

Geneeskruiden voor kinderen met ADHD: een systematische review

MAAIKE VAN KREGTEN | Naast psychotherapie speelt medicamenteuze therapie een belangrijke rol bij de behandeling van ADHD. Toch blijkt tot 30% van de behandelde kinderen niet op de medicijnen te reageren of aan bijwerkingen zoals misselijkheid, slaperigheid of gewichtsverlies te lijden. Hierdoor is er bij veel ouders van kinderen met ADHD een grote en groeiende belangstelling voor complementaire en alternatieve geneeskunde (CAM). Dit artikel is een bewerking van een review uit 2017 en bespreekt gerandomiseerde klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met de volgende planten: *Oenothera biennis* L., *Melissa officinalis* L., *Valeriana officinalis* L., *Ginkgo biloba* L., *Pinus pinaster* Aiton, *Hypericum perforatum* L., en *Passiflora edulis* Sims (*Passiflora incarnata* L.).

In Europa gebruikt ongeveer 52% van alle kinderen een vorm van CAM, vaak zonder medeweten van de behandelend kinderarts. Naast niet-medicamenteuze therapieën zoals relaxatietechnieken of neurofeedback, zijn kruidengeneesmiddelen een van de complementaire therapieën waar ouders het vaakst naar vragen. De meeste ouders schatten kruidengeneesmiddelen minder schadelijk in dan conventionele medicamenteuze therapie. Daarom zien zij kruidengeneesmiddelen vooral als alternatief voor, of als aanvulling op conventionele geneesmiddelen voor de behandeling van ADHD-symptomen [1].

SELECTIECRITERIA

De selectiecriteria voor deze review waren onder andere dat de onderzoeken gerandomiseerd en met een controlebehandeling (placebo, geen behandeling of medicatie) uitgevoerd moesten zijn (RCT). Onderzoeken kwamen alleen in aanmerking indien het volledige onderzoeksverslag was gepubliceerd in het Engels of Duits. De onderzoeken moesten uitgevoerd zijn bij kinderen en adolescenten met ADHD in de leeftijd 0-18 jaar. Studies werden uitgesloten als het kruidenpreparaat werd toegepast in homeopathische potenties of als het kruid alleen werd gebruikt in de traditionele Chinese geneeskunde. Alleen studies die ADHD-symptomen zoals gedefinieerd in de DSM1* als een primaire of secundaire uitkomst beoordeelden, werden als geschikt beschouwd. Na selectie bleven er negen onderzoeken over [1].

OENOTHERA BIENNIS - TEUNISBLOEMOLIE

Twee RCT's met in totaal 49 deelnemers met ADHD die werden behandeld met teunisbloemolie zijn geëvalueerd. In beide onderzoeken zijn ADHD-symptomen gemeten door docenten en ouders met behulp van externe beoordelingsvragenlijsten. Aman *et al.* [2] analyseerden daarnaast bloedmonsters en voerden cognitieve en psychomotorische tests uit. Beide RCT's vergeleken een preparaat van 500 mg teunisbloemolie (Efamol®) met een placebobehandeling. In vergelijking met de studieopzet van Aman *et al.* werd bij het onderzoek van Arnold *et al.* ook nog een d-amfetaminepreparaat toegevoegd als actieve controle [3].

Aman *et al.* rapporteerden dat wat betreft de ADHD-symptomen twee van de zes subschalen-scores van de gebruikte vra-

genlijsten in de loop van de tijd significante verbeteringen vertoonden in vergelijking met de placebo, maar alleen indien die waren beoordeeld door de ouders. Twee van de negen subtesten door Aman *et al.* van de psychomotorische testen lieten significante verbeteringen van de symptomen zien. Daarnaast werd door Aman *et al.* een toename van de concentratie van dihomogammalinoleenzuur in het serum na de inname van teunisbloemolie waargenomen. In tegenstelling tot deze resultaten, rapporteerden Arnold *et al.* dat beoordelingen door de ouders geen significante voordelen van teunisbloemoliegebruik lieten zien in vergelijking met placebo. Indien beoordeeld door docenten, toonde slechts één subschaal-score significante verbetering in symptomen van ADHD.

