

# **Richtlijn**

# **ADHD bij volwassenen**

Fase I - Diagnostiek en  
medicamenteuze behandeling

# Inhoudsopgave

	Inhoudsopgave .....	2
	Voorwoord .....	5
	Samenvatting richtlijn ADHD bij volwassenen fase I .....	7
5	Hoofdstuk 1 Methode van richtlijnontwikkeling .....	9
	1.1 Doelstelling en doelgroep .....	9
	1.1.1 Doelgroep .....	9
	1.1.2 Afbakening .....	9
	1.2 Richtlijngebruikers .....	10
10	1.3 Uitgangsvragen .....	10
	1.3.1 Diagnostiek .....	10
	1.3.2 Medicamenteuze behandeling .....	10
	1.4 Status van de richtlijn .....	10
	1.5 Werkgroep en werkwijze .....	11
15	1.5.1 Leden werkgroep .....	11
	1.5.2 Methodologische ondersteuning .....	12
	1.5.3 Belangenverklaring .....	12
	1.6 Methode: wetenschappelijke onderbouwing .....	13
	1.7 Implementatie .....	188
20	Hoofdstuk 2 Inleiding ADHD bij volwassenen .....	19
	2.1 Korte geschiedenis van ADHD .....	19
	2.2 Kenmerken en subtypen .....	19
	2.3 Prevalentie .....	20
	2.4 Neurobiologische achtergronden .....	21
25	2.4.1 Erfelijkheid en omgevingsfactoren .....	21
	2.4.2 Structurele neuroanatomie .....	22
	2.4.3 Functionele neuro-imaging .....	23
	2.4.4 Neurofysiologie .....	24
	2.4.5 Neuropsychologie .....	24
30	2.4.6 Betekenis van neurobiologische en psychologische maten voor de diagnostiek .....	25
	2.5 Comorbiditeit en differentiaaldiagnostiek .....	25
	2.6 Screening en diagnostiek .....	26
	2.7 Over- en onderdiagnostiek .....	27
35	2.8 Behandeling .....	27
	Hoofdstuk 3 Diagnostiek .....	29
	3.1 Inleiding .....	29
	3.1.1 Inleiding diagnostiek ADHD .....	29
	3.1.2 Uitgangsvragen diagnostiek ADHD .....	34
40	3.2 Literatuuronderzoek en selectieproces .....	34
	3.3 Diagnostische instrumenten .....	34
	3.3.1 Inleiding .....	34
	3.3.2 Gevonden diagnostische instrumenten .....	34
	3.3.3 CAADID .....	38
45	3.3.4 DIS-L .....	39
	3.3.5 DIVA 2.0 .....	40
	3.3.6 WRI .....	42
	3.4 Afkappunt voor de criteria van ADHD in de volwassenheid .....	43

	Hoofdstuk 4 Medicamenteuze behandeling .....	47
	4.1 Inleiding .....	47
	4.1.1 Uitgangsvragen medicamenteuze behandeling .....	47
	4.1.2 Werkwijze .....	47
5	4.2 Medicamenteuze behandeling .....	48
	4.2.1 Psychostimulantia voor volwassenen met ADHD .....	48
	4.2.1.1 Methyfenidaat .....	48
	4.2.1.2 Dexamfetamine .....	52
	4.2.1.3 Modafinil .....	55
10	4.2.2 Niet-stimulerende medicatie voor volwassenen met ADHD .....	56
	4.2.2.1 Atomoxetine .....	57
	4.2.2.2 Bupropion .....	59
	4.3 Algemene overwegingen medicamenteuze behandeling .....	62
	4.3.1 Therapietrouw .....	62
15	4.3.2 Risico op misbruik en verslaving .....	64
	4.3.3 Problemen met de therapietrouw bij gebruik van kortwerkende ADHD- medicatie .....	66
	4.3.4 Medicatie bij zwangerschap .....	67
	4.3.5 Overwegingen betr. de cardiovasculaire risico's van ADHD-medicatie .....	67
20	4.3.6 Agressiviteit als aandachtspunt in de medicamenteuze behandeling .....	69
	4.3.7 Duur en continuïteit van medicamenteuze behandeling .....	70
	4.4 Samenvattende aanbevelingen .....	72
	4.4.1 Aanbevolen rangorde van de besproken medicatie .....	72
25	4.4.2 Algemene aanbevelingen voor medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD .....	73
	Hoofdstuk 5 Implementatie en evaluatie van de richtlijn .....	77
	5.1 Implementatie van deze richtlijn .....	77
	5.2 Adviezen en hulpmiddelen bij implementatie .....	78
	5.3 Basisindicatoren voor kwaliteitstoetsing .....	78
30	Referenties .....	80
	Lijst met afkortingen .....	89
	Bijlage 1: Overzicht van de geselecteerde literatuur voor uitgangsvraag 1 (gevalideerd diagnostisch instrument) .....	90
35	Bijlage 2: Overzicht van geselecteerde literatuur voor uitgangsvraag 2 (afkappunt bij volwassenen) .....	92
	Bijlage 3: Overzicht van geselecteerde literatuur voor uitgangsvragen medicamenteuze behandeling .....	94
	Bijlage 4a: Screeningsinstrumenten voor volwassenen met ADHD .....	108
40	Bijlage 4b: Zelf-rapportage vragenlijst over aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor volwassenheid en kindertijd .....	114
	Bijlage 5: Kenmerken van de diagnostische instrumenten DIVA 2.0, CAADID, DIS-L en WRI .....	121
	Bijlage 6: Bewijstabel voor de psychometrische kwaliteit van de CAADID, de DIS-L en de WRI .....	123
45	Bijlage 7: Bewijstabel voor het afkappunt van het aantal ADHD-symptomen in de volwassenheid .....	126
	Bijlage 8: Literatuursearch .....	134
	Bijlage 9: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken .....	139

	Bijlage 10: Beschrijving van de in de richtlijn besproken medicijnen .....	140
	Bijlage 11: Reviewprotocol farmacotherapie.....	147
	Bijlage 12: Evidentietabellen.....	150
5	Table 1: Evidence profile for methylphenidate vs. placebo for adults with ADHD ...	151
	Table 2: Continued outcomes for methylphenidate vs. placebo for adults with ADHD .....	154
	Table 3: Open-label study of methylphenidate .....	155
	Table 4: Adverse events: open-label study of methylphenidate.....	156
	Table 5: Adverse events for methylphenidate .....	157
10	Table 6: Evidence profile for amphetamines vs. placebo for adults with ADHD .....	158
	Table 7: Adverse events for amphetamines.....	160
	Table 8: Open-label study mixed amphetamine salts evidence profile .....	161
	Table 9: Evidence profile for modafinil vs. placebo in adults with ADHD .....	162
	Table 10: Evidence profile for atomoxetine vs. placebo in adults with ADHD.....	163
15	Table 11: Adverse events for atomoxetine .....	165
	Table 12: Evidence profile for open-label studies atomoxetine .....	166
	Table 13: Evidence profile for bupropion .....	167
	Table 14: Adverse events for bupropion.....	169
	Table 15 Table of evidence Caisley & Müller 2012 Systematic Review .....	170
20	Bijlage 13: Toelichting Off-label medicatie voorschrijven - Cie. Medicatiebeleid .....	173

## Voorwoord

- 5 In opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) heeft de richtlijnwerkgroep *ADHD bij volwassenen* een monodisciplinaire richtlijn ontwikkeld over diagnostiek en medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen. De ontwikkeling van deze richtlijn werd gefinancierd vanuit het gealloceerde budget van de NVvP vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch specialisten (SKMS) en methodologisch en organisatorisch ondersteund door het Trimbos-instituut.
- 10 Voordat de richtlijnwerkgroep ADHD bij volwassenen met haar werkzaamheden begon, werd onder leden van patiëntenvereniging Impuls en van de NVvP nagegaan welke vragen het urgentst waren voor beantwoording in de richtlijn. De richtlijnwerkgroep formuleerde vervolgens uitgangsvragen voor het ontwikkelen van de monodisciplinaire richtlijn ADHD bij volwassenen voor de onderwerpen: diagnostiek, comorbiditeit,
- 15 medicamenteuze behandeling en niet-medicamenteuze behandeling. De onderwerpen diagnostiek en medicamenteuze behandeling worden behandeld in deze eerste fase van de richtlijn. De andere onderwerpen worden toegevoegd aan de richtlijn in een vervolgpriject, de ontwikkeling van de Zorgstandaard ADHD.
- 20 De NVvP gaat in 2015 in opdracht van het Netwerk Kwaliteitsontwikkeling GGZ van start met de ontwikkeling van deze Zorgstandaard ADHD. Verschillende richtlijnen, waaronder de richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen van de NVvP (2007), de richtlijn ADHD bij volwassenen diagnostiek en medicamenteuze behandeling van de NVvP (2015) en de richtlijn ADHD in de jeugdzorg, ADHD in de jeugdgezondheidszorg, ADHD en middelengebruik bij adolescenten en de NHG-standaard ADHD zullen worden
- 25 geïntegreerd in de Zorgstandaard ADHD. De Zorgstandaard zal recht doen aan het levensloopsperspectief van ADHD, van kindertijd tot ouderdom. Naast het ontwikkelen van EBRO-modules die leiden tot op wetenschappelijke kennis, ervaringskennis en professionele kennis gebaseerde aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling van ADHD binnen de GGZ, zal er in de
- 30 Zorgstandaard ook aandacht worden besteed aan vroegsignalering, generieke aanbevelingen toegespitst op patiënten met ADHD, organisatie van zorg en kwaliteitsindicatoren. Het streven is om deze Zorgstandaard ADHD eind 2016 op te leveren.
- 35 ADHD kent vaak een chronisch beloop, waardoor niet alleen de ouders van kinderen en adolescenten, maar ook volwassenen en ouderen zich melden voor hulp bij hun problemen met het functioneren.
- ADHD is complex vanwege de chroniciteit en de vaak voorkomende comorbiditeit, zoals
- 40 slaapstoornissen, angst- en depressieve stoornissen, posttraumatische stressstoornis, bipolaire stoornis, autismespectrumstoornis, verslaving aan alcohol en drugs en persoonlijkheidsstoornissen (Kooij e.a. 2010).
- De complexiteit van ADHD blijkt ook uit de gevolgen voor het functioneren: mensen met ADHD hebben vergeleken met controlepersonen een hoger risico op ongelukken en vroeg
- 45 overlijden, op leer- en werkproblemen, onderpresteren, relatieproblemen en partnergeweld, een vroegere aanvang van drugs- en alcoholmisbruik, tienerzwangerschappen en seksueel overdraagbare aandoeningen, op zelfbeschadiging en suïcidepogingen en criminaliteit; ook hebben zij een slechtere lichamelijke gezondheid (Barkley e.a., 2006; Bijlenga e.a., 2013; Dalsgaard e.a., 2015; Fredriksen e.a., 2014;

Furczyk & Thome, 2014; de Graaf e.a., 2008; Ginsberg e.a., 2010; Guendelman e.a., 2015; Hawton e.a., 2013; Kaye e.a. 2014; Manor e.a., 2010; McClernon & Kollins, 2008; Nylander e.a., 2015; Spencer e.a., 2014; Wilens, 2007).

5 Door het chronische beloop van ADHD kunnen bijkomende ziekten en stoornissen ook  
chronisch worden. Dit hangt samen met het persisterende gebrek aan overzicht en  
planning waarmee ADHD gepaard gaat; hierdoor schiet de therapietrouw voor andere  
behandelingen, diëten of adviezen vaak te kort (bijvoorbeeld bij astma, overgewicht en  
10 diabetes). Vanwege de complexiteit van de diagnostiek en behandeling van ADHD bij  
volwassenen behoort deze stoornis in de gespecialiseerde GGZ vastgesteld en behandeld  
te worden.

De gevolgen van het niet herkennen en niet behandelen van ADHD zijn groot, zoals blijkt  
uit de genoemde complicaties bij ADHD. De maatschappelijke kosten van werkverzuim,  
15 minder werken, onderpresteren, ongelukken, lagere productiviteit, ziekteverzuim en WAO  
door klachten samenhangend met onbehandelde ADHD bij volwassenen zijn aanzienlijk  
(Biederman e.a., 2006; De Graaf e.a., 2008; De Ridder & De Graeve, 2006; Doshi e.a.,  
2012; Ginsberg e.a., 2014; Kooij, 2010; Schlander, 2007). Hierbij moeten ook de kosten  
van verslaving en criminaliteit samenhangend met ADHD gerekend worden.

20 De behandeling van ADHD op volwassen leeftijd (en de bijkomende stoornissen) kan een  
groot verschil maken voor degene die eraan lijdt en de omgeving. De behandeling is niet  
alleen effectief voor ADHD, maar ook voor gevolgen zoals criminaliteit en  
cocaineverslaving (Ginsberg e.a., 2013; Lichtenstein e.a., 2012; Levin e.a., 2015).

25 De behandeling van ADHD bij volwassenen dient onderlinge samenhang te hebben  
gericht op de diagnostiek en behandeling van alle stoornissen die worden vastgesteld bij  
de patiënt. Een behandeling van ADHD kan dus niet alleen bestaan uit diagnostiek en  
medicamenteuze behandeling. Een samenhangend behandelingsaanbod begint altijd met  
30 onderzoek van de bijkomende stoornissen (comorbiditeit), ten behoeve van de  
differentiaaldiagnostiek, en de behandeling van de eventueel bijkomende stoornissen.  
Voorts dient elke behandeling te bestaan uit psychologische behandeling van ADHD:  
coaching en cognitieve gedragstherapie, en op indicatie andere behandelvormen.

35 Hoewel de kosteneffectiviteit van de behandeling bij kinderen met ADHD gunstig lijkt,  
ontbreekt vooralsnog uitgebreid onderzoek naar de kosteneffectiviteit van de  
behandeling bij volwassenen (Maia e.a., 2015; Matza e.a., 2014; Wu e.a., 2012).

### **Andere richtlijnen**

40 In 2008 publiceerde het Engelse National Institute for Health and Clinical Excellence  
(NICE) een evidence-based richtlijn voor kinderen, adolescenten en volwassenen met  
ADHD (NICE, 2008). Deze richtlijn vormde een belangrijke stimulans voor de verbetering  
van de geestelijke gezondheidszorg voor ADHD in Engeland. Vergelijkbare richtlijnen  
worden of zijn gepubliceerd in Duitsland (DGKJP, 2015) en in Canada (CADDRA, 2011)  
45 (Seixas e.a., 2012). Verder verscheen in 2010 'The European consensus statement', een  
overzicht van de diagnostiek en behandeling van ADHD bij volwassenen in Europa van  
het European Network Adult ADHD (ENAA) (Kooij e.a., 2010). In 2014 gaf de British  
Association of Psychopharmacology een update van de richtlijn over de medicamenteuze  
behandeling van ADHD uit (Bolea-Alamañac e.a., 2014b). Deze richtlijnen komen  
50 inhoudelijk in grote lijnen overeen.

# Samenvatting richtlijn ADHD bij volwassenen fase I

## *Aanbevelingen diagnostiek*

### 5 **Screening**

Bij een vermoeden van ADHD wordt vaak een screeningsinstrument gebruikt. In Nederland wordt meestal gebruikgemaakt van de Zelf-rapportage vragenlijst over aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor volwassenheid en kindertijd (Kooij & Buitelaar, 1997), waarvan ook een versie voor ouders en partner beschikbaar is (zie 10 bijlage 4b).

Met dit screeningsinstrument wordt geen diagnose gesteld. De score geeft, samen met het klinisch oordeel van de onderzoeker, een indicatie of nader onderzoek naar ADHD geïndiceerd is.

