

Mw. Drs. E. Schippers
Minister van VWS
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Our reference

Date 26 oktober, 2011

Subject RIVM Briefrapport 350021002/2011 Voeding en
ADHD: beoordeling van de INCA studie

Geachte mevrouw Schippers,

In het medisch wetenschappelijk tijdschrift *The Lancet* hebben we op 5 februari 2011 de resultaten gepubliceerd van het “Impact of Nutrition on Children with ADHD” (INCA) onderzoek. Dit onderzoek beschrijft de effecten van een zogenaamd “Restricted Elimination Diet” (RED) op de symptomen van ADHD. Naar aanleiding van deze publicatie heeft uw ministerie het RIVM gevraagd of de conclusie van de RIVM literatuurstudie 2009 over voeding en gedrag aangepast moet worden. De resultaten van de evaluatie van de INCA studie zijn vastgelegd in een Briefrapport en bekend gemaakt op 3 oktober 2011.

Wij betreuren het zeer dat het RIVM ons geen inzage vooraf heeft gegeven in het conceptrapport en om commentaar heeft gevraagd. Nu deze evaluatie exclusief was gericht op de beoordeling van de INCA studie, had dit principe van hoor en wederhoor zeer voor de hand gelegen, en ook gepast binnen de professionele mores.

Daarom zien we ons genoodzaakt u rechtstreeks te informeren over onze reactie op het Briefrapport. Samengevat bevat het RIVM rapport omissies en tekortkomingen, en geeft het een te eenzijdige en negatieve beoordeling van het INCA onderzoek. De aanbeveling dat meer onderzoek nodig is naar de effecten van voeding op probleemgedrag van kinderen onderschrijven we echter. We zijn voornemens begin 2012 een expertbijeenkomst te organiseren van landelijke experts om een plan te maken voor verder onderzoek naar voeding en gedrag dat kan rekenen op brede instemming.

Graag lichten we onze punten in het hiernavolgende toe.

1. *In hoofdstuk 3.1. wordt aangegeven dat de geblindeerd kinderarts gebruik maakte van input van de ouders bij het invullen van de ADHD Rating Scale en dat daardoor de blinding gevaar liep.*

De geblindeerde kinderarts baseerde zijn beoordeling op zowel zijn eigen contacten met het kind als op informatie van de ouders. Informatie van de ouders over het gedrag van kinderen is belangrijk en noodzakelijk, omdat het vermogen van kinderen om zelf een goed beeld van

hun situatie te schetsen beperkt is. Het beoordelen van het gedrag van een kind op basis van een enkele observatie door een arts alleen zou tot minder betrouwbare conclusies leiden. De ouders waren streng geïnstrueerd om niet aan de kinderarts te melden of hun kind wel of niet het Restricted Elimination Diet gevolgd had. Alle ouders hebben zich hier zonder uitzondering aan gehouden. Deze methode is zeer gebruikelijk in onderzoek waarbij een dubbelblinde opzet om allerlei redenen niet goed mogelijk is, zoals bijvoorbeeld bij onderzoek naar cognitieve gedragstherapie (Bockting et al. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73: 647–57)

2. *In hoofdstuk 3.1. wordt aangegeven dat door het ontbreken van blinding niet is uit te sluiten dat het geobserveerde interventie-effect een placebo-effect is.*

De essentie van een dubbelblind design is dat actieve interventie en de placebo-interventie uiterlijk in alle opzichten identiek zijn en niet van elkaar te onderscheiden voor zowel de onderzoekers als de deelnemers. Wat betreft een dieet-interventie betekent dat identiek in termen van kleur, smaak, geur, en substantie. Bij een voedingsonderzoek waarbij men slechts een bepaald voedingsbestanddeel toevoegt of weglaat, is een volledig dubbelblinde opzet prima mogelijk.

Dit wordt een stuk lastiger bij een “Restrictive Elimination Diet”. Hierbij wordt niet slechts een voedingsbestanddeel toegevoegd of weggelaten, maar verandert het totale dieet, en wordt dit beperkt tot slechts enkele voedingsbestanddelen, zoals rijst, lam, sla, peer en water. Het placebo-dieet zou dan moeten bestaan uit de gebruikelijke voeding die het kind krijgt, want men wil hier geen bestanddelen elimineren en een verandering bewerkstelligen. Dit gebeurt immers in de RED interventie. Maar tegelijkertijd moet het RED dieet en het placebo-dieet in smaak, geur, uiterlijk en consistentie volkomen identiek zijn. Hoewel een dubbelblind design en een placebo-dieet bij RED niet principieel onmogelijk zijn, is het praktisch gezien nauwelijks uitvoerbaar en zeker niet tegen aanvaardbare kosten.

