

ZITTEN KINDEREN MET ADHD LANGER STIL MET EEN LANGER WERKENDE PIL?

Het koninginnenstuk: de Randomised Controlled Trial

A. VAN DEN BRUEL, E. VERMEIRE, P. AERSSSENS, F. BUNTINX, B. AERTGEERTS

In dit zevende artikel van de PICO-reeks nemen de auteurs de Randomised Controlled Trial (RCT) onder de loep. Wat zijn de troeven en kritieke punten van deze onderzoeksmethode? Waaraan moet een RCT voldoen om bruikbaar te zijn? De auteurs trachten ondertussen te achterhalen of methylfenidaat met verlengde werking een betere effectiviteit heeft dan de klassieke vorm in de behandeling van kinderen met 'Attention Deficit and Hyperactivity Disorder' of ADHD.

C a s u s

Tijdens een navormingsavond van de artsenkring wordt gepraat over de nieuwe galenische vorm van methylfenidaat. Methylfenidaat is decennialang al een dankbaar product in de behandeling van kinderen met 'Attention Deficit

and Hyperactivity Disorder' of ADHD. Naast psychotherapeutische en pedagogische maatregelen helpt methylfenidaat de symptomen te controleren.

De nieuwe vorm heeft een langere werkingsduur, hetgeen een meer constante plasmaspiegel zou garanderen. Doorbraaksymptomen bij dalconcentraties worden vermeden en de kinderen hoeven geen medicatie meer in te nemen op school. Heel wat voordelen, of toch niet? Opvallend nadeel is alleszins de prijs: behandeling gedurende één maand kost meer dan 50 euro, tegenover 20 tot 25 euro met de bestaande vorm. We besluiten ons niet te beperken tot de informatie van de medisch afgevaardigde en gaan zelf op zoek naar een antwoord op de vraag *wat de waarde is van methylfenidaat met verlengde werking ten opzichte van de klassieke vorm.*

D e R a n d o m i s e d C o n t r o l l e d T r i a l

In één van onze vorige artikels kwamen reeds kort de verschillende methoden van medisch-wetenschappelijk onderzoek aan bod¹. De opzet van de Randomised Controlled Trial (RCT) wordt beschouwd als het koninginnenstuk. In dit artikel gaan we dieper in op deze onderzoeksmethode. We overlopen de kritieke punten bij de opzet van een RCT. Vervolgens beoordelen we ter illustratie de kritieke punten die verband houden met onze PICO-vraag.

De RCT in theorie

De RCT heeft als onderzoeksmethode (of nog: 'design' of opzet) een aantal sterke troeven. Tegenwoordig is de RCT de beste manier om het effect van een bepaalde interventie in te schatten, met zo weinig mogelijk verstoring door beïnvloedende factoren. Het effect van een nieuwe interventie wordt aangetoond ten opzichte van een bestaande interventie of placebo. Het CONSORT-statement legt de spelregels voor het rapporteren van een RCT vast (figuur 1)².