### 15 **Diagnostiek**

De diagnose wordt gesteld door een clinicus in de gespecialiseerde GGZ die hiertoe bevoegd en bekwaam is. Dit betreft een diagnostisch onderzoek waarbij ook comorbide stoornissen worden vastgesteld of uitgesloten.

Er is in Nederland nog geen gevalideerd diagnostisch instrument om ADHD vast te stellen. De werkgroep beveelt bij het diagnostisch onderzoek het Diagnostische Interview voor ADHD (DIVA 2.0) bij volwassenen aan als hulpmiddel. Hiermee worden alle symptomen in kindertijd en volwassenheid systematisch, op basis van de DSM-IV-TR-criteria beoordeeld; tevens wordt beoordeeld op welke levensgebieden sprake was en is van disfunctioneren.

25

### **Afkappunt**

Bij een score van 6/9 symptomen van aandachtstekort en/of hyperactiviteit in de kindertijd, en 5/9 in de volwassenheid dient de diagnose ADHD overwogen te worden (conform DSM-5).

30

---

## *Aanbevelingen medicamenteuze behandeling*

Op grond van het literatuuronderzoek, aangevuld met eigen praktijkervaring, adviseert de werkgroep de volgende rangorde:

35

<b>Medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen</b>	
Eerste keuze:	methylfenidaat, dexamfetamine
Tweede keuze:	atomoxetine
Derde keuze:	bupropion

Methylfenidaat en amfetaminepreparaten worden al langdurig gebruikt in de behandeling van ADHD. Hun effectiviteit is bij herhaling in onderzoek gerepliceerd, met name bij 40 kinderen, in mindere mate bij ook volwassenen. Hoewel er geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar is, is in dit literatuuronderzoek de gevonden effectiviteit van beide middelen nagenoeg gelijk. Deze onderzoeksresultaten worden bevestigd door de

klinische praktijk. Vandaar dat deze medicijnen beide als eerste keuze door de werkgroep worden aangeduid. Patiënten dienen in de gelegenheid te worden gesteld beide middelen van eerste keuze te proberen om tot de best passende behandeling te komen.

- 5 Uit onderzoek blijkt dat er aanwijzingen zijn dat atomoxetine en bupropion een positief effect kunnen hebben op de ADHD-symptomen en leiden tot een algehele klinische verbetering, zij het minder overtuigend dan de stimulantia. Dit komt overeen met de klinische praktijk. De werkgroep adviseert deze medicijnen daarom respectievelijk als tweede en als derde keuze in te zetten wanneer de psychostimulantia niet effectief  
10 gebleken zijn of niet verdragen worden.

De bewijsvoering voor modafinil is nog minder overtuigend, om deze reden kan de werkgroep dit middel slechts als vierde keuze adviseren, wanneer behandeling met de eerder vermelde middelen onvoldoende resultaat heeft.

15

### **Aanbevelingen**

Methylfenidaat en dexamfetamine zijn de middelen van eerste keuze in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

Langwerkende preparaten verdienen hierbij de voorkeur, in de eerste plaats omdat ze de therapietrouw en daarmee de effectiviteit van de behandeling bevorderen, daarnaast omdat ze minder tot geen risico op misbruik (ook niet door derden) met zich mee brengen (PB).

Methylfenidaat en dexamfetamine zijn volwaardige alternatieven: wanneer een behandeling met methylfenidaat niet effectief is gebleken, wordt als volgende stap een behandeling met dexamfetamine geadviseerd en vice versa (EB).

Atomoxetine en bupropion zijn de middelen van respectievelijk tweede en derde keuze in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

Wanneer behandeling met methylfenidaat en dexamfetamine onvoldoende effectief is gebleken of niet goed wordt verdragen, kunnen eerst atomoxetine, vervolgens bupropion worden overwogen (EB).

20



# Hoofdstuk 1 Methode van richtlijnontwikkeling

## 1.1 Doelstelling en doelgroep

5 De richtlijn *ADHD bij volwassenen* geeft aanbevelingen en handelingsinstructies voor de diagnostiek en medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD. De richtlijn geeft aanbevelingen ter ondersteuning van de praktijkvoering van psychiaters die betrokken zijn bij de zorgverlening aan volwassenen met ADHD. Op basis van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overige overwegingen geeft de richtlijn een overzicht van goed ('optimaal') handelen als waarborg voor kwalitatief hoogwaardige zorg.

10 De werkgroep moedigt het opstellen van lokale zorgprogramma's en protocollen op basis van deze richtlijn aan, omdat dit bevorderlijk is voor de implementatie van de in de richtlijn beschreven optimale zorg.

15 Indien de aanbevelingen uit deze richtlijn in de concrete situatie niet aansluiten bij de wensen of behoeften van de volwassene met ADHD, dan kan beredeneerd worden afgeweken van de richtlijn, tenzij de wensen of behoeften van de persoon met ADHD hem of haar naar de mening van de behandelaar kunnen schaden dan wel geen nut hebben.

### 1.1.1 Doelgroep

20 De primaire doelgroep van deze richtlijn zijn volwassenen en adolescenten vanaf 18 jaar, bij wie sprake is van (een vermoeden van) ADHD. In de afbakening van de werkgroep valt ook de groep 'ouderen' binnen de groep volwassenen. Hoewel diagnostiek en behandeling van ouderen met ADHD relatief nieuwe fenomenen zijn, en RCT's met medicatie bij deze groep nog ontbreken, is uit onderzoek gebleken dat ADHD ook bij  
25 ouderen voorkomt bij wie behandeling geïndiceerd kan zijn.

### 1.1.2 Afbakening

De richtlijnwerkgroep ADHD bij volwassenen heeft zich enerzijds gericht op het in kaart brengen van de knelpunten rondom diagnostiek en behandeling van deze aandoening en anderzijds op de beschikbare wetenschappelijk evidentie op dit gebied, waaronder de  
30 Engelse NICE-richtlijn voor ADHD bij volwassenen (2008). De richtlijnwerkgroep formuleerde uitgangsvragen voor het ontwikkelen van de monodisciplinaire richtlijn ADHD bij volwassenen voor de volgende vier onderwerpen: 1. Diagnostiek; 2. Comorbiditeit; 3. Medicamenteuze behandeling; 4. Niet-medicamenteuze behandeling. De onderwerpen diagnostiek en medicamenteuze behandeling worden behandeld in deze  
35 eerste fase van de richtlijn. De andere onderwerpen worden in het vervolgproject, de Zorgstandaard ADHD voor alle leeftijden, aan deze richtlijn toegevoegd (zie Voorwoord). Dit betekent dat de onderhavige eerste fase van de richtlijn slechts een deel van de volledige diagnostiek en behandeling van volwassenen met ADHD betreft.

40 Zie bijlagen voor informatie over de reviewstrategie per hoofdstuk (reviewprotocollen).

## 1.2 Richtlijngebruikers

De ontwikkeling van richtlijnen voor de GGZ geschiedt primair ter verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. De gebruikers van de richtlijn zijn allen professioneel betrokken bij de zorg voor volwassenen met (mogelijk) ADHD.

## 5 1.3 Uitgangsvragen

De richtlijn is ontwikkeld op geleide van uitgangsvragen, die gebaseerd zijn op knelpunten rondom diagnostiek en behandeling van volwassenen met ADHD, zoals tevoren aangegeven door patiëntenvereniging Impuls en leden van de NVvP middels een enquête. Deze uitgangsvragen zijn ook vastgesteld door NICE, op basis van een knelpuntenanalyse die is uitgevoerd in Engeland. De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft een deel van deze uitgangsvragen overgenomen voor de huidige richtlijn.

Een richtlijn is een document met praktische aanbevelingen. Dat betekent dat praktijkproblemen zo veel als mogelijk uitgangspunt zijn van de teksten in de richtlijn. De richtlijn is een document waarin staat hoe optimale diagnostiek en behandeling er *inhoudelijk* uitzien. In deze richtlijn worden de volgende 'klinische uitgangsvragen' behandeld in de verschillende hoofdstukken.

### 1.3.1 Diagnostiek

Uitgangsvragen rond diagnostiek waren:

1. Is er een gevalideerd instrument om de diagnose ADHD bij volwassenen betrouwbaar vast te stellen volgens de DSM-IV-criteria (paragraaf 3.3)?
2. Waar moet het afkappunt voor symptomen in de volwassenheid liggen om een betrouwbare diagnose ADHD bij volwassenen te kunnen stellen (paragraaf 3.4)?

### 1.3.2 Medicamenteuze behandeling

Uitgangsvragen rond medicamenteuze behandeling waren:

1. Leidt medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD met (langwerkend) methylfenidaat, amfetamine (dexamfetamine en/of l-amfetamine, lisdexamfetamine), modafinil, atomoxetine of bupropion tot afname van ADHD-symptomen en tot een algehele klinische verbetering<sup>1</sup>?
2. Welke strategieën in de medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen verhogen de therapietrouw?
3. Wat is het risico op misbruik (abuse) of verslaving (addiction) bij het gebruik van methylfenidaat en dexamfetamine in de behandeling van volwassenen met ADHD?

## 1.4 Status van de richtlijn

De professionaliteit van hulpverleners in de gezondheidszorg brengt met zich mee dat zij (mede door het hanteren van een richtlijn) zo veel als mogelijk evidence-based handelen, volgens de laatste stand van de wetenschap. Wanneer richtlijnen door en binnen de beroepsgroep zijn opgesteld, normeren deze het medisch professioneel

---

<sup>1</sup> Hierbij dient vermeld te worden dat van de in dit hoofdstuk besproken medicijnen in Nederland alleen atomoxetine geregistreerd is voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. De medicijnen methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine zijn wel geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen.

handelen en zijn ze een uitwerking van de medisch professionele standaard (Gevers & Aalst, 1998).

5 Richtlijnen zijn geen dwingende voorschriften, maar zo veel mogelijk op bewijs  
gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan hulpverleners, organisaties,  
zorgverleners, beleidsmakers, inhoudelijk adviseurs en mensen met een psychiatrische  
diagnose kennis kunnen ontlenuen om hoogwaardige zorg te verlenen, te waarborgen en  
te toetsen. De behandelaar kan, als hij of zij dat nodig acht, op basis van de eigen  
10 professionele autonomie afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is als de  
situatie dat vereist zelfs noodzakelijk, en dient schriftelijk te worden vastgelegd in het  
dossier (Wijmen e.a., 2004).

## 1.5 Werkgroep en werkwijze

De monodisciplinaire richtlijn ADHD bij volwassenen is ontwikkeld door de  
richtlijnwerkgroep *ADHD bij volwassenen*, in opdracht van de NVvP.

15 De richtlijnwerkgroep, onder voorzitterschap van dr. Sandra Kooij, bestond uit  
psychiaters, die door de beroepsvereniging werden afgevaardigd en een  
arts/psychotherapeut, tevens voorzitter van patiëntenvereniging Impuls. De  
richtlijnwerkgroep werd methodologisch en organisatorisch ondersteund door het  
20 technisch team van het Trimbos-instituut. Dit technisch team bestond uit projectleiding,  
een informatiespecialist, literatuurreviewers en projectassistentie. De volgende schema's  
geven een overzicht van de samenstelling van de richtlijnwerkgroep en het  
ondersteunend technisch team.

### 1.5.1 Leden werkgroep

	<b>Naam</b>	<b>Organisatie</b>	<b>Beroep</b>
1.	Sandra Kooij, voorzitter, MD PhD	PsyQ Den Haag	Psychiater
2.	Marita Braam-van Neer, MD	ZGP Amacura	Psychiater
3.	Nannet Buitelaar, MD	De Waag, onderdeel van de Forensische Zorgspecialisten	Psychiater
4.	Pieter-Jan Carpentier, MD PhD	Reinier van Arkel Groep	Psychiater
5.	Lex Pull, MD	Brijder Verslavingszorg (tot 1 mei 2012)	Arts / Psychotherapeut/ Voorzitter patiëntenvereniging Impuls
6.	Jeannette Rutgers, MD	Pro Persona	Psychiater
7.	Laetitia Smarius, MD	De Bascule	Psychiater

### 1.5.2 Methodologische ondersteuning

	<b>Naam</b>	<b>Ondersteuning</b>
1.	Hedda van 't Land, MsC PhD	Programmahoofd, Programma Zorginnovatie, Trimbos-instituut
2.	Danielle van Duin, MsC	Projectleider / richtlijnadviseur, Trimbos-instituut
3.	Jolanda Meeuwissen, MsC	Projectleider / richtlijnadviseur, Trimbos-instituut
4.	Marleen Hermens, MsC PhD	Reviewer, Trimbos-instituut
5.	Matthijs Oud, MsC	Reviewer, Trimbos-instituut
6.	Angita Peterse	Informatiespecialist, Trimbos-instituut
7.	Laura Shields, MsC	Reviewer, Trimbos-instituut / NICE
8.	Nelleke van Zon	Projectassistent, Trimbos-instituut

5 In totaal kwam de richtlijnwerkgroep voorafgaand aan de commentaarfase acht keer  
bijeen in een periode van 31 maanden (september 2010-april 2013). In deze periode  
werden de stappen van de methodiek voor evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO)  
doorlopen. Voorafgaand aan dit project verrichtte de informatiespecialist in overleg met  
de werkgroepleden op systematische wijze literatuuronderzoek en maakte een selectie in  
10 de gevonden onderzoeken (zie voor informatie over de zoekstrategie en de  
selectiecriteria het reviewprotocol). De reviewers van het Trimbos-instituut beoordeelden  
de kwaliteit en inhoud van de aldus verkregen literatuur en verwerkten deze in  
evidencetabellen, beschrijvingen van de wetenschappelijke onderbouwing en  
wetenschappelijke (gewogen) conclusies. Leden van de richtlijnwerkgroep gingen op  
15 basis van de gevonden literatuur met elkaar in discussie over overige overwegingen en  
aanbevelingen. De werkgroepleden schreven samen met het technisch team van het  
Trimbos-instituut de conceptrichtlijntekst, die ter becommentariëring openbaar werd  
gemaakt. De ontvangen commentaren van leden van de NVvP, en een klankbordgroep  
bestaande uit leden van patiëntenvereniging Impuls, hoogleraren psychiatrie en andere  
20 betrokkenen werden vervolgens verwerkt in een commentaartabel, die tijdens een  
werkgroepbijeenkomst werd besproken. Na het doorvoeren van de op deze bijeenkomst  
voorgestelde wijzigingen werd de definitieve richtlijn aan de opdrachtgever aangeboden.  
Hierop volgden autorisatie door de beroepsvereniging, druk en verspreiding.

### 1.5.3 Belangenverklaring

25 De leden van de werkgroep hebben schriftelijk verklaard of ze gedurende de  
totstandkoming van de richtlijn een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden  
met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het  
onderwerp van de richtlijn. Daarin zijn door de opdrachtgever, het uitvoeringsorgaan en  
de werkgroepleden van de richtlijn geen strijdigheden bevonden met de te verrichten

taken voor de richtlijn. Deze procedure is vastgelegd conform de ‘Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling’, opgesteld door de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW), Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), Gezondheidsraad (GR), Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Orde van Medisch Specialisten (OMS) in 2012. Een overzicht van deze verklaringen ligt ter inzage bij de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

## 1.6 Methode: wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is ontwikkeld volgens de methodiek van de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO).

