomen. Ook bij kinderen die voordien nog nooit ADHD-medicatie gebruikten, werd geen effect van H. perforatum gevonden⁵⁹.

Twee studies (n=105) vergeleken een homeopathisch preparaat met placebo (toedieningsduur van 6 tot 18 weken), en vonden geen winst in de kernsymptomen of volgens de globale beoordeling van de ouders⁷⁰.

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN ONDERLING

Methylfenidaat met vertraagde vrijstelling versus normale vrijstelling

Voor methylfenidaat met vertraagde vrijstelling (MIR, eenmaal per dag) wordt gesteld dat de therapietrouw beter is dan bij methylfenidaat met normale vrijstelling (driemaal per dag). Een ander voordeel zou zijn dat met de vertraagde vrijstelling een gelijkmatiger effect over de dag zou verkregen worden, en minder rebound-verschijnselen en ongewenste effecten zouden optreden. Deze beweringen zijn

ontleend aan farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek, maar werden niet in klinische studies bevestigd³⁵. Vergelijkend onderzoek tussen methylfenidaat met normale versus vertraagde vrijstelling kon geen verschil in effect aantonen tussen beide toedieningsvormen. Het betreft voornamelijk kleine cross-over studies over zeer korte termijn (maximaal twee weken per behandeling)²³.

Er bestaat geen onderzoek met methylfenidaat met vertraagde vrijstelling bij kinderen die problemen ondervinden met de therapietrouw bij de behandeling met kortwerkend methylfenidaat, het is dus onduidelijk of bij deze kinderen het verschil in frequentie van toediening leidt tot verschillen in werkzaamheid of ongewenste effecten³⁵.

Bij slechte therapietrouw met methylfenidaat moet men zich steeds afvragen of het middel wel voldoende werkt³⁵. Het geldt eveneens dat bij een slechte werking van methylfenidaat de vraag moet gesteld worden of er wel voldoende therapietrouw is.

Methylfenidaat versus dexamfetamine

Vergelijkend onderzoek kan geen verschil in effect aantonen tussen methylfenidaat en dexamfetamine. Beide producten resulteren bij 70 tot 80 procent van de kinderen in verbeterde aandacht⁴⁹. Dexamfetamine zou wel vaker ongewenste effecten geven dan methylfenidaat⁴⁹.

Methylfenidaat versus antidepressiva

Studies die methylfenidaat vergelijken met tricyclische antidepressiva (meer bepaald desipramine en imipramine) zijn schaars en uitgevoerd in kleine groepen. Ze geven tegenstrijdige resultaten⁵⁶. Vergelijkende studies van methylfenidaat met reboxetine en selegiline kunnen geen verschil in werkzaamheid aantonen¹.

Methylfenidaat versus bupropion

Vergelijkend onderzoek tussen methylfenidaat en bupropion rapporteert een gering effect en meer ongewenste effecten met bupropion⁴⁹.

Methylfenidaat versus atomoxetine

In een overzichtartikel van Drug & Therapeutics Bulletin worden vier vergelijkende studies tussen methylfenidaat en atomoxetine besproken, waarvan er twee dubbelblind zijn^{41,71}. De auteurs van het overzicht besluiten dat de huidige evidence niet toelaat methylfenidaat en atomoxetine (en dexamfetamine) duidelijk van elkaar te onderscheiden op het vlak van de werkzaamheid. Langere ervaring met methylfenidaat is een reden om dit product als eerste keuze te nemen. Na dit over-

zichtsartikel is nog een studie verschenen die na zes weken een beter resultaat vond met methylfenidaat (56% responders) dan met atomoxetine (45% responders); beide producten waren op hun beurt beter dan placebo (24% responders). In een tweede fase van dit dubbelblind onderzoek werd onderzocht wat het effect was van overschakelen naar atomoxetine: 43% van de kinderen die niet reageerden op methylfenidaat reageerden wel op een behandeling met atomoxetine⁷².

4.3. Vergelijkende studies tussen combinatieletherapie en monotherapie

◆ COMBINATIE VAN GENEESMIDDELEN

Over het eventuele voordeel van het combineren van geneesmiddelen bestaat zeer weinig onderzoek. Volgende producten werden in de beschikbare studies toegevoegd aan de behandeling met centrale stimulantia: desipramine, thioridazine, haloperidol, clonidine, coffeine^{4,56}. Er is onvoldoende evidentie om aanbevelingen te doen over het combineren van atomoxetine met centrale stimulantia^{1,73}. Combinatie van psychofarmaca dient te worden voorbereiden voor kinderen met een ernstige stoornis of comorbiditeit⁴⁹.