De editors en de reviewers van *The Lancet* van zowel het INCA-protocol als van het INCA-artikel hebben dit ingezien en het enkelblinde design adequaat bevonden.

Een dubbelblind design is de gouden standaard van medicatie-onderzoek. Bij veel overig onderzoek echter, bijvoorbeeld onderzoek naar het effect van cognitieve gedragstherapie, fysiotherapie, chirurgische interventies of onderzoek dat gebruik maakt van een beperkt dieet, wordt gebruik gemaakt van een gerandomiseerde opzet, maar niet van een dubbelblind design. Tot slot willen wij er op wijzen dat de MTA-studie, een van de belangrijkste kinderpsychiatrische studies waarin de verschillende therapieën van ADHD (medicatie, of cognitieve gedragstherapie of een combinatie van de twee) met elkaar worden vergeleken en die de basis vormt van de huidige aanpak van ADHD, ook een open RCT was, zelfs zonder geblindeerde metingen (The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073–86.)

Helaas geeft het RIVM rapport geen enkele rekenschap van deze blinderingsproblematiek. Het RIVM rapport geeft zich ook geen rekenschap van het feit dat rapportage van leerkrachten eveneens een significant behandel-effect liet zien. Leerkrachten waren evenals de ouders niet geblindeerd voor de dieet-conditie, want ze moesten ook op school toezicht houden op het dieet van het kind. Leerkrachten echter hebben niet de emotionele betrokkenheid bij de dieet-interventie die ouders hebben. De – nogal gemakkelijke en helaas vaak gebezigde – kritiek dat ouders die zoveel moeten investeren in een RED behandeling

voor hun kind vanzelfsprekend gebiased zijn en de resultaten te positief zullen inkleuren, treft zeker niet de leerkrachten.

In het verleden zijn wel degelijk eliminatie-dieet onderzoeken uitgevoerd met een dubbelblind design. In deze onderzoeken werd gekozen voor minder optimale dieetcondities, namelijk een minder restrictief - en daardoor minder optimaal – eliminatiedieet, en voor een placebodieet, waarbij er ook wijzigingen optraden in de voeding en de placebo niet optimaal was. Desondanks is uit deze onderzoeken met suboptimale condities toch gebleken dat ook onder dubbelblinde condities eliminatie-diëten een statistisch significant en klinisch relevant effect hebben op het gedrag van kinderen met ADHD. Zie pagina 502 van het Lancet artikel, en pagina's 177-182 van het proefschrift van mevr. dr. L.M.J. Pelsser.

3. In hoofdstuk 3.2. wordt aangegeven dat de interventiegroep intensieve begeleiding kreeg. De controlegroep kreeg gezonde voedingsadviezen. De controlegroep is dus anders behandeld dan de interventiegroep. Hierdoor is het niet mogelijk om te concluderen dat de eliminatie van de voeding het geobserveerde interventie-effect had.

Graag willen wij hierop reageren door te stellen dat de controlegroep en de dieetgroep wel degelijk gelijk behandeld zijn. Gedurende fase 1 van de INCA-studie hielden beide groepen een uitgebreid dagboek bij. Het gedrag van de kinderen werd nauwkeurig geobserveerd en genoteerd, ouders moesten exact bijhouden wat er gegeten en gedronken werd gedurende de hele dag, en eveneens moesten ze dagelijks noteren welke activiteiten plaatsvonden. Zowel dieetgroep als controlegroep kregen schriftelijke informatie betreffende voeding. De essentie van deze aanpak was dat dieetgroep en controlegroep beide evenveel aandacht zouden besteden aan hun kind. Het was niet van belang of de controlegroep zich aan de voorschriften zou houden, want de gezonde voedingsadviezen waren niet bedoeld als therapie. Zij waren bedoeld om de omstandigheden zo gelijk mogelijk te maken en om de ouders een reden te geven om goed te observeren. Deze opzet is ook goedgekeurd door *The Lancet*. Het RIVM lijkt dit niet goed begrepen te hebben.

4. In hoofdstuk 3.2. stelt het RIVM dat de interventiegroep 4 keer bij de kinderarts kwam, terwijl de controlegroep 2 keer bij de kinderarts kwam.