De auteurs beschreven een deelnemer aan de teunisbloemoliegroep die ernstige diarree ontwikkelde. Ze meldden dat de »

AFBEELDING 1 | Valeriaan (*Valeriana officinalis*). Foto Maaïke van Kregten



* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; diagnostisch en statistisch handboek voor psychische stoornissen.

patiënt eerder een dubieuze diagnose van pancreïnezuurdeficiëntie had gekregen en daarom werd uitgesloten voor verdere statistische analyse.

Anheyer *et al.* meldden dat in beide studies het *bias*-risico over het algemeen mogelijk aanwezig was, aangezien de auteurs geen adequate vorm van randomisatie of blinding rapporteerden. Arnold *et al.* hebben geen enkele primaire uitkomstmaat gespecificeerd, wat het risico op *bias* versterkt, aldus Anheyer *et al.* [1].

CITROENMELISSE (*MELISSA OFFICINALIS*)

Katz *et al.* [4] onderzochten de effecten van een samengesteld kruidenpreparaat (*compound herbal preparation*, CHP) om ADHD-symptomen te behandelen bij 120 kinderen. Het hoofdingrediënt van dit preparaat was citroenmelisse, maar het bevatte daarnaast ook enkele Ayurvedische en andere kruidenextracten, waaronder *Bacopa monieri*. De dagelijkse behandel-dosis was ingesteld op 3 ml in 50-60 ml water. Het belangrijkste uitkomstcriterium was de score van de concentratietest (Test of Variables of Attention, TOVA). Katz *et al.* rapporteerden een significante verbetering van de TOVA-score voor de CHP-groep tussen de aanvangs- en de post-interventiemeting. Deze veranderingen werden waargenomen in alle onderdelen van de TOVA.

De verschillen tussen de CHP- en de placebo-groep waren statistisch significant. In de placebo-groep werden na verloop van tijd geen significante veranderingen waargenomen. Volgens de veiligheidsanalyse hebben zich geen ernstige bijwerkingen voorgedaan. Slapeloosheid en hoofdpijn traden zowel op binnen de CHP-groep als bij de placebo-groep.

Anheyer *et al.* beoordeelden het *bias*-risico in dit onderzoek als over het algemeen laag, hoewel ze wel een hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens opmerkten vanwege meer dan 50% terugtrekkingen uit de placebo-groep [1].

VALERIAAN (*VALERIANA OFFICINALIS*)

Razlog *et al.* [5] onderzochten in een *pilot*-RCT of een valeriantinctuur, gebruikt gedurende drie weken, invloed had op ADHD-symptomen. In de studie zijn twee groepen vergeleken, waarvan de ene een moedertinctuur van valeriaan kreeg, terwijl de andere groep een homeopathische vorm van deze tinctuur kreeg. Een place-

botinctuur diende als controle. In het kader van het review-artikel is alleen de vergelijking van moedertinctuur en placebo als relevant beschouwd.

Evaluatie van ADHD-symptomen werd gedaan vanaf *baseline*-waarden, in week een en twee van de interventie en twee weken na de interventie. Zowel zelfbeoordeling als externe beoordelingen werden uitgevoerd met behulp van de Children's Checking Task (CCT), Conners' Parents Rating Scale (CPRS) en de beoordelings-schaal van Barkley en DuPaul voor docenten. Er werden geen verdere resultaten verzameld. De CPRS vertoonde een aanzienlijke verbetering voor beide groepen in vergelijking met placebo op bijna alle subschalen, met uitzondering van psychosomatische problemen en gedragsproblemen. Deze verbeteringen traden op na twee weken behandelen, maar hielden niet aan na een *follow-up* week. De totale score en snelheidsscore van de CTT-beoordeling toonden een significante verbetering aan in beide experimentele groepen na twee weken behandeling en één week na de behandeling. Binnen de placebo-groep werd geen significante verbetering gezien. Negen van de veertien subschaal-scores van de beoordelings-schaal van Barkley en DuPaul voor docenten vertoonden een significante verbetering na twee weken behandeling in beide groepen die valeriaan kregen. De placebo-groep vertoonde slechts significante verbeteringen voor twee van de veertien vragen. De verschillen tussen de experimentele groep en de controlegroep waren statistisch significant. Er zijn geen (ernstige) bijwerkingen gemeld door de auteurs. Omdat Razlog *et al.* geen adequate vorm van randomisering en blinding rapporteerden, bestaat er echter volgens Anheyer *et al.* een verhoogd risico op *bias* [1].