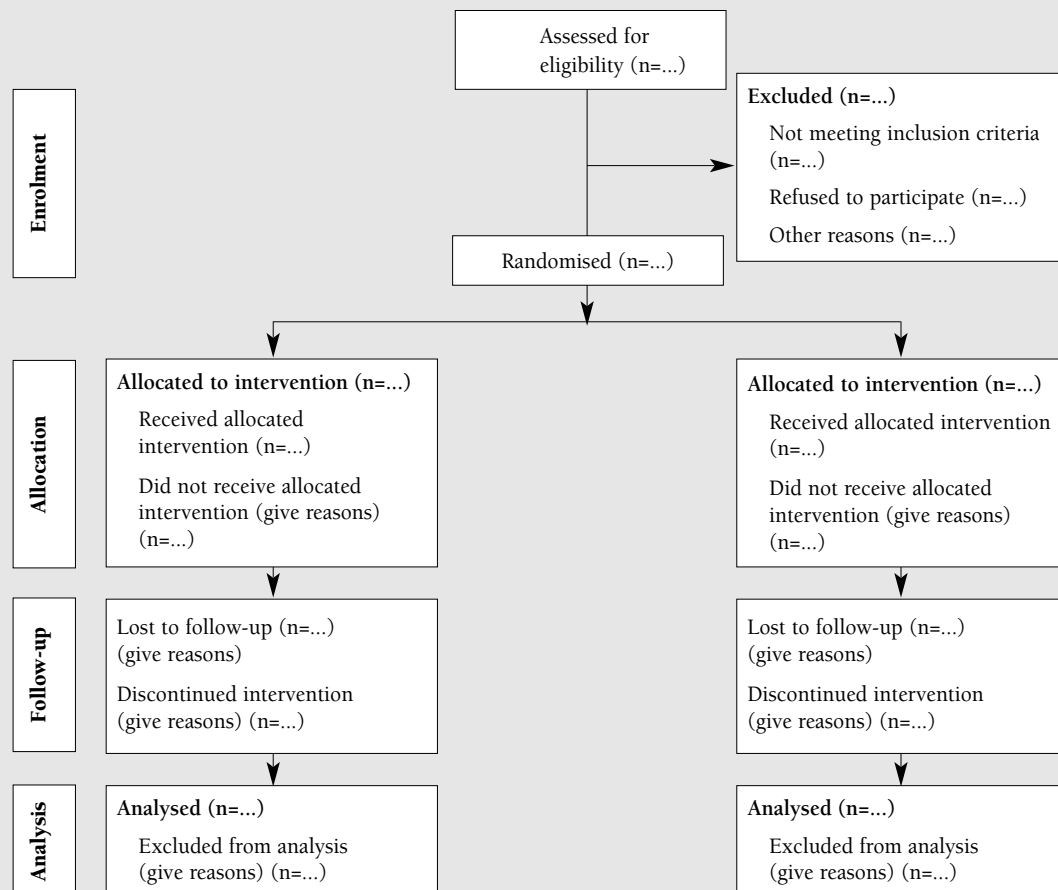
VAN BRONPOPULATIE TOT STEEKPROEF

Een RCT vertrekt van een groep patiënten die voor het onderzoek in aanmerking komt, de zogenaamde bronpopulatie. Deze patiënten hebben een bepaalde klacht of aandoening (bijvoorbeeld ADHD) waarvoor de onderzochte interventie mogelijk effectief is. Daarnaast moeten ze aan een aantal andere kenmerken voldoen om in de studie te worden opgenomen (bijvoorbeeld enkel kinderen).

De klacht(en) of aandoening en de andere noodzakelijke kenmerken vormen de *inclusiecriteria*. De *exclusiecriteria* zijn kenmerken waarmee patiënten uit de studie worden geweerd (bijvoorbeeld comorbiditeit, zoals oppositioneel opstandig gedrag bij kinderen met ADHD).

De patiënten of personen die uiteindelijk uit de bronpopulatie worden gerekruteerd, vormen de *steekproef*. Uiteraard zullen niet alle gerekruteerde patiënten aan de studie willen deelnemen. Er zal dus een geselecteerde groep overblijven.

Het is belangrijk dat de auteurs van een RCT beschrijven hoe ze te werk zijn gegaan, welke patiënten in eerste instantie werden gerekruteerd en wie uiteindelijk in de studie is beland en wie niet.



Figuur 1: Stroomdiagram van een RCT volgens het CONSORT-statement³.

RANDOMISATIE

Door deze patiënten geheel toevallig, 'at random' (willekeurig) over de verschillende interventiegroepen te verdelen, zorgt men ervoor dat de groepen bij aanvang van de studie zo vergelijkbaar mogelijk zijn, want hun basiskarakteristieken zijn gelijk. Hetzelfde geldt voor al dan niet gekende versturende variabelen. Ook deze zouden evenveel in de ene als in de andere groep moeten voorkomen. De kans wordt dus erg groot dat het gemeten effect daadwerkelijk het gevolg is van de interventie en niet van andere factoren.