### *Zoekstrategie*

Om de klinische uitgangsvragen te beantwoorden is door de informatiespecialist, in overleg met de werkgroepleden, op systematische wijze literatuuronderzoek verricht en is een selectie gemaakt binnen de gevonden onderzoeken volgens vooraf vastgestelde selectiecriteria. Er is gezocht naar bestaande (buitenlandse) evidence-based richtlijnen voor de zorg aan volwassenen met ADHD, systematische reviews en oorspronkelijke onderzoeken. In de literatuursearches is gezocht naar literatuur in de Engelse, Nederlandse, Franse, en Duitse taalgebieden. Voor het zoeken naar publicaties is gebruikgemaakt van de volgende informatiebronnen:

• Medline / PubMed
• Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
• Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
• Excerpta Medica database (Embase)
• Psychological Information Database (PsycINFO)

### *Selectiestrategie*

Bij de selectie van artikelen zijn de volgende criteria gehanteerd:

- Geeft het onderwerp van het gevonden onderzoek voldoende antwoord op de uitgangsvraag (worden bijvoorbeeld de vastgestelde kritische en belangrijke uitkomstmaten in het onderzoek geëvalueerd)?
- Sluit de doelgroep van het gevonden onderzoek voldoende aan bij de doelgroep van de richtlijn, te weten volwassenen en adolescenten ouder dan 18 jaar bij wie men vermoedt dat zij ADHD hebben? (literatuur gezocht vanaf > 15 jaar)
- Is de bestudeerde groep voldoende groot (minimaal tien deelnemers per arm)?
- Is er sprake van een geschikte onderzoeksopzet om de uitgangsvragen te beantwoorden? Gaat het om een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT), cohortonderzoek, cross-sectioneel onderzoek, patiënt-controleonderzoek of goed kwalitatief onderzoek (waaronder goed observationeel onderzoek en case series)? Bij een longitudinaal onderzoek: is er een voldoende lange follow-upperiode?



Zie voor meer informatie over de zoekstrategie bijlage 7 en voor meer informatie over de selectiecriteria per uitgangsvraag de reviewprotocollen in bijlage 10.

5 *Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs*

De methodologische kwaliteit van de gebruikte artikelen is beoordeeld met voor het betreffende onderzoekstype relevante formulieren ter beoordeling van de methodologische kwaliteit, afkomstig van het EBRO-platform (Handleiding voor werkgroepleden CBO, 2005). Voor het bewijs rondom interventies is daarna het bewijs van de onderzoeken per uitkomstmaat gegradeerd volgens het GRADE-systeem. (GRADE staat voor: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.) De kwaliteit van het bewijs kent daarbij vier niveaus, te weten: zeer laag, laag, matig en hoog. De studie-opzet bepaalt de uitgangspositie van de kwaliteit van bewijs. RCT's hebben over het algemeen meer bewijskracht dan observationele studies. Daarom is hun uitgangspositie hoog, terwijl de uitgangspositie van observationele studies laag is. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken en de precisie van de gevonden uitkomst (zie tabel 1.1). GRADE is niet toegepast bij vragen rondom 'case identificatie' en diagnostiek. De belangrijkste reden hiervoor is dat GRADE momenteel nog vooral geschikt is voor interventieonderzoeken.

**Tabel 1.1. GRADE: Factoren voor downgraden en upgraden**

25 *Het niveau van de kwaliteit van het bewijs (zeer laag, laag, matig en hoog) verwijst naar de mate van vertrouwen dat men heeft in de schatting van het effect van een behandeling.*

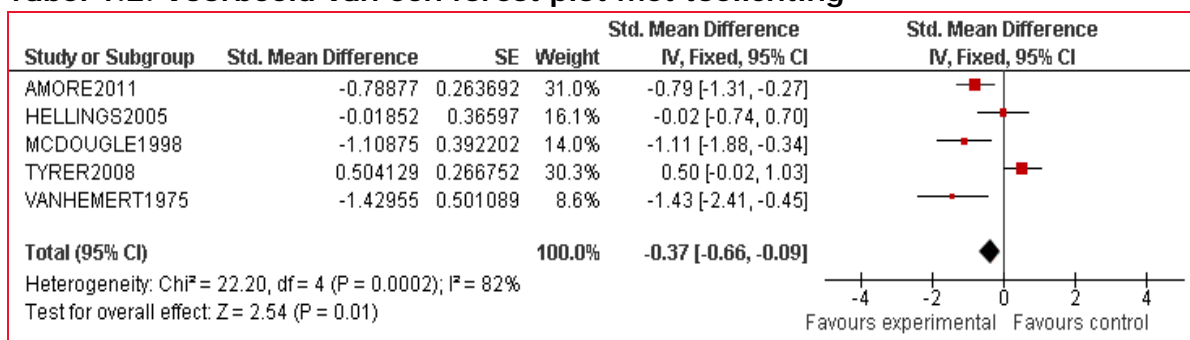
 <b>We downgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:</b>	 <b>We upgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:</b>
<b>1. Beperkingen in de onderzoeksopzet of uitvoering (<i>study limitations</i>):</b> hierbij gaat het om de methodologische kwaliteit. Voorbeelden zijn dat de randomisatieprocedure niet optimaal was, dat beoordelaars van subjectieve uitkomsten niet geblindeerd waren, dat er selectief is gerapporteerd over de uitkomsten en dat er veel uitvallers waren.	<b>1. Een groot effect (<i>large magnitude of effect</i>):</b> hiervan is sprake als er in de resultaten een groot effect of een sterk bewijs van associatie gevonden wordt. Dit kan tot uitdrukking komen in de hoogte van het relatieve risico (RR).
<b>2. Inconsistentie van de resultaten (<i>inconsistency</i>):</b> hierbij gaat het om heterogeniteit van de resultaten van verschillende studies. Er kunnen beperkingen zijn als er een grote variatie is in de schattingen van het effect van een behandeling of als er nauwelijks overlap is tussen de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's).	<b>2. Mogelijke confounders die het 'ware' effect verminderd hebben (<i>plausible confounding</i>):</b> hiervan kan sprake zijn als er een achterliggende variabele is, zoals de ernst van de aandoening van de patiënten die met het onderzoek meedoen, die van invloed is op het effect van de interventie.

 <p><b>We <i>downgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:</b></p>	 <p><b>We <i>upgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:</b></p>
<p><b>3. Indirect bewijs (<i>indirectness</i>):</b> er worden twee soorten indirect bewijs onderscheiden. Enerzijds gaat het om indirecte vergelijkingen, bijvoorbeeld wanneer er alleen interventies met een placebo worden vergeleken en geen interventies met elkaar worden vergeleken. Anderzijds gaat het om verschillen in patiëntenpopulatie, inhoud van de interventie of keuze van de uitkomstmaten tussen de beschikbare studies en de uitgangsvraag die in de richtlijn wordt gesteld.</p>	<p><b>3. Bewijs van een verband tussen de dosering en de repons (<i>dose-response gradient</i>):</b> hiervan kan sprake zijn als stijgende doseringen van een bepaald medicijn meer effect geven.</p>
<p><b>4. Onnauwkeurigheid van de resultaten (<i>imprecision</i>):</b> hierbij gaat het om de onzekerheid van de uitkomst, bijvoorbeeld als de 95%-BI's heel breed zijn vanwege kleine patiëntenaantallen.</p>	
<p><b>5. Kans op selectieve publicatie (<i>publication bias</i>) van onderzoeken of uitkomstmaten.</b> Een voorbeeld van een beperking is wanneer niet <i>alle studies</i> gepubliceerd worden, bijvoorbeeld kleine studies die geen effecten ten gunste van de interventie konden aantonen.</p>	

### Samenvatten van de resultaten

Van elk artikel is een samenvatting gemaakt in een zogenaamde 'evidencetabel', waarin de belangrijkste kenmerken van individuele onderzoeken zijn opgenomen (bij een RCT zijn dat bijvoorbeeld het doel van het onderzoek, het onderzoeksdesign, patiëntenkenmerken, interventies, uitkomstmaten en de resultaten). De resultaten van onderzoeken naar *case identification* en diagnostiek zijn op beschrijvende wijze samengevat (*narratieve review*). Bij de uitgangsvragen over interventies was het oorspronkelijk doel om voor elke uitkomstmaat een meta-analyse uit te voeren, om de omvang van het klinisch effect van de interventie samen te vatten. De data uit oorspronkelijke onderzoeken werden hiervoor verwerkt in een *forest plot*, die een grafische weergave van de meta-analyse geeft (zie tabel 1.2 voor een voorbeeld van een forest plot).

**Tabel 1.2. Voorbeeld van een forest plot met toelichting**



- De verticale lijn is de lijn van geen effect.

- Elke blokje geeft de puntschatting van het interventie-effect van een onderzoek aan.
- De grootte van het blokje correspondeert met het gewicht van het onderzoek binnen de meta-analyse.
- 5 • De horizontale lijn is een weergave van het betrouwbaarheidsinterval (95%-BI).
- De diamant is een weergave van het overallemiddel (gemiddeld gewogen effect).
- De significantie van het overallemiddel wordt onderaan de plot gegeven (z-score en p-waarde).
- 10 • De  $I^2$  geeft de mate van heterogeniteit van de studies aan (consistentie van de resultaten).

Wanneer er onvoldoende data beschikbaar waren om een meta-analyse uit te voeren, stelden de reviewers een narratieve (beschrijvende) review van het beschikbare bewijs op. Bij de interventieonderzoeken is de waardering van de kwaliteit van het bewijs met behulp van de GRADE-methodiek in deze narratieve reviews opgenomen. De kwaliteitsbeoordeling en een samenvattende beschrijving van de verschillende onderzoeken worden voor elke uitgangsvraag gegeven onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'.

20

#### *Aanbevelingen*

Aanbevelingen kunnen gegradeerd worden als sterk of zwak (voorwaardelijk). Wanneer de kwaliteit van het bewijs voor de positieve en negatieve effecten van een interventie hoog is, kan dit leiden tot een sterke aanbeveling, en omgekeerd, wanneer de bewijskracht laag tot zeer laag is, kan dit een zwakke aanbeveling opleveren. Een zwakke aanbeveling geeft meer ruimte om af te wijken en aandacht te schenken aan alternatieven die passen bij de behoeften van de patiënt, terwijl bij een sterke aanbeveling die ruimte beperkt is. De kracht van het wetenschappelijke bewijs is echter niet de enige factor die de sterkte van de aanbevelingen bepaalt. De aanbevelingen zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs enerzijds en overige overwegingen anderzijds, zoals praktijkervaringen van de werkgroepleden, ervaringen en voorkeuren van mensen met ADHD en familie, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) en organisatorische aspecten. Deze laatste zijn opgenomen onder het kopje 'Overige overwegingen' (zie tabel 1.3).

35



**Tabel 1.3. Bepaling van sterkte van aanbeveling**

Sterkte van aanbeveling	Kwaliteit wetenschappelijk bewijs: graad van evidentie	Overige overwegingen:	Implicaties
1A = sterke aanbeveling	<b>Hoge graad van evidentie:</b> RCT's <i>zonder beperkingen</i> of sterk overtuigende evidentie van observationele onderzoeken	Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychiatrische diagnose en in de meeste omstandigheden
1B = sterke aanbeveling	<b>Matige graad van evidentie:</b> RCT's <i>met beperkingen</i> of sterke evidentie vanuit observationele onderzoeken	Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste mensen met een psychiatrische diagnose en in de meeste omstandigheden
1C = sterke aanbeveling	<b>Lage of zeer lage graad van evidentie:</b> Uitkomsten van observationele onderzoeken of casestudies of RCT's <i>met veel beperkingen</i>	Onder andere: voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of de risico's	sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt
2A = zwakke aanbeveling	<b>Hoge graad van evidentie:</b> RCT's <i>zonder beperkingen</i> of sterk overtuigende evidentie van observationele onderzoeken	Onder andere: evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naar gelang de omstandigheden, mensen met een psychiatrische diagnose of maatschappelijke waarden
2B = zwakke aanbeveling	<b>Matige graad van evidentie:</b> RCT's <i>met beperkingen</i> of sterke evidentie vanuit observationele onderzoeken	Onder andere: evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, mensen met een psychiatrische diagnose of maatschappelijke waarden
2C = zwakke aanbeveling	<b>Lage of zeer lage graad van evidentie:</b> Uitkomsten van observationele onderzoeken of casestudies of RCT's <i>met veel beperkingen</i>	Onder andere: onzekerheid over voor- of nadelen - evenwicht tussen beide is mogelijk	erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn

## 1.7 Implementatie

Recent onderzoek laat zien dat er bij richtlijntrajecten voornamelijk aandacht is voor de ontwikkeling van de richtlijn. Planmatig opgezette invoering komt maar heel beperkt van de grond. Hierop dient gericht te worden aangestuurd door financiers, zodat hier al bij de start geld voor beschikbaar is. De Regieraad voor richtlijntrajecten onderschrijft dan ook een programmatische aanpak van de ontwikkeling, invoering én evaluatie van richtlijnen inclusief (financiële en organisatorische) middelen, om het gebruik van de richtlijnen te stimuleren, monitoren en evalueren. TNO, CBO en het Trimbos-instituut besloten deze opdracht samen uit te voeren, met als doel de complementaire inzichten en expertise te vertalen in een gemeenschappelijke visie op richtlijnen. Dit resulteerde in een praktisch instrument voor een analyse van richtlijntrajecten: Kwaliteit Richtlijnontwikkeling, Invoering en Evaluatie (KRIE). Voor informatie over implementatie en evaluatie van de richtlijn wordt verwezen naar paragraaf 5.

15

## Hoofdstuk 2 Inleiding ADHD bij volwassenen

In fase I van de richtlijn ADHD bij volwassenen komen diagnostiek en medicamenteuze behandeling aan de orde.

### 2.1 Korte geschiedenis van ADHD

5 ADHD-symptomen bij kinderen werden in 1902 voor het eerst beschreven door George Still. Het cluster van symptomen als aandachts- en leerproblemen, hyperactief gedrag, impulsiviteit en gedragsstoornissen werd door hem een 'defect of moral control' genoemd. Toen al beschreef hij het chronische beloop van deze symptomen. Een  
10 doorbraak vormde de publicatie van Bradley in 1937 over de verbetering die het stimulans benzedrine had op het gedrag en de leerprestaties van hyperactieve kinderen. Maar pas in de jaren zestig van de vorige eeuw kwam er meer belangstelling voor kinderen met aandachtstekort en hyperactiviteit (Sandberg, 1996). Tot de voorgangers van attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behoren: minimal brain damage en minimal brain dysfunction, hyperkinetic reaction of childhood (DSM-II), hyperkinetic disorder (ICD-10) en attention deficit disorder with and without hyperactivity (ADDH en ADD)(DSM-III).

De omschrijving van de stoornis in classificatiesystemen zoals het Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) van de American Psychiatric Association (APA), en de International Classification of Disease (ICD) van de World Health  
20 Organisation (WHO) verbeterde naar aanleiding van nieuwe inzichten uit onderzoek. De verwijzing naar een organische oorzaak werd weggelaten uit de naam (minimal brain damage) toen met EEG-onderzoek geen duidelijke afwijkingen konden worden aangetoond. Daarna werd de beschrijving van de kenmerkende symptomen de basis voor de nieuwe naam.

### 25 2.2 Kenmerken en subtypen

De DSM-IV-TR (2000) kent 18 criteria voor ADHD, waarvan 9 voor aandachtstekort en 9 voor hyperactiviteit/impulsiviteit. In 2013 is de DSM-5 uitgekomen, in hoofdstuk 3 van deze richtlijn wordt ingegaan op de verschillen tussen de DSM-IV-TR en de DSM-5. Voor voorbeelden van de symptomen bij volwassenen wordt verwezen naar tabel 2.1.  
30 ADHD begint per definitie in de kindertijd en blijft vaak voortduren in adolescentie en volwassenheid, met eventueel minder symptomen dan in de kindertijd. Het afkappunt voor ADHD bij kinderen ligt bij 6 van 9 criteria van aandachtstekort, of van hyperactiviteit/impulsiviteit, of van beide. Er zijn drie mogelijke subtypen van ADHD:

- ADHD, overwegend onoplettendheidstype (ook wel ADD)
- 35 • ADHD, overwegend hyperactieve-impulsieve type
- ADHD, gecombineerde type (ADHD)

Het gecombineerde type ADHD komt het meeste voor, bij ongeveer 85%. ADD komt bij ongeveer 10-15% voor, bij meisjes en vrouwen vaker.