GINKGO (*GINKGO BILOBA*)

Bij een onderzoek van Salehi *et al.* [6] werd een kruidenpreparaat van ginkgo vergeleken met methylfenidaat bij de behandeling van ADHD, terwijl Shakibaei *et al.* [7] ginkgo en placebo vergeleken als een *add on*-therapie bij een methylfenidaatbehandeling. Voor beide onderzoeken was de gerapporteerde behandelingsdosis 80-120 mg per dag voor ginkgo en 20-30 mg per dag voor methylfenidaat, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de deelnemer. In beide onderzoeken beoordeelden ouders en leerkrachten ADHD-symptomen met behulp van de ADHD-beoordelings-schaal IV. Salehi *et al.* voerden metingen uit bij aanvang en op dagen 21 en 42 van de

behandelperiode, terwijl Shakibaei *et al.* metingen verrichtten bij aanvang en twee en zes weken na een medicatieperiode van zes weken. De studie van Salehi *et al.* liet geen significante veranderingen in de loop van de tijd zien in de beoordeelde ADHD-symptomen voor de ginkgogroep, noch indien beoordeeld door de ouders, noch indien beoordeeld door leraren. In de methylfenidaatgroep echter bleken de veranderingen in de loop van de tijd significant voor beide evaluaties. Shakibaei *et al.* zagen aanzienlijke verbeteringen in onoplettendheid, zowel indien beoordeeld door ouders als door leraren, bij kinderen die waren behandeld met ginkgo samen met methylfenidaat in vergelijking met de placebo/methylfenidaatcombinatie.

Een veiligheidsanalyse in beide onderzoeken toonde slechts lichte tot matige bijwerkingen. Bij het onderzoek van Salehi *et al.* was het verschil tussen de ginkgo- en de methylfenidaatgroep bij de totale frequentie van bijwerkingen niet significant, terwijl hoofdpijn, slapeloosheid en verminderde eetlust vaker werden waargenomen in de methylfenidaatgroep. Shakibaei *et al.* rapporteerden geen significant verschil tussen ginkgo- en placebo-groep in de algemene frequentie van bijwerkingen.

Anheyer *et al.* vonden het *bias*-risico in beide studies in het algemeen laag, maar vanwege het feit dat Salehi *et al.* ook serum- en urinemonsters verzamelden tijdens de meetperiode, maar daar geen resultaten van leverden, kan er een hoog risico van selectieve rapportage worden verwacht [1].

ZEEDEN (*PINUS PINASTER*)

Een ander onderzoek vergeleek de effecten van een schorseextract van zeeden (Pycnogenol®) met een placebo [8]. Hieraan namen 61 kinderen tussen de 6-14 jaar met vastgestelde ADHD deel. De behandel-dosis was 1 mg extract van zeedenschors per kg lichaamsgewicht per dag. De symptomen werden gemeten door zelfevaluatie en externe beoordeling door ouders en leerkrachten, met behulp van de Child Attention Problems Scale (CAP), de Conners' Parents Rating Scale (CPRS) en de Conners' Teacher Rating Scale (CTRS). Daarnaast zijn vijf subschalen van de Prague Wechsler Intelligence Test (PDW) gebruikt voor zelfevaluatie. Verder zijn bloedmonsters afgenomen bij aanvang, na de behandelingsperiode en na een uitwasperiode.

Trebatická *et al.* rapporteerden significante verbeteringen in onoplettendheid en hyperactiviteit bij beoordeling door leraren (CAP).

Deze verbeteringen werden aangetoond in de loop van de tijd en in vergelijking met de placebo. Echter, de gemelde verbeteringen van hyperactiviteit en onoplettendheid tijdens de interventieperiode beoordeeld door ouders (CPRS), bereikten geen significantie. CTRS-beoordelingen toonden ook geen significante verbeteringen in onoplettendheid of hyperactiviteit. Een terugkeer van symptomen werd waargenomen nadat het medicijn met zeedenschorsextract was stopgezet. De placebogroep vertoonde geen verbeteringen gedurende de behandelingsperiode. De auteurs rapporteerden geen ernstige bijwerkingen. Wel werden een stijging van algehele traagheid en matige maagproblemen waargenomen bij twee patiënten in de zeedenschorsgroep.