◆ COMBINATIE VAN GENEESMIDDELEN EN NIET-MEDICAMENTEUSE THERAPIE

Het toevoegen van intensieve gedragstherapie of psychosociale therapie aan methylfenidaat geeft geen winst in vergelijking met uitsluitend medicamenteuze therapie^{24,74,75}. Er zijn geen studies daaromtrent gevonden met andere producten dan methylfenidaat.

Anderzijds blijkt dat toevoegen van medicatie aan niet-medicamenteuze therapie wel een beter resultaat geeft dan wanneer enkel niet-medicamenteus behandeld wordt. De meeste studies zijn echter van lage kwaliteit^{23,24}.

4.4. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen

Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en methylfenidaat zijn vaak uitgevoerd in zeer kleine groepen, vertonen methodologische tekortkomingen en rapporteren heterogene uitkomsten^{23,76}. Hierdoor is het niet mogelijk om eenduidige conclusies te trekken.

In de MTA-studie (zie 4.2.) resulteerde de medicatie na 14 maanden in een beter resultaat dan intensieve gedragstherapie voor sommige, maar niet voor alle symptomen van ADHD^{4,23,30}. In de geraadpleegde bronnen zijn geen vergelijkende studies vermeld tussen niet-medicamenteuze therapie en andere geneesmiddelen dan methylfenidaat.

5. Behandeling van ADHD bij volwassenen

Terwijl ADHD lang als een aandoening van kinderen beschouwd werd, wordt deze aandoening tegenwoordig meer en meer erkend als voortdurend in de volwassen leeftijd⁹. Een noodzakelijke voorwaarde voor de diagnose op volwassen leeftijd is dat er aanwijzingen moeten zijn voor ADHD op kinderleeftijd. De prevalentie bij volwassenen wordt geschat tussen 1% en 4%, afhankelijk van het evaluatie-instrument^{49,77}.

Volwassenen met ADHD hebben vaak problemen om de aandacht op iets te richten, om te plannen en te organiseren, en om taken te beëindigen thuis en op het werk⁹. Er bestaan specifieke schalen om volwassenen te screenen op ADHD ('Adult ADHD Self-Report Scale', 'Wender Utah Rating Scale', 'Conners' Adult ADHD Rating Scales')⁹.

Niet-medicamenteuze therapie

Toevoeging van cognitieve gedragstherapie aan de medicamenteuze behandeling bij volwassenen die nog steeds symptomen van ADHD vertonen, geeft volgens gerandomiseerd onderzoek positieve resultaten^{6,78}. Over het effect van deze niet-medicamenteuze therapie op zich werden geen studies gevonden. Een andere mogelijkheid van niet-medicamenteuze therapie is counseling⁹. Hierover werden evenmin studies gevonden in de geraadpleegde bronnen.

Medicamenteuze therapie

Medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD blijft weinig onderbouwd; vooral de korte duur van de studies maakt het onmogelijk om een uitspraak te doen over de werkzaamheid en ongewenste effecten van een behandeling op lange termijn.

In een meta-analyse over het effect van **methylfenidaat** bij volwassenen, werd een vermindering gevonden van de ADHD-symptomen na toediening van een hoge dosis (> 80 mg/d) maar niet na toediening van een lagere dosis (0,5 mg/kg/d tot 0,75 mg/kg/d)⁴⁷.

In een kleine studie bij volwassenen met ADHD werd een positief effect vastgesteld van **dexamfetamine** op de ADHD-symptomen⁴⁷.

Voor **atomoxetine** werd een effect op korte termijn aangetoond in dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij volwassenen⁴⁷. Gegevens op lange termijn ontbreken⁴⁹.

Antidepressiva worden genoemd als een andere behandelingsoptie bij volwassenen in geval de behandeling met centrale stimulantia niet aangewezen is⁹. In de geraadpleegde bronnen werd één placebo-gecontroleerde studie teruggevonden, die een gunstig effect van desipramine toonde op de symptomen van ADHD⁵⁶.