40 Naast deze kernsymptomen zijn er ook met ADHD geassocieerde kenmerken zoals: spanning en sensatie zoeken, frequente stemmingswisselingen (4-5x/dag) en woedebuien. Deze kenmerken hebben met de kernsymptomen van ADHD gemeen dat er sprake lijkt van een inhibitietekort. De rem op denken (aandachtstekort), doen  
45 (impulsiviteit), emoties (stemmingswisselingen, prikkelbaarheid) en bewegen

(hyperactiviteit) staat als het ware uit. De remfunctie wordt aangedreven door de neurotransmitters dopamine en noradrenaline.

Er is discussie of deze geassocieerde kenmerken geen deel zouden moeten uitmaken van de kernsymptomen, mede vanwege de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling op deze symptomen.

5

<b>Tabel 2.1. Kernsymptomen van ADHD bij volwassenen</b>	
Aandachtsproblemen	<p>Snel afgeleid zijn, snel verveeld zijn</p> <p>Moeite met dingen afmaken</p> <p>Van de ene op de andere activiteit overgaan</p> <p>Geen overzicht over hoofd- en bijzaken hebben</p> <p>Slecht kunnen plannen, organiseren en kiezen</p> <p>Te laat komen</p> <p>Slechts kort kunnen lezen; alleen concentratie kunnen opbrengen als het onderwerp betrokkene erg interesseert</p> <p>Moeite met luisteren, met informatie tot zich door laten dringen</p> <p>Zich verliezen in details of overmatig precies zijn</p> <p>Eindeloos uitstellen</p> <p>Moeite met formulieren invullen, instructies begrijpen, dingen onthouden</p> <p>Twijfelen</p> <p>Vergeetachtigheid</p> <p>Vaak dingen kwijt zijn</p> <p>Chaotisch zijn</p> <p>Tijdelijke overconcentratie of hyperfocus</p>
Hyperactiviteit	<p>Moeite met stil zitten</p> <p>Altijd bezig zijn</p> <p>Steeds even moeten lopen om wat te pakken</p> <p>Een gevoel van innerlijke rusteloosheid</p> <p>Friemelen</p> <p>Niet goed kunnen ontspannen op een rustige manier</p> <p>Druk praten</p>
Impulsiviteit	<p>Dingen eruit flappen</p> <p>Anderen in de rede vallen</p> <p>Ongeduldig zijn</p> <p>Doen zonder nadenken (te veel geld uitgeven, gokken, stelen, impulsieve eetbuien enzovoort)</p> <p>Impulsief relaties en banen aangaan of verbreken</p> <p>Spanning en sensatie opzoeken</p>

Uit: J.J.S. Kooij. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Pearson Assessment and Information, Amsterdam, 3<sup>e</sup> druk, 2010.

## 10 2.3 Prevalentie

De prevalentie van ADHD bij kinderen en adolescenten wordt geschat op 4-8% (Faraone e.a., 2003). Een recente meta-analyse komt uit op gemiddeld 3,4% in 27 landen (Polanczyk e.a., 2015). In het verleden werd aangenomen dat ADHD over zou gaan in de

volwassenheid. Follow-uponderzoek van kinderen met ADHD heeft aangetoond dat dit meestal niet het geval is (Weiss e.a., 1985). Bij een aantal patiënten neemt de ernst van de symptomen af (vooral de uiterlijk waarneembare hyperactiviteit), maar bij 60% blijven de symptomen hinderlijk, en de grote meerderheid (90%) houdt last van disfunctioneren in de volwassenheid (Biederman e.a., 2000). Voorspellers voor een ongunstig chronisch beloop zijn de combinatie van ADHD met agressief gedrag op jonge leeftijd, een lage intelligentie en/of bijkomende leerproblemen, het familiair voorkomen van ADHD, gezinsproblemen en slechte relaties met leeftijdsgenoten. Analoog hebben een goede intelligentie, weinig comorbiditeit en een stabiele thuissituatie een gunstig effect op de prognose (Biederman e.a., 1996). De prevalentie van ADHD bij volwassenen wordt geschat op 2,5-5%. Deze cijfers zijn gebaseerd op bevolkingsonderzoeken in de VS (Kessler e.a., 2005; 2006; Murphy & Barkley, 1996), in Nederland (Kooij e.a., 2005; Ten Have e.a., 2006), op een meta-analyse (Simon e.a., 2009), en op onderzoek in 10 landen (w.o. de VS, Europa, Libanon en Mexico) (Fayyad e.a., 2007). In dit laatste onderzoek was de prevalentie van ADHD bij volwassenen 1,2-7,3% (gemiddeld 3,4%), waarbij in Nederland een prevalentie van 5% werd gevonden. Bevolkingsonderzoek bij ouderen (> 65 jaar) in Nederland en Zweden wijst op een prevalentie van ADHD van minimaal 3% bij deze leeftijdsgroep (Gulberg-Kjar & Johansson, 2009, Michielsen e.a., 2012). ADHD blijft dus klachten en disfunctioneren geven tot op hoge leeftijd.

## 2.4 Neurobiologische achtergronden

### 2.4.1 Erfelijkheid en omgevingsfactoren

Aangenomen wordt dat ADHD ontstaat onder invloed van zowel erfelijke factoren als omgevingsinvloeden. De interactie tussen genetische factoren en omgevingsfactoren blijkt een grote rol te spelen bij veel neuropsychiatrische aandoeningen, waaronder de autismespectrumstoornissen.

ADHD is in hoge mate erfelijk. Dit is aangetoond in zowel tweeling-, adoptie-, als familieonderzoek. Onderzoek bij monozygote tweelingen heeft aangetoond dat genetische factoren verantwoordelijk zijn voor 60-80% van de variantie voor ADHD. (Faraone e.a., 2005). Significante associaties werden geïdentificeerd voor verschillende kandidaatgenen, waaronder DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B en SNAP25. Voor een aantal van deze genen, zoals DAT1, DRD4, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA en SNAP25, werd in de verschillende onderzoeken een wisselend sterke associatie gevonden, hetgeen mogelijk suggereert dat de associatie beïnvloed wordt door nog niet geïdentificeerde moderatoren, zoals ADHD-subtype, gender, blootstelling aan omgevingsrisicofactoren (Gizer e.a., 2009). Geen enkele genetische risicofactor op zich verklaart ADHD, elk van de geïdentificeerde genen geeft slechts een beperkt verhoogd risico op ADHD.

Onderzoeken naar prenatale ongunstige factoren als eventuele risicofactoren voor latere ADHD bij het kind, zoals het gebruik van tabak, alcohol, heroïne en cafeïne door de moeder tijdens de zwangerschap, laten geen eenduidige conclusies toe. Dit heeft waarschijnlijk te maken met problemen met het accuraat meten van de blootstelling en met interactie van genetische en psychosociale moderatoren. Het beschikbare onderzoek suggereert slechts een bescheiden rol voor de interactie tussen genen en de omgevingsfactor prenataal gebruik van tabak en alcohol in de etiologie van ADHD

(Froehlich e.a., 2011). Vroeggeboorte en een laag geboortegewicht zijn geassocieerd met ADHD (Botting e.a., 1997). Perinataal zuurstofgebrek is slechts in 2% van de gevallen een directe verklaring voor latere ADHD gebleken (Buitelaar, 2002).

- 5 Onderzoek naar de invloed van zware metalen en chemische stoffen heeft een relatie  
tussen ADHD en blootstelling aan lood aangetoond. Daarnaast is er beperkt maar  
toenemend bewijs dat ook blootstelling aan mangaan, organofosfaten en ftalaten  
risicofactor is. De onderzoeken naar de invloed van prenatale blootstelling aan  
10 organische chloorverbindingen en postnatale blootstelling aan  
polyfluoroalkylverbindingen hebben geen consistente resultaten opgeleverd. Bewijzen  
voor een mogelijke invloed van kwik zijn niet geleverd. De resultaten van recent  
onderzoek suggereren een seksespecifieke interactie: blootstelling aan organische  
fosfaatverbindingen en ftalaten vormen voor jongens mogelijk een groter risico op latere  
15 ADHD (Froehlich e.a., 2011).
- 15 De associatie tussen ADHD en lage zink- en omega-3-vetzuurspiegels is in recent  
onderzoek bevestigd (Millichap & Yee, 2012; Sonuga-Barke e.a., 2013; Stevenson e.a.  
2014). De bevindingen van onderzoek naar de invloed van een lage ijzerconcentratie in  
het bloed blijven inconsistent. Verder is ook onderzoek verricht naar de invloed van  
maternale folaatspiegels gedurende de zwangerschap. Andere nog niet bevestigde  
20 risicofactoren zijn een 'westers' dieet, maternale obesitas gedurende de zwangerschap en  
blootstelling aan koper.

Maternale stress gedurende de zwangerschap, vroege traumatische ervaringen en verblijf  
in een zorginstelling op jonge leeftijd kunnen het risico op ADHD vergroten (Froehlich  
25 e.a., 2011). Recent onderzoek laat zien dat bij kinderen met ADHD de hechting  
moeizamer verloopt dan bij kinderen uit een controlegroep (Roskam e.a., 2013; Thorell  
e.a., 2012). Ook hier lijkt een interactie tussen aanleg en omgeving van invloed te zijn  
op het ontstaan en/of beloop van ADHD. Onderzoek naar verwaarlozing in de vroege  
kindertijd, waarbij een verhoogde prevalentie van ADHD-achtige symptomen wordt  
30 gevonden, lijkt ook in deze richting te wijzen (Abrines e.a., 2012).

#### 2.4.2 Structurele neuroanatomie

Bij volwassenen met ADHD zijn er op groepsniveau verschillen in de hersenen gevonden  
in vergelijking met personen uit controlegroepen, zowel bij structureel (wat betreft  
35 vorm/volume) en functioneel hersenonderzoek, als op het niveau van de connectiviteit  
(de verbindingen tussen verschillende hersengebieden). Dit betreft vooral de inferior  
frontale and dorsolaterale prefrontale cortex, het striatum, de cingularis anterior, en de  
pariëtotemporale en cerebellaire regionen. Er zijn daarbij wel inconsistente gegevens  
gevonden, welke mogelijk te maken hebben met comorbiditeit,  
medicatievoorgeschiedenis, geslachtsverschillen en grootte van de studiegroep (Ramos-  
40 Quiroga e.a., 2013). ADHD-patiënten met een bovengemiddeld IQ hebben minder grijze  
stof dan personen uit een controlegroep. ADHD-patiënten met een benedengemiddeld IQ  
hebben evenveel grijze stof als de controlegroep, maar laten een vertraagde corticale  
ontwikkeling zien (de Zeeuw e.a., 2012). Met diffusion tensor imaging (DTI) zijn  
45 verspreid over het brein veranderingen gevonden in witte stofintegriteit, m.n. in de  
rechter corona radiata anterior, de rechter forceps minor, de bilaterale capsula interna,  
en het linker cerebellum (van Ewijk e.a., 2012). Langetermijnbehandeling met  
stimulantia lijkt structurele afwijkingen in de witte stof, in de cortex cingularis anterior, in  
de thalamus en in het cerebellum te kunnen normaliseren (Schweren e.a., 2012).

Bij sommige kinderen met ADHD zijn daarnaast meerdere afwijkingen in de motoriek gevonden: voor de leeftijd nog teveel extra bewegingen, ook wel 'motorische overflow' genoemd, foute timing van motorische respons en tekorten in de fijne motoriek. Motorische overflow zou kunnen passen bij onvoldoende uitrijping van de cortex, welke de motoriek inhibeert. Er zijn wittestofafwijkingen gevonden in de motorische en premotorische circuits en in het corpus callosum bij ADHD-patiënten met motorische overflow (D'Agati e.a., 2010).

### 2.4.3 Functionele neuro-imaging

Bij SPECT-onderzoek bij volwassenen met ADHD is de dopamine (DAT) in het striatum 70% hoger dan bij controlepersonen (Dougherty e.a., 1999; Krause e.a., 2000). Dit kan passen bij de hypothese dat er bij ADHD een hypodopaminerge neurotransmissie bestaat. Deze dopaminetransporterichtheid bij ADHD blijkt door behandeling met methylfenidaat te worden gereduceerd (Castellanos & Tannock e.a. 2002; Kelly e.a., 2007).

Een verhoogde afleidbaarheid is een basiscriterium bij ADHD. Bij fMRI-onderzoek bleek bij 8 volwassenen met ADHD in tegenstelling tot normale controlepersonen dat de anterieure bilaterale cinguli niet te activeren waren tijdens een zogenaamde tel-Stroop-taak, die afleidbaarheid meet. Dit hersengedeelte werd bij normale controlepersonen wel geactiveerd. Bij de ADHD-patiënten werd een ander deel van de hersenen geactiveerd en dit was gecorreleerd met slechtere prestaties op de taak (Bush e.a., 1999). fMRI-onderzoek heeft verder laten zien dat er gedurende een 'working memory'-taak bij volwassenen met ADHD een verminderde neuronale activiteit is ten opzichte van normale controlepersonen in met name cerebellaire en occipitale hersengebieden (Valera e.a., 2005).

Recente neurobiologische modellen van ADHD suggereren dat diverse tekorten in verschillende routes ('pathways') mogelijk onafhankelijk van elkaar leiden tot ADHD-symptomen. Ten minste drie routes worden beschreven bij ADHD: een dorsaal frontostriatale route betrokken bij cognitieve controle, een ventraal frontostriatale route betrokken bij beloningsverwerking en een frontocerebellaire route gerelateerd aan de temporale verwerking. Verstoringen in een pathway zou kunnen leiden tot te onderscheiden cognitieve tekorten. Mogelijk zouden deze tekorten verschillende ADHD-symptomen kunnen geven. Cognitieve controle, belonings sensitiviteit en timing zijn voorspelbaar gebleken met dit model. Bij 80% van de patiënten met ADHD zag men enkel een tekort in een van de drie routes (de Zeeuw e.a., 2012).

Een review van alle functionele en structurele MRI-onderzoeken bij kinderen en volwassenen met ADHD vergeleken met een controlegroep laat zien dat er bij ADHD diverse functionele en structurele afwijkingen in neurale netwerken zijn, met name frontostriataal, maar ook frontopariëtotemporaal, frontocerebellair en in de frontolimbische netwerken. Longitudinaal onderzoek toont aan dat er een vertraagde rijping van de hersenen is bij ADHD, met afwijkingen in de verbindingen tussen hersengedeelten (connectiviteit) en in de basale ganglia (Rubia e.a., 2014).

Met structurele en functionele MRI-scans kan een potentieel diagnostische test voor ADHD worden ontwikkeld. Hierbij worden op basis van patroonherkenning (voxel based morphometry, VBM) patiënten met ADHD onderscheiden van controlepersonen of van

patiënten met een andere stoornis. Met berekening van het aantal 'voxels' (volumetric pixels) in de witte en grijze stof, kon in meer dan 90% van de gevallen ADHD correct worden onderscheiden van controlepersonen op individueel niveau. Dergelijke uitkomsten zijn met deze methode ook gevonden bij schizofrenie, de ziekte van Alzheimer en bij  
5 depressie. Onderzoek met VBM van de grijze stof heeft laten zien dat jongens met ADHD een significant kleiner rechter posterieur cerebellumvolume hebben dan controlepersonen en dan jongens met een autismespectrumstoornis. Deze afwijking lijkt ADHD dus te kunnen differentiëren van beide andere groepen (Lim e.a., 2014). In de toekomst zullen deze bevindingen mogelijk toegepast kunnen worden in de klinische praktijk bij  
10 diagnostische en prognostische classificatie.