Het Briefrapport van het RIVM stelt dat de controlegroep en dieetgroep andere meetmomenten zouden hebben gehad. Dit is echter onjuist. Graag willen wij verwijzen naar figuur 1 (bijlage onderaan deze brief), waarin duidelijk aangegeven wordt dat de meetmomenten tijdens fase 1 volstrekt gelijk waren in beide groepen. Zoals u ziet betreft de vergelijking tussen dieetgroep en controlegroep uitsluitend fase 1 van het onderzoek. De fase-2 metingen betreffen alleen de responders van de dieetgroep. Het RIVM heeft kans gezien om de fase-2 metingen die alleen de responders van de dieetgroep betreffen, bij fase 1 te betrekken. Bovendien heeft het RIVM fase 2 ook niet goed begrepen, want het RIVM stelt dat de dieetgroep in totaal 4 keer bij de kinderarts kwam. Dit is onjuist: alle kinderen bezochten de kinderarts twee keer tijdens fase 1 (aan begin en eind van fase 1), en vervolgens bezochten tijdens fase 2 alleen *de responders van de dieetgroep nog één keer de kinderarts*, hetgeen betekent dat de responders van de dieetgroep in totaal 3 keer de kinderarts bezochten. Overigens zouden wij graag willen benadrukken dat fase 2 van de INCA-studie een dubbelblind design hanteerde, waarin zowel de kinderarts, de onderzoeker als de ouders geblindeerd waren voor de provocaties die de kinderen kregen. Bovendien was het tijdens fase 1, gezien a) het aantal kinderen, b) het feit dat beide groepen tegelijkertijd startten met het onderzoek, en c) hetzelfde aantal meetmomenten van dieetgroep en controlegroep, onmogelijk dat de kinderarts de kinderen had kunnen traceren.

Concluderend willen wij stellen dat de controlegroep en de dieetgroep exact gelijk werden behandeld, met dezelfde meetmomenten, dezelfde vragenlijsten, en dezelfde intensieve aandacht voor het kind. Ook waren er bij controlegroep en dieetgroep dezelfde leerkracht-metmomenten. Het RIVM heeft helaas de opzet van de INCA-studie niet begrepen.

5. *In hoofdstuk 3.3 stelt het RIVM dat de studiepopulatie niet heterogeen was.*

Graag willen wij stellen dat de studiepopulatie wel degelijk zeer heterogeen was. In eerdere onderzoeken werden kinderen met een achtergrond die in verband wordt gebracht met ADHD (zoals bijvoorbeeld prematuriteit, dysmaturiteit, roken of alcoholgebruik tijdens de zwangerschap, adoptie of pleegkinderen) uitgesloten van deelname. In de INCA-studie werd niemand uitgesloten van deelname. Alle kinderen met ADHD mochten meedoen. Vanzelfsprekend was een algemene voorwaarde dat gezinnen gemotiveerd waren om een dieetonderzoek te volgen, omdat anders het onderzoek niet goed zou kunnen worden uitgevoerd. Deze selectie is inherent aan *elk* onderzoek. Ook aan medicatie-onderzoek en aan cognitieve gedragsstudies nemen uitsluitend subjects deel die kiezen voor de betreffende interventie. De resultaten van de INCA-studie zijn dan ook te extrapoleren naar gezinnen die gemotiveerd zijn om deel te nemen aan dieetonderzoek, zoals de resultaten van andere studies ook te extrapoleren zijn naar mensen die geïnteresseerd zijn in deelname aan de betreffende interventie.

6. *In hoofdstuk 3.4. vermeldt het Briefrapport dat er “andere zwakke punten in de studie aanwijsbaar” zijn, zoals allereerst de extrapolatie die genoemd wordt in hoofdstuk 3.5.*

Het rapport stelt dat voor extrapolatie van het gevonden effect naar alle jonge kinderen met ADHD er nieuw bewijs nodig is dat het gevonden effect geen placebo-effect is. Wij willen er graag op wijzen dat dit bewijs reeds voorhanden is. Helaas wordt dit in het Briefrapport niet genoemd, omdat dit rapport zich beperkt tot de resultaten van de INCA-studie. Echter, het bewijs dat gedragsverbeteringen na het volgen van een RED door kinderen met ADHD wel degelijk veroorzaakt wordt door het RED is al eerder geleverd door zeven RED-studies, waarvan vijf dubbelblind placebogecontroleerd werden uitgevoerd (zie pagina 502 van het Lancet artikel, en pagina's 177-182 van het proefschrift van mevr. dr. L.M.J. Pelsser). Vanzelfsprekend is de extrapolatie, zoals die genoemd wordt in de publicatie in The Lancet, niet alleen gebaseerd op de resultaten van de INCA-studie, want dan zou de conclusie inderdaad prematuur zijn. De extrapolatie is gebaseerd op de resultaten van ALLE RED-studies. Hier is sprake van voortschrijdend inzicht en het is erg jammer dat het RIVM-rapport meent alle eerdere onderzoeken buiten beschouwing te moeten laten.