Bupropion zou eventueel nuttig kunnen zijn bij volwassenen met contra-indicaties voor gebruik van centrale stimulantia, zoals volwassenen met middelernisbruik, angst of depressie. In de enige beschikbare studie met bupropion werd dit soort patiënten echter geëxcludeerd, zodat enkel uitspraak mogelijk is over het effect bij patiënten zonder comorbiditeit. Niet minder dan 43% van de volwassenen met een gunstig therapie-antwoord besliste om de behandeling niet voort te zetten aan het einde van de studie, wat op een lage tevredenheid over de medicatie kan wijzen⁷⁹. De meest frequente ongewenste effecten van bupropion zijn koorts, gastro-intestinale problemen, smaakstoornissen, hoofdpijn en huidreacties. Hypertensie en convulsies zijn mogelijk⁵⁸.

Twee kleine placebo-gecontroleerde studies suggereren dat **modafinil** (in België alleen geregistreerd voor narcolepsie) in een dosis van 200 mg per dag een effect heeft bij volwassenen met ADHD⁶.

6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

Voor uitgebreide lijsten van ongewenste effecten en contra-indicaties verwijzen we naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen (Gecombineerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary, Martindale).

Klinisch relevante **interacties** voor de verschillende geneesmiddelengroepen gebruikt bij de behandeling van ADHD worden hieronder vermeld.

Methylfenidaat

Alcohol kan de centrale ongewenste effecten van methylfenidaat versterken. Associatie met mono-amine-oxidase-inhibitoren kan aanleiding geven tot hypertensieve opstoten en dit effect kan optreden tot 14 dagen na de laatste inname van de MAO-I's. Methylfenidaat kan een inhiberend effect hebben op het metabolisme van tricyclische antidepressiva.

In combinatie met bloeddrukverhogende geneesmiddelen is bijkomende verhoging van de bloeddruk mogelijk. De mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij langdurig gebruik van methylfenidaat werd gerapporteerd.

Methylfenidaat kan een inhiberend effect hebben op de afbraak van coumarine-anticoagulantia, van sommige anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van fenylbutazon.

Dexamfetamine

Associatie met mono-amine-oxidase-inhibitoren kan aanleiding geven tot hypertensieve opstoten en dit effect kan optreden tot 14 dagen na de laatste inname van de MAO-I. Bij gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva neemt het risico van cardiovasculaire effecten zoals aritmie toe.

Gelijktijdig gebruik van β -blokkers met dexamfetamine kan ernstige hypertensie veroorzaken.

Atomoxetine

Gelijktijdig gebruik van β_2 -agonisten via inhalatie, oraal, of als injectie, kan de cardiovasculaire effecten versterken.

Aangezien atomoxetine mogelijk een effect heeft op de bloeddruk en het hart-ritme, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van antihypertensiva en andere geneesmiddelen die ritmestoornissen kunnen veroorzaken. De mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij langdurig gebruik van atomoxetine werd gerapporteerd.

Gelijktijdig gebruik met andere noradrenerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld de antidepressiva imipramine, venlafaxine, en mirtazapine en decongestiva) kan de effecten van atomoxetine versterken.

Voorzichtigheid is geboden wanneer atomoxetine gebruikt wordt met andere geneesmiddelen die het risico van convulsies verhogen.

7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij ADHD

Product / diagnose	Merchandise / verpakking / sterkte	Publieksprijs voor 1 dag behandeling	Prijs voor de patiënt
--------------------	------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------

methylfenidaat	30 mg	Rilatine	20 compr. (deelt.)	10 mg	1
	30 mg	Rilatine M.R.	30 caps. Modified Release (vertr. vrjst.)	30 mg	1
atomoxetine	36 mg	Concerta	30 compr. (vertr. vrjst.)	36 mg	1
	40 mg	Strattera	28 caps.	40 mg	1

1. Gemiddelde dagdosering voor een behandeling, op basis van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperatorium, november 2010 en de bijlagers. Voor atomoxetine is de dagdosering berekend voor een gewicht van 35 kg. In tabel zijn enkel de doseringen opgenomen die toediening van de vooropgestelde dagdosering mogelijk maken. Atomoxetine en methylfenidaat zijn niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen.