#### 2.4.4 Neurofysiologie

Neurofysiologisch en event-related potential(ERP)-onderzoek wijst op afwijkingen bij kinderen met ADHD vergeleken met een controlegroep (Banaschewski & Brandeis, 2007). Er is een kleinere N2- en P3-amplitude bij zowel kinderen als volwassenen met ADHD  
15 vergeleken met een controlegroep. Methyfenidaat normaliseert de pariëtale P3 tijdens bepaalde taken (Bekker e.a., 2004, 2005). Bij ERP zijn afwijkingen gevonden in het vroeg oriënteren, in de inhibitiecontrole en in de foutverwerking (Johnstone e.a., 2013).

Al meer dan 40 jaar wordt geprobeerd met EEG-onderzoek de neurofysiologie van ADHD te definiëren en te kwantificeren. De meest consistente bevindingen zijn toegenomen frontocentrale  $\theta$ -bandactiviteit en een toegenomen  $\theta$ - $\beta$ -power ratio tijdens rust bij ADHD-patiënten t.o.v. een controlegroep. Aanzienlijke EEG-heterogeniteit blijft echter bestaan bij ADHD (Loo e.a., 2012).

Recent onderzoek heeft wel te onderscheiden neurofysiologische tekorten gevonden gerelateerd aan verwerking van cues, motorische voorbereiding en top-downcontrole bij twee subtypen van ADHD. Het EEG van patiënten met ADHD, met voornamelijk  
25 aandachtstekorttype, liet minder postcue-alfaonderdrukking (8-12 Hz) zien tijdens een taak. Dit suggereert verminderde verwerking van de visuele cues. Het EEG van patiënten met ADHD met het gecombineerde type liet verminderde  $\beta$ -onderdrukking (22-25 Hz)  
30 zien contralateraal van de cue-respons hand, wat een verminderde motorische planning suggereert. Beide subtypes (aandachtstekorttype en gecombineerde type) lieten zwakke functionele connectiviteit zien tussen frontale  $\theta$ -activiteit (3-5 Hz) en posterieure alfa-activiteit, wat een tekort in top-downcontrole suggereert (Mazaheri e.a., 2013).

#### 35 2.4.5 Neuropsychologie

ADHD wordt onder andere beschouwd als een stoornis waarbij meerdere cognitieve processen zijn betrokken: executief functioneren, beloningsverwerking en timing. Te langzame verwerking van cognitieve responsen in het algemeen, motivatieproblemen, beloningsaspecten en variabiliteit van prestaties in tijd en context spelen een grote rol  
40 (Banaschewski e.a., 2005; Roessner e.a., 2004; Sonuga-Barke e.a., 2002). Executieve functies kunnen niet het volledige klinische beeld van ADHD verklaren. Niet alle personen met ADHD hebben executieve functiestoornissen, waardoor hierop gerichte maten onvoldoende betrouwbaar zijn als diagnostische test (Seidman e.a., 2006; Willcutt e.a., 2005).



Recent onderzoek richt zich behalve op executieve functiestoornissen ook op de zogenaamde delayed reward processing impairments bij ADHD (Slachevsky e.a., 2012) en op afwijkingen in de timingfuncties. Er worden drie belangrijke domeinen bij timing onderscheiden: timing van beweging, zintuiglijke timing en het vooruitzien in de tijd, waarbij het gaat om een tijdsspanne van milliseconden tot veel langere intervallen, zelfs jaren. De meest consistente beperkingen bij ADHD zijn gevonden in de sensomotorische synchronisatie, het onderscheid in duur, reproductie en het incalculeren van oponthoud. Deze neurocognitieve bevindingen worden bevestigd door functioneel beeldvormend onderzoek dat disfuncties laat zien in de belangrijkste frontostriatale cerebellaire en frontopariëtale netwerken betrokken bij de timingfuncties. Ook zijn de timingfuncties gelinkt met gedragsmaten zoals impulsiviteit en aandachtstekort (Noreika e.a., 2013). Kinderen met ADHD reageren impulsiever op beloningen en verkiezen een kleine onmiddellijke beloning boven een grote uitgestelde beloning. Intensieve feedback is effectief in het verbeteren van de taakuitvoering van het kind met ADHD (Modesto-Lowe e.a. 2013).

Ook bij neuropsychologische onderzoeken is er sprake van heterogeniteit bij ADHD (Sonuga-Barke e.a., 2010). Cognitieve controle (cold cognition), timing en beloningsgevoeligheid (hot cognition) zijn te onderscheiden neurocognitieve functies bij ADHD. 80% van de patiënten heeft een tekort in slechts één van de drie functies (de Zeeuw e.a., 2012).

Zowel mensen met blijvende ADHD als degenen met ADHD in remissie hebben minder goede prestaties dan controlepersonen op neurocognitieve functies, zowel op de automatisch gecontroleerde als op de meer bewust gecontroleerde taken. Neurocognitieve functies gemeten in de kindertijd kunnen ADHD een paar jaar later voorspellen, onafhankelijk van het type neurocognitieve disfunctie (van Lieshout e.a., 2013).

Behandeling met methylfenidaat heeft een acuut effect op het functioneren van het brein en op de connectiviteit tijdens cognitieve controle, aandacht en tijdens rust (Schwieren e.a., 2012).

#### *2.4.6 Betekenis van neurobiologische en psychologische maten voor de diagnostiek*

Hoewel genetisch, neuropsychologisch, neuro-imagingonderzoek en neurofysiologisch onderzoek verschillen hebben aangetoond tussen groepen patiënten met ADHD en controlegroepen zonder ADHD, is (nog) geen van deze methoden sensitief en specifiek genoeg om te kunnen dienen als standaard diagnostische test. Daarnaast is nog meer onderzoek met dit soort tests nodig waaruit blijkt dat ADHD betrouwbaar kan worden onderscheiden van andere psychiatrische aandoeningen. Het huidige onderzoek naar de verschillende uitingsvormen van de endofenotypes bij ADHD en het neuro-imagingonderzoek zijn erop gericht in de toekomst bij te kunnen dragen aan objectieve maten ten behoeve van de diagnose.

## **2.5 Comorbiditeit en differentiaaldiagnostiek**

ADHD gaat in driekwart van de gevallen gepaard met psychiatrische comorbiditeit. Deze comorbide stoornissen dienen in de diagnostische fase te worden vastgesteld, en te

worden onderscheiden van de kenmerken van ADHD. Andere stoornissen die ook in de kindertijd beginnen, moeten uitgesloten c.q. vastgesteld worden. Tics, autisme en gedragsstoornissen gaan vaker samen met ADHD en persisteren vaak net als ADHD in de volwassenheid (Ferdinand e.a., 1996). Bij autisme gaat het primair om het ontbreken van de wederkerigheid in het sociale contact. Autismspectrumstoornissen gaan vaak met ADHD-symptomen gepaard. Gedragsstoornissen bij kinderen met ADHD kunnen de voorlopers van cluster B-persoonlijkheidsstoornissen in de volwassenheid zijn. Bij ADHD-patiënten dient de aanwezigheid van slaapproblemen, eetbuistoornis, angststoornissen, stemmingsstoornissen, middelenmisbruik of -afhankelijkheid en persoonlijkheidsstoornissen te worden onderzocht omdat deze stoornissen het meest voorkomen (Biederman e.a., 1993; Kooij 2004, 2010; Van Veen, 2010). ADHD-patiënten hebben tevens een verhoogde kans op obesitas en daarmee op chronische lichamelijke ziekten zoals diabetes, hypertensie, hart- en vaatziekten en kanker (Fuemmeler e.a., 2010; Kooij, 2010; Cortese e.a., 2008).

Omgekeerd wordt ADHD vaak gevonden in klinische populaties van psychiatrische patiënten: bij angststoornissen (bij 23%), bipolaire II-stoornis (bij 23%), verslaving (bij 18%), borderlinepersoonlijkheidsstoornis (bij 35%); bij gedetineerden zag men ADHD bij 40% (Van Dijk e.a. 2011, 2012; Fayyad e.a., 2007; Fones e.a., 2000; Ginsberg & Lindefors, 2012; Goossensen e.a., 2006). In Amerikaans bevolkingsonderzoek blijkt de kans op ADHD 7x verhoogd als er 3 psychiatrische stoornissen zijn, hetzelfde aantal als in de klinische populatie wordt gezien. De prevalentie van ADHD is dus verhoogd bij patiënten in de psychiatrie, in de verslavingszorg en in de forensische psychiatrie. De comorbiditeit van ADHD bij verwezen en niet verwezen patiënten in de algemene bevolking is vergelijkbaar. Dit rechtvaardigt de conclusie dat ADHD bijna altijd complex en comorbide is.

Concentratiestoornissen bij ADHD moeten worden gedifferentieerd van aandachtsproblemen bij depressie, angststoornis, psychose of middelenmisbruik. Impulsiviteit is behalve bij ADHD, ook een typerend symptoom bij (hypo)manie en de borderlinepersoonlijkheidsstoornis. Hyperactief of druk gedrag kan ook passen bij een geagiteerde depressie, een manie of persoonlijkheidsstoornis. Al deze psychiatrische stoornissen beginnen doorgaans later dan ADHD, en/of worden gekenmerkt door een meer episodisch beloop. ADHD begint eerder (lagereschooltijd) dan de andere stoornissen, en kent een chronisch persisterend beloop. Verder helpt het bij de differentiaaldiagnostiek om de kenmerken van elke stoornis precies uit te vragen. Over het algemeen is het mogelijk op deze wijze te komen tot goed afgewogen diagnose(n) ten behoeve van het behandelplan.

## 2.6 Screening en diagnostiek

Voor de screening van ADHD bij volwassenen zijn verschillende kortere en lange vragenlijsten beschikbaar. Voor een overzicht van screeningsinstrumenten wordt verwezen naar bijlage 4 behorend bij het hoofdstuk Diagnostiek. Voor de diagnose ADHD bij volwassenen gaat het volgens de DSM-IV en DSM-5 om het vaststellen van de aanwezigheid van ADHD-symptomen in de kindertijd zowel als in de volwassenheid. De symptomen moeten gepaard gaan met klinisch significant disfunctioneren op twee of meer levenssterreinen, bijvoorbeeld in opleiding, werk of relaties. Typerend van ADHD zijn het vroege begin en het chronische beloop, in

tegenstelling tot veel andere psychische stoornissen, die later beginnen en een episodisch beloop kennen.

Omdat ADHD bij volwassenen vaak een levenslange stoornis is met een begin in de kindertijd, is het noodzakelijk de symptomen, het beloop en het niveau van disfunctioneren vast te stellen met een retrospectief interview over het gedrag in de kindertijd. Indien mogelijk wordt de informatie van de patiënt aangevuld met informatie van anderen die de patiënt goed kennen en/of als kind hebben gekend (meestal de partner, ouders of naaste familieleden). Een heteroanamnese van familieleden wordt aanbevolen, maar is niet noodzakelijk voor de diagnose. Als het subtype van ADHD in de kindertijd en dat in de volwassenheid verschillen, prevaleert voor de diagnose het huidige subtype. Het komt vaak voor dat hyperactiviteit afneemt met de leeftijd, maar dat de aandachtsproblemen hinderlijk blijven voortduren in de volwassenheid.

## 2.7 Over- en onderdiagnostiek

ADHD bij volwassenen wordt zowel over- als ondergediagnosticeerd. Dit lijkt een kenmerk van de fase waarin de kennis over de stoornis verkeert. Enerzijds hebben veel professionals ervan gehoord, maar weten door gebrek aan scholing nog weinigen hoe de diagnose precies moet worden gesteld. De diagnose dient door een professional met kennis van zaken op zorgvuldige wijze te worden gesteld. Anderzijds herkennen patiënten zichzelf in toenemende mate in de beschrijving van de symptomen in de media of in de symptomen van hun kinderen met dezelfde stoornis, en melden zij zich met de vraag om diagnostiek van ADHD. Kennis over het gecombineerde type ADHD bij kinderen (m.n. jongens) is langzamerhand gemeengoed in de kinderpsychiatrie en bij huisartsen, maar kennis over het subtype ADD bij met name meisjes en vrouwen ontbreekt. ADHD-patiënten die nog onvoldoende herkend worden, zijn: volwassenen, meisjes en vrouwen, criminelen, verslaafden, allochtonen en ouderen. Deze groepen worden waarschijnlijk ondergediagnosticeerd en profiteren daardoor onvoldoende van behandeling.

Een andere factor die de discussie over de over- en onderdiagnostiek beïnvloedt, is het feit dat symptomen van ADHD gezien kunnen worden in een dimensioneel kader, waarbij de extremen en de disfunctionele aspecten bepalen of er sprake is van een psychische stoornis.

De idee van overdiagnostiek wordt tot nu niet ondersteund door onderzoek. Wel bestaat de indruk dat ADHD bij volwassenen nog lang niet wordt overbehandeld, blijkt uit de prescriptiecijfers van medicatie aan volwassenen met ADHD ten opzichte van de prevalentiecijfers in de westerse landen (Bolea-Alamañac e.a., 2014a).

Over- en onderdiagnostiek dienen in elk geval voorkomen te worden door gerichte bij- en nascholing van huisartsen en professionals in de GGZ.

## 2.8 Behandeling

De behandeling begint met psycho-educatie over de diagnose ADHD, de vastgestelde comorbide stoornissen, alsmede over de behandeling. De behandeling bestaat verder uit medicatie voor ADHD en comorbiditeit, coaching (individueel, groep of online), cognitieve gedragstherapie (voor bijvoorbeeld negatief zelfbeeld, impulscontrole, agressieregulatie, angst en depressie), op indicatie lichttherapie, relatietherapie en andere therapievormen.

Diagnostiek en behandeling van ADHD bij volwassenen horen thuis in de gespecialiseerde GGZ, en vinden bij voorkeur plaats in een in ADHD gespecialiseerd, multidisciplinair team. De behandeling van ADHD en comorbide stoornissen neemt, afhankelijk van de

complexiteit, 6-24 maanden in beslag, daarna wordt de patiënt voor voortzetting van de behandeling terugverwezen naar huisarts en/of basis-GGZ.

## Hoofdstuk 3 Diagnostiek

### 3.1 Inleiding

#### 3.1.1 Inleiding diagnostiek ADHD

- 5 ADHD is een psychische stoornis die begint in de jeugd en die vaak persisteert tot in de volwassenheid. De kernsymptomen van ADHD zijn: aandachtstekort, hyperactiviteit en impulsiviteit. Het chronische beloop van ADHD vergemakkelijkt het onderscheid met veel andere psychische stoornissen, die later beginnen en een meer episodisch beloop kennen.
- 10 Er is discussie over de vraag of ADHD moet worden gezien als een categorale of een dimensionele stoornis, waarvan we de uiterste en disfunctie veroorzakende symptomen of karaktertrekken benoemen als stoornis. Er is een groeiende evidentie voor deze laatste opvatting (Chen e.a., 2008; Levy e.a., 1997; Toplak e.a., 2009, 2012). In de praktijk lijkt het echter noodzakelijk om van een categoriaal kader uit te gaan bij het
- 15 nemen van beslissingen over diagnostiek en behandeling (Coghill & Sonuga-Barke, 2012). De beschrijving in de DSM gaat uit van een categoriaal kader.