Concluderend kan gesteld worden dat de extrapolatie naar alle jonge kinderen met ADHD zeker is gerechtvaardigd, tenminste, wanneer daaraan toegevoegd wordt dat de extrapolatie geldt voor die kinderen *waarvan de ouders gemotiveerd zijn* om een RED te volgen.

Dat laat uiteraard onverlet dat nieuw onderzoek naar zo breed mogelijke toepassing van RED belangrijk en nodig is. Dat is gerandomiseerd onderzoek naar de haalbaarheid en “effectiveness” van RED in praktijkinstellingen bij ouders en gezinnen met ADHD die niet speciaal op zoek zijn naar dieet-interventies, maar na informed consent bereid zijn aan onderzoek mee te doen.

7. *In hoofdstuk 3.6. wordt aangegeven dat het mechanisme van voeding niet duidelijk is.* Inderdaad is het mechanisme van voeding nog niet bekend. Wel is bekend dat kinderen meestal reageren op voedingsmiddelen die dagelijks gegeten worden en deel uit maken van

het normale voedingspatroon. Dit verklaart de terugval na het provoceren met 6 verschillende dagelijkse voedingsmiddelen. Meer onderzoek naar het mechanisme van RED is noodzakelijk. Hoe verder onderzoek naar het mechanisme van RED gestalte dient te krijgen, zal op de genoemde expertbijeenkomst aan de orde komen.

8. In hoofdstuk 3.6. geeft het RIVM aan dat in fase 2 van het onderzoek een controlegroep meerwaarde zou hebben gehad.

Graag willen wij uitleggen dat het doel van fase 2 van dit onderzoek was om na te gaan of IgG-bloedonderzoek zinvol zou zijn bij kinderen met ADHD. De provocaties waren dan ook specifiek gebaseerd op de resultaten van het bloedonderzoek en bestonden uit twee verschillende provocaties: een provocatie die voedingsmiddelen bevatte waartegen veel IgG-antistoffen werden gevonden in het bloed, de ander die voedingsmiddelen bevatte waartegen weinig antistoffen werden gevonden. Deze fase werd dubbelblind crossover uitgevoerd. Een controlegroep hieraan toevoegen zou geen meerwaarde gehad hebben omdat er al sprake was van een dubbelblind design.

9. Het RIVM geeft in hoofdstuk 3.7. aan dat het niet verantwoord is om het dieet te adviseren omdat het lange termijn effect niet bekend is.

Het lange-termijn effect van een RED is al eerder onderzocht in 3 dubbelblinde uitgevoerde RED-studies (Egger et al. Lancet 1985;1:540-5; Kaplan et al. Pediatrics 1989;83:7-17; Boris et al. Ann Allergy 1994;72:462-8). Uit deze studies blijkt dat ook na een jaar de gunstige effecten van het RED nog steeds aanwezig zijn. Omdat het RIVM zich in haar rapport beperkt tot de INCA-studie, komen de onderzoeken waarbij kinderen wel langdurig gevolgd zijn, helaas niet aan de orde.

Dit laat onverlet dat meer onderzoek naar de effecten op lange termijn nodig is, maar wettigt niet de conclusie dat het onverantwoord is om RED te adviseren in afwachting van lange termijn onderzoek.

10. In hoofdstuk 3.8. wordt aangegeven dat er mogelijk risico's zijn voor tekorten in de voeding ten gevolge van het dieet. Daarentegen wordt in hoofdstuk 4 gemeld dat de dieetgroep mogelijk een kwalitatief betere voeding zou kunnen hebben.

Het RED dieet is samengesteld in samenwerking met diëtisten, en bestaat uit gezonde voeding, met elke dag veel groente en fruit. Na 5 weken wordt het RED ofwel stop gezet (bij die kinderen die geen gedragsverbeteringen vertonen), of uitgebreid, waarbij de keus allereerst valt op gewone dagelijkse voedingsmiddelen zoals bijvoorbeeld melkproducten. Kinderen die deelnemen aan RED lopen dus geen risico op tekorten, ook niet op de lange termijn. Het uiteindelijke dieet van het kind bestaat uit normale voeding, waarbij slechts enkele voedingsmiddelen vermeden hoeven te worden.

11. In hoofdstuk 4 geeft het RIVM aan dat door de verandering in de voeding er wellicht een betere dagelijkse structuur zou kunnen ontstaan.