Het *bias*-risico voor deze studie was over het algemeen laag, meldden Anheyer *et al.* Ze gaven echter een hoog risico aan voor selectieve rapportage vanwege een onduidelijke bepaling van de primaire en secundaire uitkomstcriteria. Verder meldden ze dat het onderzoek werd gefinancierd door Horphag Research, de fabrikant en houder van het geregistreerde Pycnogenol®-handelsmerk. [1].

SINT-JANSKRUID (*HYPERICUM PERFORATUM*)

Weber *et al.* [9] hebben een onderzoek uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van een sint-janskruidpreparaat bij de behandeling van ADHD te bepalen. 54 kinderen tussen de 6-17 jaar namen deel aan het onderzoek. 27 kinderen werden willekeurig aangewezen om driemaal daags 300 mg sint-janskruid te krijgen of een placebo in dezelfde dosis. De ADHD-beoordelingschaal IV werd gebruikt om de door ouders beoordeelde symptomen te evalueren. De ernst van de symptomen werd beoordeeld door artsen, met behulp van de *Clinical Global Impression Improvement Scale* (CGI). Weber *et al.* rapporteerden geen significante verschillen tussen sint-janskruid en de placebogroep voor alle gemeten parameters na post-interventiemeting. De analyse van bijwerkingen vertoonde geen statistische verschillen tussen de twee groepen. Anheyer *et al.* beschouwden de risico's van *bias* ten gevolge van selectie, prestaties, detectie, verloop, rapportage en andere potentiële *bias*-factoren voor deze studie als laag [1].

PASSIEBLOEM (*PASSIFLORA EDULIS*)

Een studie door Akhondzadeh *et al.* [10] onderzocht de effecten van een passiebloempreparaat vergeleken met een standaard methylfenidaattherapie. 34 kinderen tussen 6-13 jaar namen deel. De behandelingsdosis was 0,04 mg passiebloem per kg lichaamsgewicht per dag. De behandelingsdosis werd vergeleken met een dosis van 1 mg methylfenidaat per kg lichaamsgewicht per dag. Symptomen werden gemeten met behulp van een gestandaardiseerde ADHD-beoordelingschaal door zelfevaluatie en externe beoordeling door ouders en leerkrachten. Het onderzoek van Akhondzadeh *et al.* leverde geen significante verschillen op tussen passiebloem- en methylfenidaatgroep in de evaluaties van ouders en docenten. Beide groepen vertoonden significante klinische verbeteringen.

De auteurs rapporteerden geen ernstige bijwerkingen. Angstgevoelens en verminderde eetlust werden echter significant vaker gemeld in de methylfenidaatgroep. Er waren geen andere significante groepsverschillen voor de gemelde bijwerkingen. Het risico van *bias* bij deze studie was over het algemeen laag, aldus Anheyer *et al.* Alleen de blinding van deelnemers en personeel bleef een onduidelijke factor [1].

DISCUSSIE

Deze systematische review van negen RCT's over kruidentherapie bij kinderen met ADHD vond weinig bewijs van werkzaamheid voor specifieke kruidenpreparaten. Hoewel de behandelingen met citroenmelisse en valerian wel verbeteringen lieten zien in zelf-beoordeelde psychomotorische en cognitieve tests, waren de resultaten in extern beoordeelde vragenlijsten dubbelzinnig. Citroenmelisse werd alleen toegediend in een samengesteld kruidenpreparaat, waardoor zorgvuldige interpretatie van de verkregen resultaten belangrijk is. Trebatická *et al.* [8] konden slechts verbeteringen laten zien in specifieke door leraren beoordeelde subschalen, maar niet bij vragenlijsten op basis van ouderlijke beoordelingen van kinderen die werden behandeld met een extract van zeedenschors [1]. Verder toonden Akhondzadeh *et al.* [10] geen significante verschillen aan in ADHD-symptomen indien die werden beoordeeld door ouders en leraren voor de groep met passiebloem behandelde kinderen in vergelijking met een gebruikelijke methylfenidaattherapie. Er is geen bewijs van effectiviteit gevonden voor teunisbloe- »



AFBEELDING 2 | Zeeden (*Pinus pinaster*). Foto wiki CC, Luis Fernández García

molie en sint-janskruid voor de behandeling van ADHD, terwijl de resultaten voor ginkgo dubbelzinnig waren. Met uitzondering van één deelnemer [2] vertoonden alle andere onderzoeken geen ernstige bijwerkingen [1].