De DSM-IV-criteria voor ADHD worden in tabel 3.1 weergegeven.

- 20 Inmiddels is de DSM-5 uitgekomen; de veranderingen in de DSM-5 ten opzichte van de DSM-IV zijn cursief weergegeven in tabel 3.1. Indien er in de tabel voor een tekst 'DSM-IV' staat, betekent dit dat de daaropvolgende tekst niet meer in de DSM-5 is opgenomen.

**Tabel 3.1. DSM-IV-criteria voor ADHD (APA, 1994)**

#### **DSM-IV-criteria voor ADHD (APA, 1994)**

##### **314.xx Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (attention-deficit/hyperactivity disorder)**

**A.** Ofwel (1), ofwel (2) *DSM-5: Een voortdurend patroon van aandachtstekort en/of hyperactiviteit/impulsiviteit dat interfereert met het functioneren of met de ontwikkeling, gekarakteriseerd door (1) en/of (2)*

##### 1. Aandachtstekort

Zes (of meer) van de volgende symptomen van aandachtstekort zijn gedurende ten minste zes maanden aanwezig geweest in een mate die onaangepast is en niet past bij het ontwikkelingsniveau:

*DSM-5: Zes (of meer) van de volgende symptomen van aandachtstekort zijn gedurende ten minste zes maanden aanwezig geweest in een mate die niet past bij het ontwikkelingsniveau en die directe negatieve invloed heeft op sociale en academische/beroepsmatige activiteiten. **NB:** De symptomen zijn niet uitsluitend een uiting van oppositioneel gedrag, onhandelbaarheid, vijandigheid of van het onvermogen om taken en instructies te begrijpen. Voor oudere adolescenten en volwassenen (> 17*

## DSM-IV-criteria voor ADHD (APA, 1994)

*jaar) zijn ten minste vijf symptomen vereist.*

- a. slaagt er vaak niet in voldoende aandacht te geven aan details of maakt achteloos fouten in schoolwerk, werk of bij andere activiteiten. *DSM-5: bijvoorbeeld: ziet details over het hoofd of mist die, werkt onnauwkeurig*
- b. heeft vaak moeite de aandacht bij taken of spel te houden. *DSM-5: bijvoorbeeld: heeft moeite om gefocust te blijven bij lezingen, gesprekken of bij het lezen van lange stukken tekst*
- c. lijkt vaak niet te luisteren als hij/zij direct aangesproken wordt. *DSM-5: bijvoorbeeld: is in gedachten elders, ook onder duidelijke externe afleiding*
- d. volgt vaak aanwijzingen niet op en slaagt er vaak niet in schoolwerk, karweitjes af te maken of verplichtingen op het werk na te komen. *DSM-IV: (niet het gevolg van oppositioneel gedrag of van het onvermogen om aanwijzingen te begrijpen). DSM-5: bijvoorbeeld: begint aan taken maar verliest snel de interesse en is snel afgeleid*
- e. heeft vaak moeite met het organiseren van taken en activiteiten. *DSM-5: Bijvoorbeeld: heeft moeite met opeenvolgende taken te organiseren, heeft moeite spullen en bezittingen op orde te houden; levert slordig, ongeorganiseerd werk; heeft moeite met tijdsmanagement; haalt deadlines vaak niet*
- f. vermijdt vaak, heeft een afkeer van of is onwillig zich bezig te houden met taken die een langdurige aandacht (langdurige geestelijke inspanning) vereisen (zoals school- of huiswerk). *DSM-5: bijvoorbeeld: school- of huiswerk; voor oudere adolescenten: een afkeer om rapporten te schrijven, formulieren in te vullen of lange stukken tekst te bestuderen*
- g. raakt vaak dingen kwijt die nodig zijn voor taken of bezigheden *DSM-IV: (bijvoorbeeld speelgoed, huiswerk, potloden, boeken of gereedschap). DSM-5: bijvoorbeeld: huiswerk, potloden, boeken, gereedschap, portemonnee, sleutels, papierwerk, bril, mobiele telefoon*
- h. wordt vaak gemakkelijk afgeleid door uitwendige prikkels. *DSM-5: voor oudere adolescenten en volwassenen kunnen het ook de eigen gedachten over andere onderwerpen zijn die afleiden*
- i. is vaak vergeetachtig bij dagelijkse bezigheden. *DSM-5: bijvoorbeeld: klusjes of boodschappen doen; voor oudere adolescenten en volwassenen, vergeten terug te bellen, rekeningen te betalen, afspraken na te komen*

### 2. Hyperactiviteit en impulsiviteit

Zes (of meer) van de volgende symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit zijn gedurende ten minste zes maanden aanwezig geweest in een mate die onaangepast is en niet past bij het ontwikkelingsniveau:

*DSM-5: Zes (of meer) van de volgende symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit zijn gedurende ten minste zes maanden aanwezig geweest in een mate die niet past bij het ontwikkelingsniveau en die directe negatieve invloed heeft op sociale en academische/beroepsmatige activiteiten. **NB:** De symptomen zijn niet uitsluitend een uiting van oppositioneel gedrag, onhandelbaarheid, vijandigheid of van het onvermogen om taken en instructies te begrijpen. Voor oudere adolescenten en volwassenen (> 17*

## DSM-IV-criteria voor ADHD (APA, 1994)

*jaar) zijn ten minste vijf symptomen vereist.*

- DSM-IV: Hyperactiviteit
  - a. beweegt vaak onrustig met handen of voeten, of draait in zijn/haar stoel
  - b. staat vaak op in de klas of in andere situaties waar verwacht wordt dat men op zijn plaats blijft zitten. *DSM-5: (bijvoorbeeld: komt van zijn plaats in de klas, op kantoor of op het werk, of in andere situaties waar je hoort te blijven zitten)*
  - c. rent vaak rond of klimt overal op in situaties waarin dit ongepast is (bij adolescenten of volwassenen kan dit beperkt blijven tot subjectieve gevoelens van rusteloosheid)
  - d. kan moeilijk rustig spelen of zich bezighouden met ontspannende activiteiten
  - e. is vaak "in de weer" of "draaft maar door". *DSM-5: (bijvoorbeeld: is niet in staat of heeft grote moeite om langere tijd stil en rustig te zijn, zoals in restaurants, of bij bijeenkomsten; wordt door anderen ervaren als rusteloos of moeilijk bij te houden)*
  - f. praat vaak aan een stuk door
- DSM-IV: Impulsiviteit
  - g. gooit het antwoord er vaak al uit voordat de vragen afgemaakt zijn. *DSM-5: (bijvoorbeeld: maakt andermans zinnen af; kan niet op de beurt wachten tijdens gesprekken)*
  - h. heeft vaak moeite op zijn/haar beurt te wachten. *DSM-5: (bijvoorbeeld: bij wachten in een rij)*
  - i. verstoort vaak bezigheden van anderen of dringt zich op (bijvoorbeeld mengt zich zomaar in gesprekken of spelletjes). *DSM-5: (bijvoorbeeld mengt zich zomaar in gesprekken of spelletjes van anderen; gebruikt spullen van andere zonder eerst toestemming te vragen; adolescenten en volwassenen kunnen zich opdringen bij activiteiten van anderen of nemen deze over)*

**B.** Enkele symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit of onoplettendheid die beperkingen veroorzaken, waren voor het zevende jaar aanwezig. *DSM-5: ...voor het twaalfde jaar aanwezig*

**C.** Enkele beperkingen uit de groep symptomen zijn aanwezig op twee of meer terreinen DSM-IV: (bijvoorbeeld op school of werk en thuis). *DSM-5: (bijvoorbeeld: thuis, op school of werk, bij vrienden of bekenden, of bij andere activiteiten)*

**D.** Er moeten duidelijke aanwijzingen van significante beperkingen zijn in het sociale, school- of beroepsmatig functioneren.

**E.** De symptomen komen niet uitsluitend voor in het beloop van een pervasieve ontwikkelingsstoornis, schizofrenie of een andere psychotische stoornis en zijn niet eerder toe te schrijven aan een andere psychische stoornis (bijvoorbeeld stemmingsstoornis, angststoornis, dissociatieve stoornis of een persoonlijkheidsstoornis). *In de DSM-5 wordt de pervasieve ontwikkelingsstoornis niet*

## DSM-IV-criteria voor ADHD (APA, 1994)

*meer genoemd.*

Codering op basis van subtype: *DSM-5: Codering op basis van presentatiewijze*

### **314.01 Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, gecombineerde type**

(attention-deficit/hyperactivity disorder, combined type): indien gedurende de afgelopen zes maanden voldaan wordt aan zowel criterium A1 als A2

*DSM-5: 314.01 Gecombineerde presentatie: indien gedurende de afgelopen zes maanden voldaan wordt aan zowel criterium A1 als A2.*

### **314.00 Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, overwegend**

**onoplettendheidstype** (attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type): indien gedurende de afgelopen zes maanden aan criterium A1 voldaan wordt, maar niet aan criterium A2

*DSM-5: 314.00 Overwegend onoplettende presentatie: indien gedurende de afgelopen zes maanden aan criterium A1 voldaan wordt, maar niet aan criterium A2.*

### **314.01 Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, overwegend hyperactief-**

**impulsief type** (attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly hyperactive-impulsive type): indien gedurende de afgelopen zes maanden aan criterium A2 voldaan wordt, maar niet aan criterium A1

*DSM-5: 314.01 Overwegend hyperactief/impulsieve presentatie: indien gedurende de afgelopen zes maanden aan criterium A2 voldaan wordt, maar niet aan criterium A1.*

**In gedeeltelijke remissie: Als in het verleden werd voldaan aan de volledige criteria, maar in de laatste 6 maanden aan minder dan de volledige criteria, en de symptomen nog steeds leiden tot beperkingen in sociaal, opleidings- of professioneel functioneren.**

*DSM-5: Huidige ernst:*

- *Licht: weinig tot geen extra symptomen boven het vereiste aantal voor de diagnose, en geringe beperkingen in het sociale of professionele functioneren.*
- *Mild: symptomen of functionele beperkingen tussen licht en ernstig in.*
- *Ernstig: veel meer symptomen dan nodig voor de diagnose, of meerdere ernstige symptomen, of de symptomen leiden tot aanzienlijke beperkingen in het sociale of professionele functioneren*

Het doel van diagnostisch onderzoek naar ADHD is vaststellen of aan de kenmerken van ADHD wordt voldaan volgens de criteria van de DSM-IV. In grote lijnen gaat het er in de DSM-IV om dat de kenmerken van ADHD:

5

- in de jeugd begonnen zijn,
- voldoende ernstig zijn,
- levenslang aanwezig zijn geweest,
- levenslang disfunctioneren hebben veroorzaakt.



Daarnaast onderzoekt de clinicus de comorbiditeit en differentiaaldiagnostiek, om ADHD van andere stoornissen te kunnen onderscheiden. Voor het diagnostisch onderzoek worden behalve de patiënt, zo mogelijk ook familieleden en de partner uitgenodigd om over het functioneren in respectievelijk de kindertijd en in volwassenheid te rapporteren.

De DSM-IV gaat ervan uit dat ADHD in de kindertijd begonnen moet zijn. Is dat niet het geval, dan is er sprake van een andere stoornis. Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen de situatie dat een patiënt zich de symptomen in de kindertijd niet goed meer kan herinneren en het afwezig zijn van ADHD-symptomen. De onderzoeker moet besluiten wat het meest aannemelijk is. Symptomen van ADHD kunnen ook voorkomen bij andere stoornissen, zo kunnen concentratieklachten ook duiden op een depressieve stoornis. De clinicus moet vaststellen dat de symptomen door ADHD worden veroorzaakt en niet door een andere stoornis. Door naar de hele levensgeschiedenis te kijken kunnen andere stoornissen vaak uitgesloten worden, aangezien deze meer episodisch van aard zijn, terwijl ADHD vanaf de kindertijd chronisch persisteert.

Bij zowel kinderen als volwassenen met ADHD is vaak sprake van comorbiditeit (in ongeveer 75%). Veelvoorkomende comorbide aandoeningen zijn: leerstoornissen, gedragsstoornissen, stemmings- en angststoornissen, middelenmisbruik, persoonlijkheidsstoornissen, autismespectrumstoornissen, slaapstoornissen, bulimia nervosa, PTSS, 'restless legs' en obsessieve-compulsieve stoornis (Biederman e.a., 1993; Kooij, 2010).

In de praktijk ervaren onderzoekers en klinici de volgende beperkingen van het gebruik van de DSM-IV-criteria bij volwassenen:

1. De DSM-IV-criteria voor ADHD zijn voor kinderen geformuleerd en gevalideerd en daardoor moeilijker toepasbaar bij volwassenen.
2. De voorwaarde van een aanvang van de klachten voor het zevende levensjaar is voor volwassenen te restrictief doordat de symptomen retrospectief moeten worden vastgesteld.
3. Bepaalde symptomen en beperkingen passen bij de kindertijd, maar niet bij oudere patiënten. Het profiel van symptomen verandert naarmate mensen ouder worden. Bij volwassenen ziet men meer hinder door het aandachtstekort, terwijl symptomen van hyperactiviteit vaak meer innerlijk worden ervaren of worden gecompenseerd door veel sporten en/of gebruik van alcohol en drugs.
4. De grenswaarde in de DSM-IV is gebaseerd op normen bij kinderen en ligt bij zes van de negen symptomen. Deze norm lijkt voor volwassenen te restrictief.

Deze beperkingen worden ook in de literatuur genoemd (Adler e.a., 2006; McGough & McCracken, 2006; Stes e.a., 2005; Kooij e.a., 2010). De DSM-5 die in 2013 is gepubliceerd, komt aan een aantal van deze beperkingen tegemoet.

1. Er worden meer voorbeelden van gedrag voor verschillende leeftijden bij de verschillende criteria gegeven.
2. De symptomen moeten aanwezig zijn geweest voor het 12e i.p.v. het 7e jaar.
3. De symptomen moeten nog steeds aanwezig zijn op twee of meer terreinen, maar deze zijn uitgebreid: het betreft op school, op het werk, met vrienden of bekenden of elders.

4. Het afkappunt voor het aantal huidige symptomen is voor adolescenten ouder dan 17 jaar en volwassenen verlaagd van 6 naar 5 symptomen voor aandachtstekort en/of hyperactiviteit en impulsiviteit.

### 3.1.2 Uitgangsvragen diagnostiek ADHD

- 5 In dit hoofdstuk komen twee uitgangsvragen aan de orde, te weten:
  1. Is er een gevalideerd instrument om de diagnose ADHD bij volwassenen betrouwbaar vast te stellen volgens de DSM-IV-criteria? (paragraaf 3.3)
  2. Waar moet het afkappunt voor symptomen in de volwassenheid liggen om een betrouwbare diagnose ADHD bij volwassenen te kunnen stellen? (paragraaf 3.4)

## 10 3.2 Literatuuronderzoek en selectieproces

Voor het beantwoorden van de twee uitgangsvragen over de diagnostiek van ADHD kwamen 993 artikelen naar voren uit de literatuursearch (zie bijlage 7). De werkgroep maakte op basis van titel en samenvatting een eerste selectie, resulterend in 70 artikelen. Bij het selecteren werd vooral gelet op de algemene relevantie voor de uitgangsvragen. Vervolgens werden deze artikelen beoordeeld op basis van samenvatting en soms de volledige tekst, waarbij werd gelet op relevantie voor de uitgangsvragen en methodologische kwaliteit. Na deze tweede selectie bleven voor uitgangsvraag 1 uiteindelijk 21 artikelen over, voor uitgangsvraag 2 bleef slechts één artikel over.