Deze verdeling of randomisatie gebeurt idealiter *dubbelblind*. Dit wil zeggen dat zowel behandelaar als deelnemer aan de studie niet mogen weten of te weten komen tot welke groep de patiënten behoren. Dit noemt men de geheimhouding van de toewijzing of de 'concealment of allocation'.

Wat als de randomisatie niet blind gebeurt, maar bijvoorbeeld aan de behandelende arts wordt overgelaten? Stel dat in een studie een nieuwe behandeling met een placebo wordt vergeleken. Het is vanuit het standpunt van de behandelende arts begrijpelijk en menselijk om de meer ernstig zieke patiënten niet in de placebogroep te plaatsen. Zo zal de groep die de nieuwe behandeling krijgt gemiddeld meer ernstig zieke patiënten bevatten, waardoor het effect van de interventie kleiner zal zijn dan in werkelijkheid. Het effect van de behandeling wordt dus onderschat.

Het omgekeerde is denkbaar wanneer een bestaande behandeling met een nieuwe interventie wordt vergeleken. Als arts wil men misschien liever niet dat de moeilijker behandelbare patiënten in de groep met de nieuwe interventie terechtkomen. Deze groep met de nieuwe interventie krijgt dan gemiddeld minder ernstig zieke patiënten die beter reageren op de medicatie, waardoor het effect gemiddeld groter is en dus wordt overschat. Door deze menselijke factor uit te schakelen – men gebruikt liefst computergestuurde randomisatieprocedures – wordt dit gevaar sterk verkleind.

GEEN CROSS-OVERS

Verder is van groot belang dat de onderzoekspersonen in de arm blijven waarin ze bij aanvang van de studie werden ondergebracht. Er mogen met andere woorden geen *cross-overs* zijn. Het 'overlopen' van de ene groep naar de andere gebeurt nooit 'at random', maar meer in de ene of de andere richting (bijvoorbeeld van placebo- naar interventiegroep). De randomisatie wordt dus verstoord, hetgeen de groepen niet meer vergelijkbaar maakt. Dit is echter niet het geval wanneer op een bepaald moment in de studie doelbewust alle patiënten van de ene naar de andere groep worden overgebracht.

Het is bovendien belangrijk geen bijkomende interventies te plannen die in beide groepen verschillend zijn. Een placebogroep kan bijvoorbeeld meer zijn toevlucht zoeken tot additionele behandelingen, zoals gedragstherapie voor ADHD. Als dit verschil significant is, verstoort deze additionele behandeling de vergelijking tussen de twee behandelingen. We spreken dan van *contaminatie*. Deze contaminatie kan ook optreden voor beide groepen tegelijk, bijvoorbeeld door een grootscheepse mediacampagne die de resultaten in de twee groepen (op een verschillende manier) kan beïnvloeden.

UITVALLERS

Veel aandacht moet ook gaan naar de uitvallers. Een zekere mate van uitval is onvermijdelijk, maar het moet duidelijk zijn wie uitvalt en waarom. Het is belangrijk dat een groot deel van de patiënten de studie heeft volgehouden. Als vuistregel neemt men hiervoor vaak 80 %. Dikwijls worden de problemen van uitval gedeeltelijk opgevangen door op het einde van de studie een *intention to treat-analyse* uit te voeren. Elke persoon wordt dan geanalyseerd in de onderzoeksgroep waaraan hij bij aanvang van de studie werd toegewezen, ongeacht of hij de follow-up periode heeft afgemaakt of de eerste dag reeds is uitgevallen.