BEPERKINGEN

De belangrijkste beperking van deze review is het gebrek aan onderzoeken die in aanmerking kwamen. Voor de meeste kruidengeneesmiddelen, met uitzondering van teunisbloemolie en ginkgo, is slechts één studie van elk geïdentificeerd. Bovendien vormen de kleine steekproefomvang van de uitgevoerde onderzoeken ook een duidelijke beperking [1].



AFBEELDING 3 | Passiebloem (*Passiflora edulis*)
Foto: Tropicalflowers.la.coocan

CONCLUSIE

Samenvattend wijzen de studies die in dit systematisch overzicht zijn beoordeeld slechts op een bescheiden werkzaamheid van zowel citroenmelisse (als onderdeel van een combipreparaat) als van valerian en passiebloem bij de behandeling van ADHD-symptomen. Op basis van de onderzoeken lijken deze kruidengeneesmiddelen relatief veilig te zijn en geen ernstige bijwerkingen te hebben. Maar omdat er nog steeds onvoldoende goed opgezette RCT's zijn die kruidengeneesmiddelen voor ADHD in het algemeen onderzoeken, kunnen er op dit moment geen specifieke aanbevelingen voor dit gebruik worden gedaan. Volgens Anheyer *et al.* zou, gezien de voorlopig positieve voordelen-risico-verhouding, het gebruik van citroenmelisse (als genoemd combipreparaat), valerian of passiebloem op individuele basis mogelijk kunnen worden overwogen [1]. In de toekomst zullen beter opgezette en vooral grotere studies moeten uitwijzen of bepaalde kruiden bij de behandeling van ADHD toepasbaar zijn.

Drs. M. (Maaike) van Kregten studeerde Latijns-Amerika Studies aan de Universiteit van Utrecht en fytotherapie bij Herba Sanitas. Zij is fytotherapeut en lid van de redactie van dit tijdschrift. Reacties naar: m.vankregten@yahoo.com.

REFERENTIES [1] Anheyer D *et al.* Herbal medicines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Complement Ther Med* 2017;30:14-23 [2] Aman MG *et al.* The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1987;15(1):75-90. [3] Arnold LE *et al.* Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry* 1989;25(2):222-228. [4] Katz M *et al.* A compound herbal preparation (CHP) in the treatment of children with ADHD: a randomized controlled trial. *J Atten Disord* 2010;14(3):281-291. [5] Razlog R *et al.* A pilot study on the efficacy of Valeriana officinalis mother tincture and Valeriana officinalis 3 x in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Health SA Gesondheid* 2012;17(1). [6] Salehi B *et al.* Ginkgo biloba for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind, randomized controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(1):76-80. [7] Shakibaei F *et al.* Ginkgo biloba in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. A randomized: placebo-controlled, trial. *Complement Ther Clin Pract* 2015;21(2):61-67. [8] Trebaticka J *et al.* Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract. *Pycnogenol. Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(6):329-335. [9] Weber W *et al.* Hypericum perforatum (St John's wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(22):2633-2641. [10] Akhondzadeh S *et al.* Passiflora incarnata in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Therapy* 2005;2(4):609-614.

HOLLANDPHARMA 
Onderdeel van Mosadex Groep

Gelodurat® 

Verkoudheid? Vastzittend slijm? Problemen met ophoesten?

Gelodurat op basis van de natuurlijke stof Myrtol gestandaardiseerd vergemakkelijkt het ophoesten van slijm doordat het slijm dunner wordt. Laboratorium proeven hebben aangetoond dat gestandaardiseerd Myrtol bij hoge concentraties antibacteriële eigenschappen heeft.

300 mg myrtol
gestandaardiseerd



Distributeur op de Nederlandse markt:
Holland Pharma
www.hollandpharma.nl

UAD geneesmiddel (RVG 22625). Lees voor gebruik de bijsluiter.
www.geloproducten.nl **POHL BOSKAMP** 