20 De geïncludeerde artikelen werden door de reviewers beoordeeld op geschiktheid op grond van de volledige tekst. Bovendien werd een aanvullende handmatige search door de reviewers gedaan voor specifieke gegevens over de instrumenten en droegen werkgroepleden mogelijk relevante artikelen aan. Een overzicht van de uiteindelijk geïncludeerde en geëxcludeerde literatuur voor uitgangsvraag 1 en 2 staat in respectievelijk bijlage 1 en 2. De artikelen die geschikt waren voor het beantwoorden van de uitgangsvragen werden vervolgens door de reviewers beoordeeld op methodologische kwaliteit. Van elk artikel werd een samenvatting gemaakt in een bewijstabel. De formats hiervoor zijn afkomstig van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), een organisatie in Groot-Brittannië die richtlijnen ontwikkelt.

## 30 3.3 Diagnostische instrumenten

### 3.3.1 Inleiding

ADHD in de volwassenheid is een klinische diagnose. Geen enkel diagnostisch instrument kan het uitgebreide klinische onderzoek van een clinicus met expertise op het gebied van ADHD vervangen, waarbij de clinicus de antwoorden dient te wegen en beoordeelt of een symptoom aanwezig is of niet. Instrumenten kunnen wel een hulpmiddel zijn.

### 3.3.2 Gevonden diagnostische instrumenten

40 De werkgroep selecteerde 21 artikelen voor de beantwoording van de uitgangsvraag over een gevalideerd diagnostisch instrument voor de diagnose ADHD bij volwassenen. De werkgroep droeg aanvullend het artikel van Taylor e.a. (2011) aan, dat een recent overzicht geeft van met name screeningsinstrumenten. In deze 22 artikelen werden 8 diagnostische interviews genoemd of beschreven die internationaal gebruikt worden (tabel 3.2).

Tabel 3.2. Diagnostische interviews voor ADHD bij volwassenen

Instrument (afkorting)	Volledige naam en inhoud	Nederlandse versie en vindplek
<b>ACDS v 1.2</b>	<p>Adult ADHD Clinician Diagnostic Scale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Engelstalig</li> <li>- Semigestructureerd interview</li> <li>- Bevat ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) voor ADHD bij kinderen en een aanpassing van de ADHD-RS om huidige ADHD te meten bij volwassenen.</li> </ul>	<p>Geen Nederlandse versie beschikbaar.</p> <p>Schaal is verkrijgbaar bij Lenard Adler, MD. NYU School of Medicine. <a href="mailto:adultADHD@med.nyu.edu">adultADHD@med.nyu.edu</a></p>
<b>ADHS-DC</b> (in Engels ADHD-OR)	<p><b>Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Diagnosecheckliste</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duitstalig</li> <li>- 2 versies: een zelfrapportage (ADHS-SB) en een versie voor de diagnosticus (ADHS-DC)</li> <li>- Op basis van de DSM-IV en de ICD-10</li> <li>- Meet huidige symptomen, aanvang en ernst van de beperkingen.</li> </ul>	<p>Geen Nederlandse versie beschikbaar.</p> <p>Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., e.a. (2004). [Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist]. [German] Nervenarzt 2004, 75(9), 888-895.</p>
<b>AI</b>	<p><b>Adult Interview</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Engelstalig</li> <li>- Meet psychiatrische symptomen, pervasiviteit, functionele beperkingen, comorbiditeit (zeer uitgebreid, onder meer gedragsstoornissen, antisociale persoonlijkheidsstoornis, angst- en stemmingsstoornissen).</li> </ul>	<p>Geen Nederlandse versie beschikbaar.</p> <p>Barkley, R.A., &amp; Murphy, K.R. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder. A clinical workbook. New York: Guilford Press.</p>
<b>BADDS-Diagnostic Form</b>	<p><b>Brown Attention Deficit Disorder Scales – Diagnostic Form</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Engelstalig</li> <li>- Genormeerd en gestandaardiseerd instrument</li> </ul>	<p>Geen Nederlandse versie beschikbaar.</p> <p>Brown, T.E. (1996). Brown Attention-Deficit Disorder Scales for adolescents and adults. San Antonio: The psychological</p>

Instrument (afkorting)	Volledige naam en inhoud	Nederlandse versie en vindplek
	(versie $\geq$ 18 jaar) - Bevat WAIS voor IQ versus concentratieniveau - Meet geschiedenis, functionele beperkingen, symptomen in kindertijd en volwassenheid, informatie van belangrijke anderen, comorbiditeit (zeer uitgebreid).	Corporation.  <a href="http://www.drthomasebrown.com/assess_tools/n_forms.html">http://www.drthomasebrown.com/assess_tools/n_forms.html</a>  <a href="http://www.pearsonassessments.com/HAIWEB/Cultures/en-us/Productdetail.htm?Pid=015-8029-240&amp;Mode=summary">http://www.pearsonassessments.com/HAIWEB/Cultures/en-us/Productdetail.htm?Pid=015-8029-240&amp;Mode=summary</a>
<b>CAADID</b>	<b>Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV</b>  - Engelstalig - Gestructureerd interview - Op basis van DSM-IV - Vraagt 18 symptomen in kindertijd en volwassenheid uit, de aanvang, chroniciteit en beperkingen die ermee samenhangen en de meest voorkomende comorbide stoornissen in de ontwikkelingsgeschiedenis.	Geen Nederlandse versie beschikbaar.  Epstein, J., Johnson, D.E., & Conners, C.K. (2001). Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID). North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.  <a href="http://downloads.mhs.com/caadid/caadid.pdf">http://downloads.mhs.com/caadid/caadid.pdf</a>
<b>DIS-L</b>	<b>Diagnostic Interview Schedule-IV Section L</b>  - Engelstalig - Volledig gestructureerd interview - Meet symptomen, aanvang, duur en beperkingen in de kindertijd en persisteren van symptomen tot in de volwassenheid - Ontwikkeld om retrospectief de DSM-IV-criteria voor ADHD in de kindertijd bij volwassenen te beoordelen. Het precieze aantal symptomen in de volwassenheid wordt niet uitgevraagd.	Geen Nederlandse versie breed beschikbaar, alleen voor onderzoek.  Robins, L.N., Cottler, L.B., Bucholz, K.K. & Compton, W. (1995). Diagnostic interview Schedule for DSM-IV (DIS-IV). St. Louis, MO: Washington University, St Louis, School of Medicine, Department of Psychiatry.
<b>DIVA 2.0</b>	<b>Diagnostisch Interview voor ADHD bij volwassenen, 2.0</b>  - Nederlandstalig	Nederlandse versie en in zeventien andere talen gratis online beschikbaar. Meer vertalingen zijn onderweg.

Instrument (afkorting)	Volledige naam en inhoud	Nederlandse versie en vindplek
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Semigestructureerd interview</li> <li>- Gebaseerd op de 18 DSM-IV-criteria voor ADHD</li> <li>- Bevat uitgebreid onderdeel over beperkingen in het functioneren door de symptomen op vijf levensterreinen.</li> </ul>	<a href="http://www.divacenter.eu">http://www.divacenter.eu</a>
<b>WRI</b>	<p><b>Wender-Reimherr Interview</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Engelstalig</li> <li>- Meet symptomen van ADHD bij volwassenen</li> <li>- Gebaseerd op de Utah-criteria, die verschillen van de criteria van de DSM-IV en de ICD-10</li> </ul>	<p>Geen Nederlandse versie beschikbaar, maar wel vertaald voor onderzoek.</p> <p>Wender, P.H. (1995). Attention deficit hyperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Press.</p>

De in de tabel opgenomen instrumenten ondersteunen de diagnosticus bij het beoordelen van de huidige symptomen en die in de kindertijd, alsmede van het disfunctioneren dat met de ADHD-symptomen samenhangt. Alleen voor de CAADID, de DIS-L en de WRI werden (beperkt) data gevonden over de psychometrische kwaliteit en/of diagnostische accuratesse (in achtereenvolgens Epstein & Kollins, 2006; Kooij e.a, 2008; Rösler e.a., 2008). Van de 21 geselecteerde artikelen bevatten 19 geen originele data over de psychometrische kwaliteit en/of diagnostische accuratesse van de diagnostische interviews en werden daarom geëxcludeerd voor deze uitgangsvraag. In bijlage 1 staat een overzicht van de geïnccludeerde en geëxcludeerde artikelen.

De werkgroep besloot de CAADID, de DIS-L en de WRI te onderzoeken omdat hierover psychometrische data beschikbaar zijn. De DIVA 2.0 werd tevens onderzocht omdat deze in het Nederlands beschikbaar is. De CAADID, de DIS-L en de DIVA 2.0 zijn gebaseerd op de DSM-IV-criteria; de WRI is gebaseerd op de zogenaamde Utah-criteria, die anders zijn dan de criteria in de DSM-IV of ICD-10. De DIS-L en de WRI zijn uitsluitend voor onderzoek vertaald in het Nederlands, maar niet breed beschikbaar voor de praktijk. De CAADID is niet vertaald in het Nederlands.

Daarnaast werden in de literatuur een aantal screeningsinstrumenten gevonden die internationaal gebruikt worden. Een overzicht hiervan is te vinden in bijlage 4. Deze bijlage bevat gegevens die uitsluitend afkomstig zijn uit de literatuur die we voor uitgangsvraag 1 gevonden hebben. Het betreft met name instrumenten die (de ernst van de) huidige ADHD-symptomen meten en waarmee vastgesteld kan worden of nader diagnostisch onderzoek naar ADHD geïndiceerd is. Sommige instrumenten meten tevens de kenmerken in de kindertijd, de aanvang van de symptomen en/of de beperkingen die met de symptomen samenhangen.

### 3.3.3 CAADID

Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) is een Engelstalig interview dat het diagnostisch proces van ADHD bij volwassenen vanaf 18 jaar ondersteunt (Epstein e.a., 2001). Het gestructureerde interview bestaat uit twee delen die apart afgenomen kunnen worden. Deel I bevat items met ja/nee-antwoordmogelijkheid over de ontwikkelingsgeschiedenis van de patiënt, risicofactoren en vragen over comorbiditeit.

Deel II bevat vragen over de aanwezigheid van ADHD-symptomen (volgens de DSM-IV) in de kindertijd en de huidige ADHD-symptomen. Tevens is er aandacht voor de aanvang en het voortduren van de symptomen en de beperkingen die met de ADHD-symptomen samenhangen. Er is een checklist om gedragsobservaties van de patiënt tijdens het interview te noteren. De CAADID bevat een verzamelformulier waarop de informatie van deel II samengevat kan worden, zodat de clinicus ervan verzekerd is dat wanneer hij/zij de diagnose ADHD stelt, ook aan alle voorwaarden voldaan is. In de technische handleiding staan de normatieve gegevens en psychometrische kwaliteiten. In bijlage 4 staan praktische gegevens over het gebruik van de CAADID in de klinische praktijk.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd één artikel gevonden met originele data over psychometrische eigenschappen van de CAADID (Epstein & Kollins, 2006). Het betreft een onderzoek naar de test-hertestbetrouwbaarheid en de concurrente validiteit van de CAADID bij 30 patiënten van een universiteitskliniek in de Verenigde Staten. Een samenvatting van het onderzoek van Epstein en Kollins (2006) staat in de bewijstabel in bijlage 5. In het onderzoek werd de diagnostische classificatie van ADHD vergeleken door bij deelnemers twee maal de CAADID af te nemen met een tussentijd van 23 dagen. De eerste keer werden deze deelnemers uitgebreid diagnostisch beoordeeld, inclusief afname van de complete CAADID, de tweede keer werd alleen deel II van de CAADID afgenomen. Bij 15 deelnemers werd bij aanvang van de studie de diagnose ADHD volgens alle benodigde DSM-IV-criteria gesteld. De test-hertestbetrouwbaarheid was goed (kappa 0,67 voor de diagnose op volwassen leeftijd en 0,69 voor de diagnose in de kindertijd). De concurrente validiteit leek voldoende. De concurrente validiteit geeft weer in hoeverre de resultaten van de CAADID correleren met gelijktijdig beschikbare gegevens, in dit geval de scores op de Conners Adult ADHD Rating Scale – Self report (CAARS-S) en de versie voor anderen (CAARS-O). Er werd een significante correlatie gevonden tussen de huidige ADHD-symptomen volgens de CAADID en de huidige ADHD-symptomen volgens zelfbeoordelingsrapportage van de CAARS ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), maar niet tussen de huidige symptomen volgens de CAADID en de rapportage door ouders of anderen van de CAARS ( $r=0,37$ ,  $p>0,05$ ). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor ADHD-symptomen in de kindertijd (respectievelijk  $r=0,57$ ,  $p<0,01$  en  $r=0,27$ ,  $p>0,05$ ).

#### Conclusie

3	Er zijn aanwijzingen dat de psychometrische eigenschappen van de CAADID voldoende zijn.  C Epstein & Kollins, 2006
---	--

## Overige overwegingen

De CAADID is niet in het Nederlands verkrijgbaar. Er is getracht de CAADID te vertalen in het Nederlands, maar in verband met de eisen die gesteld werden aan  
5 valideringsonderzoek en de kosten voor het gebruik van het instrument in de praktijk, is hiervan afgezien.

## Aanbeveling

De werkgroep beveelt het gebruik van de CAADID niet aan.

### 10 3.3.4 DIS-L

Het Diagnostic Interview Schedule (DIS) is begin jaren tachtig van de vorige eeuw ontwikkeld door het National Institute of Mental Health (NIMH) in de Verenigde Staten (Robins e.a., 1981). De DIS is een volledig gestructureerd interview voor de DSM-  
15 classificatie dat na training door leken kan worden afgenomen, met name in epidemiologisch onderzoek om de prevalentie van psychiatrische stoornissen vast te stellen bij grote groepen mensen. De DIS-IV is de laatste versie uit 1995 (Robins e.a., 1995) en sectie L is ontworpen om retrospectief de DSM-IV-criteria voor ADHD in de kindertijd bij volwassenen vast te stellen. De DIS-L bestaat uit 33 vragen over ADHD-  
20 symptomen, aanvang, duur en beperkingen. In bijlage 4 staan praktische gegevens over de DIS-L voor het gebruik in de klinische praktijk.

## Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd één artikel gevonden met originele data over psychometrische eigenschappen  
25 van de Nederlandse vertaling van de DIS-L (Kooij e.a., 2008). Deze Nederlandse versie is ontwikkeld voor dit onderzoek en is niet breed beschikbaar voor klinisch gebruik. Het betreft een onderzoek naar de betrouwbaarheid en de convergente en divergente validiteit van de DIS-L. Aan het onderzoek namen 120 volwassen ADHD-patiënten van twee ambulante klinieken in Nederland deel. Het onderzoek leverde aanwijzingen dat de  
30 betrouwbaarheid (interne consistentie, Cronbachs alfa) van de DIS-L goed was. De validiteit van de DIS-L bleek echter laag. De convergente validiteit, waar gekeken werd naar de mate van overeenkomst tussen de beoordeling door de patiënt en de ouders, betrof 0,314 voor aandachtstekort en 0,431 voor hyperactiviteit/impulsiviteit (hoe hoger de correlatie, des te hoger de validiteit). Voor de beoordeling van de divergente validiteit  
35 werden de scores voor aandachtstekort vergeleken met die voor hyperactiviteit/impulsiviteit binnen de schalen voor patiënten, en eveneens binnen de schalen voor ouders. Hoe lager de correlatie, des te hoger de validiteit. De correlatie bedroeg 0,634 voor de schaal voor de patiënten en 0,631 voor die van de ouders. Een samenvatting van het onderzoek van Kooij e.a. (2008) staat in de bewijstabel in bijlage  
40 5.