BLIND METEN

De uitkomsten worden op het einde van de studie bij voorkeur *blind* gemeten, namelijk zonder te weten welke interventie de patiënten hebben gekregen. Voor uitkomsten die ondubbelzinnig kunnen worden vastgelegd, zoals overlijden, is dit niet zo belangrijk. Voor beoordelingen die een zekere mate van subjectiviteit inhouden, zoals een gedragsschaal, is blind meten een noodzaak.

De klinische relevantie van een RCT is bovendien afhankelijk van de aard van de uitkomstmaten. Intermediaire uitkomstmaten, zoals een cholesterolwaarde, zijn minder relevant dan harde uitkomstmaten, zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

De uitkomsten van een RCT worden het liefst gepresenteerd in een *2x2 tabel, met hun precisie* (bijvoorbeeld 95 %-betrouwbaarheidsinterval). Hieruit kan de lezer zelf andere belangrijke uitkomstmaten afleiden, zoals een Number Needed to Treat (NNT). Voor meer uitleg over deze uitkomstmaten en een 2x2 tabel, verwijzen we naar het artikel over de systematische review ⁴.

Van theorie naar praktijk... een RCT van naderbij bekeken

Terug naar methyfenidaat en het verschil tussen lang- en kortwerkende vorm. Om een RCT te beoordelen moeten we de belangrijkste kenmerken en valkuilen van zo'n opzet voor ogen houden: randomisatie, 'concealment of allocation', blinderen van patiënt, behandelaar en beoordelaar van de uitkomst.

Er bestaan controlelijsten die daarbij kunnen helpen. Deze zijn beschikbaar via de website van CEBAM (www.cebam.be). Via het kopje EBM in de keuzebalk bovenaan op de welkomspagina en 'Downloads' in de linkerkolom van de inleidende pagina, komt men bij de verzameling controlelijsten (checklists) van het Dutch Cochrane Centre (figuur 2).

	EBM Domein				
	Diagnose	Therapie	Schade ('Harm')	Etiologie	Prognose
Onderzoeksonderwerp	Randomised Controlled Trial (RCT)	RCT	RCT	(RCT)	
	Cohortonderzoek	Cohort	Cohort	Cohort	Cohort
	Patiënt-controleonderzoek		Pat controle	Pat controle	
	Dwarsdoorsnedeonderzoek (crosssectioneel onderzoek)	Diagnose			
	Systematische Review	SR-Diag	SR-RCT	SR-Obs	SR-Obs

Figuur 2: Controlelijsten van het Dutch Cochrane Centre.

Met deze lijsten kan elk artikel systematisch worden beoordeeld, zowel op kwaliteit van de onderzoeksmethode als op de resultaten en de klinische toepasbaarheid. We kiezen hier voor de controlelijst van RCT's over therapie. Het gebruik ervan zullen we demonstreren aan de hand van de RCT van Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108(4):883-92. De volledige tekst van deze RCT is beschikbaar op www.wvvh.be, knop Ledensite, knop Huisarts Nu, inhoud 2004.

WAS ER RANDOMISATIE?

De auteurs zeggen dat het om een gerandomiseerd onderzoek gaat. De manier waarop de patiënten werden verdeeld over de verschillende groepen staat echter nergens beschreven.

WAS ER 'CONCEALMENT OF ALLOCATION'?

Er is te weinig informatie om dit te beoordelen.

WAREN DE PATIËNTEN GEBLINDEERD VOOR DE BEHANDELING?

Waarschijnlijk wel. Men beschrijft hoe men de tabletten op elkaar heeft doen lijken. Verder krijgen we geen informatie.

WAREN DE BEHANDELAARS GEBLINDEERD?

Hier krijgen we onduidelijke informatie. De behandelaars waren mogelijk in staat om de dosis aan te passen. Ze waren waarschijnlijk niet geblindeerd.

WAREN DE EFFECTBEOORDELAARS GEBLINDEERD?

Het gaat hier om verschillende mensen. De artsen en behandelaars waren waarschijnlijk niet geblindeerd. De ouders en leerkrachten waren waarschijnlijk wel geblindeerd, want zij wisten niet welke behandeling het kind kreeg.