Graag willen wij wijzen op het onderzoek dat hiernaar is uitgevoerd en dat beschreven staat in het proefschrift van dr. Pelsser. Het RIVM heeft dit proefschrift begin september 2011 toegestuurd gekregen, maar heeft hier helaas geen aandacht aan besteed, in ieder geval niet in het Briefrapport. Wanneer het RIVM dit wel had gedaan, dan hadden ze in hoofdstuk 7 kunnen lezen dat het effect van het RED op de gezinsstructuur tijdens de INCA-studie is onderzocht, en dat gebleken is dat het RED de gezinsstructuur niet positief of negatief beïnvloedt.

12. In hoofdstuk 5.1 geeft het RIVM aan dat er een proof of principle studie zou moeten worden uitgevoerd.

Graag willen wij er op wijzen dat de INCA-studie inmiddels de 8^e proof of principle studie is en dat al deze studies, waarvan 5 dubbelblind en placebogecontroleerd, onomstotelijk hebben aangetoond dat een RED statistisch significante en klinisch relevante effecten heeft op gedragsproblemen bij kinderen. Uit twee van deze studies is zelfs gebleken dat het RED ook een zeer gunstig effect heeft op kinderen met ODD. Deze kinderen lopen groot risico om te ontsporen, en interventies die ODD kunnen voorkomen hebben dus groot klinisch potentieel.

13. In hoofdstuk 5.2. wordt aanbevolen om dubbelblind onderzoek uit te voeren waarbij zowel dieetgroep als controlegroep het RED volgen en beide groepen daarnaast shakes krijgen.

Allereerst wijzen wij er wederom op dat er al 5 dubbelblinde studies zijn gedaan en dat het daarom weinig zinvol is om dit nogmaals te doen. Er is inmiddels overtuigend bewijs voor de effectiviteit van een RED.

Verder geeft het RIVM twee mogelijkheden om dubbelblind RED-onderzoek uit te voeren. De eerste mogelijkheid is het samenstellen van een placebodyet. Dit is al eerder gedaan (Kaplan et al. Pediatrics 1989;83:7-17; Schmidt et al. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997;6:88-95) en de resultaten van deze onderzoeken staan duidelijk beschreven in het proefschrift van dr. Pelsser op pagina's 177-182.

De tweede mogelijkheid betreft dubbelblind onderzoek met behulp van shakes, waarbij beide groepen het RED volgen. Wij vragen ons af hoe het RIVM dit zou willen realiseren. Als de placebogroep ook het RED zou krijgen, zouden ze naast het RED shakes moeten krijgen die *het volledige normale dagmenu* zouden moeten bevatten. Wij vrezen dat dit simpelweg onhaalbaar is.

14. In de conclusie van hun Briefrapport stelt het RIVM dat er ernstige tekortkomingen zijn in het studiedesign van de INCA-studie.

Wij willen er graag op wijzen dat dr. Ghuman, in haar commentaar dat gepubliceerd werd in The Lancet op 5 februari 2011, de INCA-studie omschrijft als "well-designed and carefully done". Ook het protocol van de INCA-studie en het artikel zelf zijn nauwgezet gereviewed door editors en reviewers van The Lancet. Het moge duidelijk zijn dat een protocol en een artikel met ernstige tekortkomingen nooit geaccepteerd zou zijn.

Wij hebben hierboven afdoende gereageerd op de punten van kritiek van het RIVM, en aangegeven dat het RIVM het artikel niet goed heeft begrepen, en fase 1 en 2 door elkaar heeft gehaald. Het rapport geeft een ongefundeerd negatief beeld van het INCA onderzoek, citeert selectief (bijvoorbeeld noemt niet commentaar van dr Ghuman en onze ingezonden reacties in Lancet), en verzuimt in te gaan op de context van het INCA onderzoek en de onderzoeken die eraan vooraf gingen.

Wij zouden graag zien dat u onze reactie op het RIVM Briefrapport in uw beleidsoverwegingen betreft, en zijn graag bereid tot verdere toelichting, indien gewenst. We geven u verder in overweging het RIVM te verzoeken om het Briefrapport te herzien op basis van onze reactie.

We verzoeken u om ontvangst van dit schrijven te bevestigen.

Met vriendelijke groet

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'J' and 'K' followed by a horizontal line.

Prof. Dr. J.K. Buitelaar

A handwritten signature in purple ink, appearing to read 'Savelkoul' with a long horizontal line extending to the right.

Prof. Dr. H. Savelkoul

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'L' and 'M' followed by a horizontal line.

Mw. Dr. L.M.J. Pelsser

Cc:

mw. Ir. I. Stoelhorst
Directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie, Ministerie van VWS
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

prof. dr. H. Verhagen
RIVM
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Bijlage

Figuur 1. Timeline INCA-studie en meetmomenten