2. Bron prijzen: website BCF (www.bcf.be; prijzen november 2010 en website RIZIV (www.riziv.fgov.be)

3. Vergoedingsvoorwaarden* → Hoorstuk IV paragraaf 3130200

De specialist komt slechts in aanmerking voor: terugbetaling indien ze toegediend wordt bij kinderen vanaf 6 jaar of bij adolescenten tot en met 17 jaar, voor de behandeling van aandachtsstoornis met hyperactiviteit (ADHD) en indien tegelijk aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

(a) de diagnose van ADHD werd gesteld volgens de criteria van de DSM-IV of ICD-10, door een (kinder)neuroloog of (kinder)psychiater (RIZIV nummers eidgend op 195; 689; 760; 764; 770; 774; 780 of 784), of door een geneesheer-specialist die een erkenning verworven heeft in de pediatrische neurologie, op basis van de bepalingen van het Ministerieel Besluit van 6 april 1995 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van geneesheer-specialisten in de pediatrische neurologie;

(b) de symptomen zijn onvoldoende gecontroleerd door aangepaste psychologische, educatieve en sociale maatregelen;

(c) de farmacologische behandeling is deel van een globaal behandelingsplan dat nog andere (psychologische, educatieve en sociale) maatregelen omvat

Op basis van een omstandig schriftelijk verslag, opgesteld door de geneesheer-specialist hierboven bedoeld, die bij zijn aanvraag attestert dat aan de bovenvermelde voorwaarden is voldaan, levert de adviserende geneesheer aan de rechtzittende een machtiging af waarvan het model vastgesteld is onder « b » van de bijlage III bij het koninklijk besluit van 21.12.2001 en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot maximaal 6 maanden.

De machtiging voor vergoeding kan voor nieuwe periodes van telkens maximum 12 maanden vernieuwd worden, op basis van een omstandig evaluatieverslag van de geneesheer hierboven bedoeld, dat aantoonst dat de verdere behandeling medisch verantwoord is. (bron: website BCF en website RIZIV 4.11.2010).

4. Vergoedingsvoorwaarden Hoorstuk IV, zie paragraaf 3 a) b) c) plus:

(d) de patiënt werd minstens 6 maanden behandeld en terugbehaald met Rilatine 10 mg, maar de inname van het geneesmiddel gedurende de dag is niet controleerbaar en het betreft een kind met ernstige functionele beperkingen;

(e) de gekwalificeerde vergoeding van de hieronder vermelde specialisten incl. andere specialisten die methylfenidaat bezitten is niet toegelaten.

REFERENTIES

1. SIGN. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. October 2009. www.sign.ac.uk
2. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004;28:181-90.
3. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Aanpak van aandachtsstoornis (ADHD) bij het kind. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:55-9.
4. Keen D and Hadjikhouri I. ADHD in children and adolescents. *BMJ Clinical Evidence* 2008;10:312.
5. Eigenmann PA, Haenggeli CA. Food colourings and preservatives – allergy and hyperactivity. *Lancet* 2004;364:823-4.
6. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
7. Guevara JP, Stein MT. Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2001;323:1232-5.
8. Jensen PS. Review: stimulant pharmacotherapy for children with ADHD is associated with a reduced risk of later substance abuse disorder. Commentary on: Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-85. Evidence-Based Medicine 2003;8:188.
9. Lamberg L. ADHD often undiagnosed in adults: appropriate treatment may benefit work, family, social life. *JAMA* 2003;290:1565-7.
10. Yager J. Girls with ADHD and later comorbidities. *Journal Watch Psychiatry February 12, 2010*. Comment on: Biederman J et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010;167:409-17.
11. Quinn PO. Girls with ADHD have an increased risk of psychopathology in Young adulthood. *Evid Based Ment Health* 2010;13:42. Comment on: Biederman J et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010;167:409-17.
12. Bjornstad G, Montgomery P. Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005042. DOI: 10.1002/14651858.CD005042.pub2.
13. Anonymus. Die Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms ("Zappelphilipp-Syndrom") mit dem Amphetamin-Derivat Methylphenidat. *Arzneimittelbrief* 2001, 35:12.
14. Anonymus. Multidisciplinaire richtlijn ADHD. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen. Trimbos-instituut, Utrecht 2005. www.cbo.nl
15. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004, 4:9.
16. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract. *Pycnogenol®. Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:329-335.

17. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:1524-5.
18. Krisanaprakornkit T, Ngamjarus C, Witoonchart C, Piyavhatkul N. Meditation therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD006507. DOI: 10.1002/14651858.CD006507.pub2.
19. Coghill D. Neurofeedback training improves ADHD symptoms more than attention skills training. *Evid Based Ment Health* 2010;13:21. Comment on: Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:780-9.
20. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:780-9.
21. Anonymous. ADHD drug risks. *JAMA* 2007;297:1307.
22. Schachter HM, Pham B, Kin J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88.
23. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: pharmacological and psychological interventions in children, young people and adults. Appraisal Consultation Document 2005. Based on: King S, Riemisra R, Drummond M. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of methylphenidate hydrochloride, dexamfetamine sulphate and atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents, December 2004.
24. Sawyer MG, Graetz B. Medication management alone or in combination with behavioural therapy was the most effective treatment for children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2000;3:82. Comment on: The MTA cooperative group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
25. De Clercq T, Poelman T. Wat is het langetermijneffect van een behandeling van ADHD? *Minerva* 2008;7:122-3. Comment on: Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002.
26. Connor DF. Review: short acting methylphenidate has short term efficacy in children and adolescents with attention deficit disorder. *Evid Based Ment Health* 2002;5:50. Comment on: Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 27:1475-88.
27. Jensen PS. Review: methylphenidate and psychosocial treatments either alone or in combination reduce ADHD symptoms. *Evid Based Ment Health* 2009;12:18. Comment on: Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, et al. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Prev* 2008;28:783-800.
28. Wolraich ML. Methylphenidate may improve symptoms but does not increase response compared with placebo in preschool children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2007;10:60. Comment on: Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-93.
29. Coghill D. Use of stimulants for attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2004;329:907-8.
30. Anonymous. Hyperactivité avec déficit de l'attention: gare au dérapage (suite). Le méthylphénidate n'est qu'un recours. *La Revue Prescrire* 2004;24:289-291.
31. Pockock N. Use of stimulants to treat ADHD does not seem to increase risk of substance misuse in adulthood. *NHS News & Updates* 05/03/2008
32. Bauchner H. Long-term effects of stimulants in children with ADHD. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* August 12, 2009. Comment on: Biederman J et al. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124:71.
33. Anonymous. Blickpunkt. Methylphenidat (Ritalin U.A.) – zunehmend überverordnet? *Arznei-telegramm* 2000;31:65.
34. Anonymous. A new long-acting methylphenidate (Concerta). *Medical Letter* 2000;42:80-81.
35. Schurte K. Methylfenidaat (Concerta®), nieuwe toedieningsvorm. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:57-8.
36. NHS. Modified-release methylphenidate for ADHD. NHS 2003, Drug update no 25.
37. DuPaul GJ, Eckert TL. The effects of school-based interventions for attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *School Psychology Review* 1997;26:5-27.
38. van Gompel AHP. Methylfenidaat bevattende producten met geregleerde afgifte niet onderling uitwisselbaar. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:47.
39. Prodigy Guidance – Attention deficit disorder – methylphenidate (NICE guidance). www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=ADHD
40. Stein MT. Boys and girls with ADHD have different responses to methylphenidate. *Journal Watch* August 15, 2007. Comment on: Sonuga-Barke EJS et al. Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:701-10.
41. Anonymous. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull* 2007;45:37-40.
42. BCFI. De terugbetaling van Rilaitine (methylfenidaat). *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:79.
43. Stein MT. Do stimulant medications stunt growth? *Journal Watch* September 12 2007. Comment on: Swanson JM et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1015-27.
44. Bauchner H. The safety of stimulants in children. *Journal Watch* January 2, 2008. Comment on: Winterstein AG et al. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2007;120:e1494.
45. Kuehn BM. Stimulant use linked to sudden death in children without heart problems. *JAMA* 2009;302:613-4.
46. Wohlfarth TD. Atomoxetine (Strattera®) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:105-6.
47. CKS. Attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Knowledge Summaries* June 2009. www.cks.nhs.uk
48. Wohlfarth TD. Atomoxetine (Strattera®) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:105-6.