WAREN DE GROEPEN AAN HET BEGIN VAN DE BEHANDELING VERGELIJKBAAR?

Ja, we krijgen een tabel waarin we dit zelf kunnen nagaan. De auteurs voegen er ook nog wat statistische gegevens aan toe.

HOEVEEL PATIËNTEN ZIJN TIJDENS HET ONDERZOEK UITGEVALLEN ?

Er werden initieel 312 kinderen gerandomiseerd, van wie 106 om allerlei redenen uitvielen. Er bleven 206 kinderen over. De uitval is het hoogst in de placebogroep. In de andere groepen was de uitval aanvaardbaar. De uitvalredenen worden opgesomd. De totale uitval is groter dan 20 %.

ZIJN ALLE PATIËNTEN GEANALYSEERD IN DE GROEP WAARIN ZE WERDEN GERANDOMISEERD?

Ja. Er is duidelijkheid over het aantal patiënten en de eventuele uitval. Bovendien vermelden de auteurs dat van de uitvallers bij de analyse de laatst beschikbare uitkomstmaat werd genomen.

ZIJN DE GROEPEN, AFGEZIEN VAN DE INTERVENTIE, GELIJK BEHANDELD?

Als de kinderen vóór de start van de studie al gedragstherapie kregen, dan mochten ze hiermee doorgaan. Tijdens de studie mocht geen nieuwe therapie worden opgestart.

TUSSENOORDEEL: ZIJN DE RESULTATEN VALIDE EN BETROUWBAAR?

Twijfelachtig. De randomisatieprocedure is onvoldoende beschreven en er is te weinig zekerheid over blinding van de effectbeoordeelaars.

RESULTATEN

Het gaat hier om continue uitkomsten, namelijk de scores op verschillende schalen. De scores voor lang- en kortwerkend methylfenidaat zijn beide significant verschillend van placebo, maar niet verschillend van elkaar. De gemiddelden liggen dicht bij elkaar (figuur 3). De auteurs geven geen 95 %-betrouwbaarheidsinterval, maar enkel een p-waarde ($p=0,838$), hetgeen statistisch geen significant verschil aangeeft tussen beide uitkomsten (de p-waarde is groter dan 0,05). Doordat het 95 %-betrouwbaarheidsinterval ontbreekt kunnen we niet nagaan waartussen de werkelijke waarde ligt voor het verschil tussen lang- en kortwerkend methylfenidaat. Evenmin kunnen we achterhalen of het al dan niet om een klinisch relevante waarde gaat. Voor meer informatie over deze uitkomstmaten verwijzen we naar de verklarende woordenlijst van Minerva ⁵.

Groep	Gemiddelde	Standaarddeviatie	Aantal (n)
Interventie = langwerkend	5,58	3,64	Geen informatie
Controle = kortwerkend	5,70	3,84	Geen informatie
Vershil van gemiddelde + 95 %-betrouwbaarheidsinterval	0,12; 95 % BI niet gegeven		

Figuur 3: Resultaten van de IOWA Conners I/O-scores na één week.

IS HET RESULTAAT TOEPASBAAR OP DE BELGISCHE SITUATIE?

Ja, de verschillende galenische vormen zijn verkrijgbaar.

OP WELK ECHELON KAN HET RESULTAAT WORDEN TOEGEPAST?

Het opstarten van methylfenidaat kan enkel gebeuren na adequate diagnosestelling. Met andere woorden: niet door de huisarts. Het voorschrijven en de opvolging van de behandeling met methylfenidaat is wel een taak voor de huisarts.

CONCLUSIE

Dit artikel geeft onvoldoende duidelijkheid over de methode. We hebben bijgevolg reserves om de resultaten te interpreteren. De randomisatieprocedure wordt onvoldoende beschreven en er zijn twijfels over de blinding van de effectbeoordelaars. Hierdoor bestaat het risico dat het effect van de behandeling werd overschat ten opzichte van placebo. Het effect hiervan op de vergelijking tussen de twee vormen van methylfenidaat is moeilijk in te schatten. We besluiten dat er waarschijnlijk geen verschil is in effectiviteit tussen de lang- en kortwerkende vorm van methylfenidaat.

P I C O

- P kinderen met ADHD
 I methylfenidaat met verlengde werking
 C methylfenidaat
 O concentratie, impulsief gedrag en overbeweeglijkheid

B r o n n e n

We zoeken dus een antwoord op de vraag *of de nieuwe vorm van methylfenidaat met verlengde werking een gunstiger effect heeft op de symptomen van ADHD ten opzichte van de klassieke vorm*. We gebruiken hiervoor de MeSH-termen 'Attention Deficit Disorder with Hyperactivity' en 'Methylphenidate', beide makkelijk op te zoeken via de MeSH-databank van PubMed.

Syntheseonderzoek**RICHTLIJNEN**

- 1 WVVH aanbevelingen voor de goede medische praktijk: geen informatie.
- 2 NHG-standaarden: geen informatie.
- 3 SIGN:
 - *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*⁶. Psychostimulantia zijn de eerste keuze voor de behandeling van ADHD, verdeeld over twee tot drie innamen per dag.
- 4 National Guideline Clearinghouse:
 - *Clinical practice guidelines: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder*⁷. Er is geen verschil tussen de verschillende psychostimulantia.
 - *Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults*⁸. Zowel de diagnosestelling als het opstarten van de behandeling gebeurt door een gespecialiseerd arts. Methylfenidaat wordt traag opgestart met opklimmende dosis, tot een evenwicht wordt bereikt tussen maximale symptoomcontrole en een minimum aan nevenwerkingen. In deze periode verdeelt men de dosis over twee tot drie innamen per dag. Nadien kan worden overgeschakeld op een langwerkend preparaat. Er is geen verschil in effectiviteit.

KRITISCHE BESPREKINGEN VAN ORIGINELE ARTIKELS

- 1 Minerva: geen informatie
- 2 Clinical Evidence:
 - *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*⁹: De topic ADHD werd niet behouden in de selectie van het materiaal voor Issue 10 van Clinical Evidence, maar komt

nog steeds aan bod op de CE-website (te raadplegen via www.cebam.be). Methylfenidaat heeft waarschijnlijk effect, maar er is geen verschil tussen de verschillende vormen.

3 ACP Journal Club:

- *Pharmacologic interventions are more effective than non-pharmacologic for attention-deficit hyperactivity disorder*¹⁰. Deze sterke systematische review vindt geen verschil tussen de verschillende psychostimulantia. Een vergelijking tussen lang- en kortwerkend methylfenidaat wordt hier niet expliciet vermeld.

SYSTEMATISCHE REVIEWS

- 1 Cochrane (Database of Systematic Reviews): geen informatie
- 2 DARE:
 - *Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder*¹¹. Dezelfde review als bij ACP Journal Club. Er werden ook studies onderzocht die verschillende toedieningsvormen van hetzelfde product vergeleken. Er werd geen verschil gevonden.
 - *Attention-deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies*¹². Medicatie wordt effectief bevonden, maar er wordt geen onderscheid gemaakt in werkingsduur.
- 3 Andere systematische reviews of meta-analyses: geen informatie.

Origineel onderzoek

Naast de gebruikte MeSH-termen verfijnden we de zoektocht door 'Limits' in te voeren. We selecteerden 'RCT' als publicatietype ('Publication Types'), 'All Child: 0-18 years' (alle kinderen van nul tot achttien jaar) als leeftijd ('Ages') en 'from 2000' (vanaf 2000) als publicatiedatum ('Publication Date'). Deze laatste beperking voerden we in omdat we beschikten over een degelijke systematische review die in 2000 werd gepubliceerd.