49. Rappley MD. Attention deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2005;352:165-73.
50. FDA. Public Health Advisory. Suicidal thinking in children. 29 sept. 05
51. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie. Risico van suïcidaal gedrag en convulsies door atomoxetine. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:99.
52. Anonymous. Atomoxetine. *Hyperactivité avec déficit de l'attention: pas mieux que le méthylphénidate. La Revue Prescrire* 2009;312:731-5.
53. NICE. Attention deficit hyperactive disorder (ADHD) – methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine (review). *Technology Appraisals TA98, March 2006.*
54. Adderall and Adderall XR (amphetamine). *FDA Alert 02/09/05: Sudden death in children.*
55. Anonymous. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie: stand van zaken. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:100-3.
56. AHRQ. Treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Publication No. 00-E005, November 1999.*
57. Greenhill L. Review: clonidine is effective for reducing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Ment Health* 2000;3:74. *Comment on: Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1551-9.
58. Gecommenterd Geneesmiddelen Repertorium 2010. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. <http://www.bcfi.be>
59. Weber W, Vander Stoep A, McCarty RL, et al. Hypericum perforatum (St John's Wort) for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008;299:2633-41.
60. Stein MT. Guanfacine and clonidine: what are their roles in ADHD treatment in children? *Journal Watch* March 26, 2008. *Comment on: Biederman J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics* 2008;121:e73. and Palumbo DR et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:180.
61. Biederman J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e73.
62. Kemp A. Food additives and hyperactivity. Evidence supports a trial period of eliminating colourings and preservatives from the diet. *BMJ* 2008;336:1144.
63. Geller B. Psychiatric adverse events with ADHD drugs. *Journal Watch Psychiatry* March 23, 2009. *Comment on: Mosholder AD et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. Pediatrics* 2009;123:611.
64. Anonymous. Modafinil: atteintes cutanées graves. *La Revue Prescrire* 2006;274:503.
65. Barry RJ and Clarke AR. Modafinil improves symptoms of ADHD compared with placebo in young people. *Evid Based Ment Health* 2006;9:68. *Comment on: Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study. Pediatrics* 2005;116:E777-84.
66. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116:e777-e784. DOI: 10.1542/peds.2005-0617.
67. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-35.
68. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:503-11.
69. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Modafinil film coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67:137-47.
70. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005648. DOI: 10.1002/14651858.CD005648.pub2.
71. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29:73-1585.
72. Geller B. Atomoxetine vs. methylphenidate for ADHD. *Journal Watch* April 14, 2008. *Comment on: Newcorn JH et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. Am J Psychiatry* 2008;165:721-30.
73. Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2007;1:10 DOI:10.1186/1753-2000-1-10
74. Scatill L. Adding psychosocial therapy to methylphenidate may not improve its effectiveness in stimulant responsive children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2005;8:9. *Comment on: Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:802-11.
75. Doghill D. Adding multimodal behavioural therapy to methylphenidate does not improve ADHD outcomes. *Evid Based Ment Health* 2007;10:124. *Comment on: van der Oord S, Prins PJM, Oosterlaan J, et al. Does brief, clinically based, intensive multimodal behavior therapy enhance the effects of methylphenidate in children with ADHD? Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:48-57.
76. Margo G. Review: pharmacological interventions are more effective than non-pharmacological for attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med* 2000;5:1479. *Comment on: Jadao AR, Boyle M, Cunningham C, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999 Nov:1-341.
77. Kooij JS, Buitelaar JK, van den Oord EJ, et al. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine* 2004;34:1-11.

78. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al. Cognitive behavioural therapy vs. relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:875-80.
79. Ferre JC. Bupropion improved symptoms in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Ment Health* 2001;4:92. Comment on: Wiliens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282-8.
80. Anonymous. Colorants alimentaires et symptômes d'hyperactivité chez des enfants. *La Revue Prescrire* 2009;29:433.

De Transparantiefiches worden uitgegeven onder verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Deze informatie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactiebureau en in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

▪ **CORRESPONDENTIE**

- Inhoudelijk
B.C.F.I., p.a. Campus Heymans, Blok B, 1ste verd., De Pintelaan 185, 9000 Gent.
E-mail: redactie@bcfi.be
- Administratief (bv. adreswijzigingen)
B.C.F.I., p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), Eurostation, blok II, 8ste verdieping, Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel
E-mail: administratie@bcfi.be

▪ **REDACTERAAD BCFI**

T. Christiaens (UGent), G. De Loof (Domus Medica) en J.M. Maloteaux (UCL), hoofdredacteurs.
M.H. Antoine (ULB), G. Beuken (SSMG), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (FAGG), P. De Paepe (UGent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (KUL), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (UGent), A. Van Ermen, L. Vansnick (APB), K. Vantieghem.

▪ **VOOR DE TRANSPARANTIEFICHES**

Eindredactie: T. Christiaens (UGent)

Wetenschappelijke medewerkers: D. Boudry, H. Habraken, J. Vandenhoven (vzw Farmaka asbl), S. Massonnet (FAGG).

Prof. dr. Marina Danckaerts (KUL) en dr. Ann Oostria (UGent) werden als expert geraadpleegd.

Als expert fungeren betekent niet dat men akkoord gaat met de volledige inhoud van de Transparantiefiche.

▪ **WEBSITE TRANSPARANTIEFICHES**

www.bcfi.be

▪ **VERANTWOORDELIJKE UITGEVER**

J.M. Maloteaux, Chaussée de Bruxelles 633, 6210 Les Bons Villers.