- *Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*¹³. Men vindt geen verschil tussen de traagwerkende en snelwerkende vorm van methylfenidaat.
- *Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: effects on activity level in the classroom and on the playground*¹⁴. Er is geen verschil tussen beide vormen.
- *Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings*¹⁵. Er is geen verschil tussen de lang- en kortwerkende vorm.

Hier kan de zoektocht worden beëindigd: er is voldoende informatie om een beleid bij de patiënt in te stellen.

Resultaat

Enkel origineel onderzoek vergelijkt de kortwerkende met de langwerkende preparaten. Alle beschikbare evidentie wijst in dezelfde richting: er is geen verschil in effectiviteit tussen de lang- en kortwerkende vorm van methylfenidaat. De keuze tussen het ene of het andere preparaat wordt bijgevolg niet bepaald door een betere symptoomcontrole, maar door andere factoren, zoals gebruiksgemak, compliance en prijs.

Het gebruik van de kortwerkende versie is soepeler. Een kind kan één, twee of drie keer per dag een tablet innemen, al naargelang de omstandigheden. De langwerkende versie hoeft maar één keer per dag te worden ingenomen. Kinderen moeten het dus niet meenemen naar school. De langwerkende versie is momenteel minstens dubbel zo duur dan de kortwerkende.

Terug naar de patiënt

We beschikken met zowel de lang- als de kortwerkende versie van methylfenidaat over een effectieve behandeling voor kinderen met ADHD. Er is geen 'harde' evidentie om voor het ene of het andere preparaat te kiezen. De context zal bepalend zijn voor de keuze. Een kind met problemen van therapietrouw op school is misschien gebaat bij het nieuwe langwerkende product. De prijs en de mogelijkheid om flexibel te doseren in functie van de activiteiten van de dag kunnen anderzijds doorslaggevend argumenten zijn om voor de klassieke vorm te kiezen.

AUTEURS

A. Van den Bruel is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) en tevens onderzoeker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

E. Vermeire is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen en tevens stafid van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM);

P. Aerssens is als pediater verbonden aan het Virga Jesse-ziekenhuis in Hasselt;

F. Buntinx is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht;

B. Aertgeerts is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en tevens directeur van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM).

Literatuur

- 1 Van den Bruel A, Vermeire E, Buntinx F, Aertgeerts B. Kinesitherapie bij de ziekte van Parkinson. In welke volgorde de bronnen doorzoeken? *Huisarts Nu* 2004;33:2-6.
- 2 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-62.
- 3 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
- 4 Van den Bruel A, Cools F, Vermeire E, Buntinx F, Aertgeerts B. Is oraal sumatriptan in lage dosis even effectief als de standaarddosering in de behandeling van migraine? De systematische review onder de loep. *Huisarts Nu* 2004;33:69-79.
- 5 Van Driel M. Minerva: Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. Leuven: ICHO, 2001.
- 6 SIGN. Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young people. SIGN publication no. 52-2001.
- 7 Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.
- 8 Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:26S-49S.
- 9 Ramchandani P, Jonghin C, Zwi M. Child Health. Attention deficit hyperactivity disorder. Clinical Evidence. http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/chd/0312/0312_11.jsp (laatst geraadpleegd op 14 april 2004)
- 10 ACP Journal Club. Review: Pharmacologic interventions are more effective than nonpharmacologic for attention-deficit hyperactivity disorder. *ACP Journal Club* 2000;133:110.
- 11 NHS Centre for Reviews and Dissemination. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *DARE* 2003;Issue 3.
- 12 NHS Centre for Reviews and Dissemination. Attention-deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *DARE* 2003;Issue 3.
- 13 Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:883-92.
- 14 Swanson JM, Gupta S, Williams L, Agler D, et al. Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: effects on activity level in the classroom and on the playground. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1306-14.
- 15 Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;107:E105.

Deze reeks is gemaakt in samenwerking met het Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (CEBAM): www.cebam.be