## Conclusie

3	Er zijn aanwijzingen dat de betrouwbaarheid van de Nederlandse versie van de DIS-L goed is, maar de convergente en de divergente validiteit lijken laag.
---	--

### Overige overwegingen

5 De DIS-L is vooral ontwikkeld voor gebruik in epidemiologisch onderzoek waarbij deze afgenomen wordt door getrainde leken. De DIS-L is minder geschikt voor de clinicus, omdat de lijst beperkt is tot symptomen in de kindertijd en onvoldoende de huidige symptomen uitvraagt.

### Aanbeveling

10

De werkgroep beveelt de DIS-L niet aan.

#### 3.3.5 *DIVA 2.0*

15 Het Diagnostisch Interview voor ADHD bij volwassenen (DIVA 2.0) is het eerste Nederlandse semigestructureerde interview voor ADHD bij volwassenen, dat veel gebruikt wordt in de klinische praktijk. De eerste versie van het Diagnostisch Interview Voor ADHD bij volwassenen (DIVA) verscheen in 2007<sup>2</sup> in Nederland. In 2010 kwam de DIVA 2.0<sup>3</sup>, een herziene versie voorzien van een uitgebreidere inleiding. Het interview is vertaald in het Catalaans, Engels, Duits, Zweeds, Deens, Fins, Frans, Hebreeuws, Italiaans, Japans, (Braziliaans) Portugees, Turks, Roemeens, Noors, en Spaans. Meer vertalingen zijn gaande. De Spaanse versie zal als eerste gevalideerd worden en de  
20 intentie is dat de validering in meerdere talen zal volgen. De DIVA 2.0 is ontwikkeld omdat er in het veld behoefte was aan een betrouwbaar en gratis instrument dat gemakkelijk te verkrijgen is. Ook internationaal bleek veel behoefte aan een dergelijk instrument, zodat de DIVA 2.0 in veel verschillende talen wordt uitgebracht ten behoeve van onderzoek en patiëntenzorg.

25

De DIVA 2.0 wordt door een professional die bevoegd is om psychische stoornissen vast te stellen, afgenomen bij een patiënt, zo mogelijk in aanwezigheid van de partner en/of familieleden, om zo retrospectief een goed beeld te krijgen van de symptomen gedurende de levensloop van de patiënt. Voor het stellen van de DSM-IV-diagnose ADHD  
30 bij volwassenen gaat het erom de aanwezigheid van de ADHD-symptomen zowel in de kindertijd als in de volwassenheid vast te stellen. Deze worden in de DIVA 2.0 systematisch uitgevraagd. Voor de differentiaaldiagnostiek en het vaststellen van eventuele comorbiditeit zijn andere instrumenten nodig.

35 De DIVA 2.0 bestaat uit drie delen.

1. Het onderzoeken van de criteria voor aandachtstekort in volwassenheid en kindertijd (9 items).
2. Het onderzoeken van de criteria voor hyperactiviteit/impulsiviteit in volwassenheid en kindertijd (9 items).
- 40 3. Het onderzoeken van de mate van disfunctioneren door de symptomen.

---

<sup>2</sup>

<http://www.psyq.nl/files/Files/PsyQ/Diagnose%20instrumenten/ADHD%20bij%20volwassenen/DiagnostischInterviewVoorADHDbijvolwassenen2007.pdf>

<sup>3</sup> <http://www.DIVACenter.eu/DIVA.aspx>



Het disfunctioneren in het dagelijks leven wordt op vijf terreinen onderzocht: werk en opleiding, relatie en gezinsleven, sociale contacten, vrije tijd/hobby's en zelfvertrouwen/zelfbeeld.

- 5 Voor de uiteindelijke diagnose geeft de clinicus aan:
- aan hoeveel criteria voldaan wordt bij de symptoomdomeinen aandachtstekort en hyperactiviteit/impulsiviteit in de kindertijd en in de volwassenheid;
  - of er aanwijzingen zijn voor een levenslang beloop van symptomen en beperkingen;
  - of de beperkingen zich uiten op minstens twee terreinen en niet beter verklaard
- 10 kunnen worden door een andere psychische stoornis.

Het voldoen aan de criteria in beide levensfasen wordt met ja of nee beantwoord. Door de formulering en het gebruik van leeftijdgerelateerde voorbeelden per criterium worden deze gemakkelijker herkend. Bij de beide symptoomdomeinen, aandachtstekort en

15 hyperactiviteit/impulsiviteit, dient het totaal aantal aanwezige items op één of beide domeinen zes of hoger te zijn voor een diagnose ADHD in beide levensfasen, waarbij wordt opgemerkt dat vanaf een afkappunt van vier huidige symptomen de diagnose ADHD kan worden overwogen. In de DSM-5 is het afkappunt voor de huidige symptomen bij adolescenten en volwassenen op 5 gesteld; de volgende editie van de DIVA (DIVA-5)

20 zal de DSM-5 volgen. Uiteindelijk wordt geconcludeerd of de diagnose ADHD kan worden gesteld en welke van de drie subtypen (met DSM-IV-code) in dat geval van toepassing is. In bijlage 4 staan praktische gegevens over de DIVA 2.0 voor gebruik in de klinische praktijk. De structuur van de DIVA 2.0 en van de CAADID, die in de eerste paragraaf besproken werd, is overigens vergelijkbaar.

25

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

Uit de zoekactie in de internationale wetenschappelijke literatuur en via de handmatige zoekactie kwam geen artikel naar voren waarin de psychometrische eigenschappen of

30 diagnostische accuratesse van de DIVA 2.0 voor volwassenen met ADHD onderzocht is.

### **Conclusie**

Er is geen relevante literatuur gevonden voor de wetenschappelijke onderbouwing van de betrouwbaarheid, validiteit of diagnostische accuratesse van de DIVA 2.0. Daarom kunnen er geen wetenschappelijke conclusies getrokken worden over de DIVA 2.0.
--

### **Overige overwegingen**

Tot op heden is er geen gevalideerd Nederlands diagnostisch instrument beschikbaar voor de diagnostiek van ADHD bij volwassenen. De DIVA 2.0 is gebaseerd op de DSM-IV-criteria voor ADHD en wordt veel gebruikt in de klinische praktijk. De structuur van de

40 DIVA 2.0 biedt voldoende houvast om de symptomen systematisch uit te vragen en tegelijkertijd wordt er een beroep gedaan op het klinisch oordeel. Het is uiteindelijk de diagnosticus die alle informatie weegt en besluit welke diagnoses bij een patiënt vastgesteld dienen te worden.

45

## Aanbevelingen

Aanbevolen wordt om de DIVA 2.0 bij de diagnostiek van ADHD bij volwassenen te gebruiken. Om ook een goede differentiaaldiagnostische afweging te kunnen maken en om de veelvoorkomende comorbiditeit vast te stellen dient aanvullend onderzoek te worden gedaan. Hiervoor kunnen bestaande (gestructureerde) diagnostische instrumenten worden gebruikt (SCID, SCAN, CIDI, MINI).

Aanbevolen wordt om gedegen onderzoek te doen naar de psychometrische kenmerken en de diagnostische accuratesse van de DIVA 2.0.

### 3.3.6 WRI

5 De eerste versie van het Wender-Reimherr Interview (WRI) verscheen in 1995 (Wender, 1995). De WRI is een gestandaardiseerd interview en de originele versie is Duitstalig. De versie die in het Engels vertaald is, staat bekend als de Wender-Reimherr Adult Attention Deficits Disorder Scale (WRAADDs). Er is een Nederlandse vertaling van de WRI gemaakt voor onderzoeksdoeleinden, maar hierover zijn nog geen gegevens beschikbaar en deze  
10 versie is niet voor iedereen beschikbaar.

De WRI bestaat uit 28 items, die verdeeld zijn over zeven dimensies:

1. Aandachtstekort (5 items)
2. Hyperactiviteit (3 items)
- 15 3. Ongeorganiseerdheid (5 items)
4. Impulsiviteit (5 items)
5. Affectieve labiliteit (4 items)
6. Stressgevoeligheid/overreactiviteit (3 items)
7. Temperament (3 items)

20 De items van de WRI worden met een Likert-schaal gescoord. Elk item kan gescoord worden met 0, 1 of 2 (respectievelijk nooit, soms, vaak). De minimum totaalscore is 0, de maximum totaalscore is 56. Behalve de somscore van elk van de zeven dimensies kan daarnaast ook een globaal klinisch oordeel gegeven worden per dimensie op een Likert-schaal van 0 tot 4. De WRI is niet gebaseerd op de DSM-IV-criteria, maar op de Utah-criteria, die specifiek zijn toegesneden op volwassenen in plaats van op kinderen. Om te voldoen aan een diagnose ADHD is de aanwezigheid van aandachtstekort én hyperactiviteit nodig en aanvullend nog minimaal twee van de overige vijf dimensies. De aanwezigheid van symptomen horend bij de dimensie impulsiviteit is geen voorwaarde  
25 voor het stellen van de diagnose ADHD volgens de WRI. Ook kan het subtype ADHD met alleen aandachtstekort niet worden vastgesteld met de WRI. In bijlage 4 staan praktische gegevens over de WRI voor het gebruik in de klinische praktijk.

### Wetenschappelijke onderbouwing

35 Er werd één artikel via handmatig zoeken gevonden met originele data over de psychometrische eigenschappen van de originele Duitse WRI (Rösler e.a., 2008). Het betrof een cross-sectioneel onderzoek met 168 volwassenen die zich meldden bij een ambulante unit voor ADHD in Duitsland. Een samenvatting van het onderzoek van Rösler e.a. (2008) staat in de bewijstabel in bijlage 5. In het onderzoek werden de  
40 diagnostische classificaties van ADHD vergeleken, door participanten achtereenvolgens

met de DSM-IV-, ICD-10- en Utah-criteria te beoordelen, deze laatste met behulp van de WRI. Van de 168 volwassenen kregen er 126 minimaal één keer een diagnose ADHD. Minder patiënten kregen een diagnose op basis van de Utah-criteria dan op basis van de DSM-IV-criteria.

5

Aanvullend werden de psychometrische kenmerken van de WRI onderzocht. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid was hoog (Cohens kappacoëfficiënt 1,0). De intraclasscorrelatiecoëfficiënt (ICC) voor de totaalscore op de WRI was eveneens hoog (ICC 0,98, 95%-BI 0,94-0,99). De convergente validiteit werd onderzocht door de WRI te vergelijken met de ADHD-Self Report, waarbij Spearmans coëfficiënt 0,65 was. De interne consistentie van de WRI was hoog (Cronbachs alfa 0,82). Uit een componentenanalyse kwamen twee factoren naar voren waarmee 63% van de variantie verklaard werd. Factor 1 bevatte impulsiviteit, affectieve labiliteit, hyperactiviteit en temperament. Factor 2 bevatte aandachtstekort, ongeorganiseerdheid en overreactiviteit/stressgevoeligheid. Het artikel bevatte geen informatie over de inhoudsvaliditeit, de constructvaliditeit, bodem- en plafondscores.

10

15

### Conclusie

3	Er zijn aanwijzingen dat de psychometrische eigenschappen van de Duitse WRI goed zijn.  C Rösler e.a., 2008
---	---

20

### Overige overwegingen

De WRI is gebaseerd op de Utah-criteria voor ADHD. Deze zijn in Nederland nauwelijks bekend en worden niet (veel) gebruikt. Er is geen Nederlandse vertaling van het instrument bruikbaar voor de praktijk. Wel is er een Nederlandstalige onderzoeksversie. Er zijn echter nog geen data bekend van dit onderzoek.

25

### Aanbeveling

De werkgroep beveelt de WRI voorlopig niet aan.

30

## 3.4 Afkappunt voor de criteria van ADHD in de volwassenheid

### Wetenschappelijke onderbouwing

De werkgroep selecteerde op basis van de literatuursearch één artikel over het afkappunt van het aantal huidige ADHD-symptomen voor de diagnose bij volwassenen. Dit artikel van Adler e.a. (2006) werd na bestudering van de volledige tekst geëxcludeerd omdat het geen onderzoek naar het afkappunt betrof. Via handmatig zoeken en doordat de werkgroep literatuur aandroeg, werden alsnog zes geschikte artikelen gevonden. Het betroffen twee cohortonderzoeken (Barkley e.a., 2002; Biederman e.a., 2000) en vier cross-sectionele onderzoeken (Heiligenstein e.a., 1998; Kooij e.a., 2005; Millstein e.a.,

35

40

1997; Murphy & Barkley, 1996). In bijlage 2 staat een overzicht van de geïncludeerde en geëxcludeerde artikelen voor de uitgangsvraag over het afkappunt van de huidige criteria voor de diagnose ADHD in de volwassenheid. In bijlage 6 staat de bewijstabel met een samenvatting van de genoemde artikelen.

5

De grenswaarde van zes van de negen DSM-IV-symptomen van aandachtstekort en/of van hyperactiviteit/impulsiviteit is gebaseerd op normen bij kinderen. Deze normen zijn mogelijk te streng als ze toegepast worden bij adolescenten en volwassenen. In een aantal onderzoeken werd het beloop van ADHD-symptomen met het stijgen van de leeftijd onderzocht. Het cohortonderzoek van Biederman e.a. (2000), waarin 128 jongens van maximaal 16 jaar met een diagnose ADHD vier jaar lang gevolgd werden, liet zien dat het aantal symptomen van ADHD afnam in de tijd, maar dat bij 90% van de jongens het functioneren niet verbeterde in de tijd. Dit vonden ook Millstein e.a. (1997): in een cross-sectioneel onderzoek met 149 volwassenen van 19 tot 60 jaar met ADHD, die verwezen waren naar een kliniek, bleek dat het aantal ADHD-symptomen tussen de kindertijd en de huidige situatie met 11% was afgenomen. Zij vonden geen aanwijzingen voor afname van symptomen tussen beginnende en latere volwassenheid, maar in een onderzoek van Murphy en Barkley (1996) werd zo'n afname wel gevonden (hoe ouder, des te minder ADHD-symptomen).

20

In verschillende onderzoeken werd onderzocht welke grenswaarde voor de huidige ADHD-symptomen mogelijk passender zou zijn bij volwassenen, in plaats van de grenswaarde voor kinderen in de DSM-III of -IV te hanteren. Deze onderzoekers gingen ervan uit dat ADHD kan worden beschouwd als een dimensie van gedragseigenschappen die wordt gedeeld met de normale populatie. Deze gedragseigenschappen veranderen naarmate mensen ouder worden. Daarom zou ook de grenswaarde voor wat wel of niet tot ADHD gerekend moet worden, mee moeten veranderen. Dit wordt in de literatuur ook wel een 'age-referenced' of 'developmentally referenced criterion' (DRC) genoemd, ofwel een ontwikkelingsgerelateerde grenswaarde. De keuze van de drempelwaarde wordt bepaald door de verdeling van waarden in controlegroep van vergelijkbare leeftijdsgenoten zonder ADHD.

30

In de gevonden artikelen over dit onderwerp werd het gemiddelde plus anderhalf tot twee standaarddeviaties gehanteerd (respectievelijk Heiligenstein e.a., 1998 en Barkley e.a., 2002). Het cross-sectionele onderzoek van Heiligenstein e.a. (1998) werd uitgevoerd bij 468 studenten van 17 tot 46 jaar. Die kregen een aan de leeftijd aangepaste ADHD-screeningslijst met de 18 DSM-IV-symptomen voorgelegd. De auteurs bepaalden de DRC gebaseerd op het 93<sup>e</sup> percentiel (gemiddelde plus anderhalve standaarddeviatie). Een drempelwaarde van vier van de negen ADHD-symptomen bleek voldoende om een student met ADHD-kenmerken te onderscheiden van zijn leeftijdsgenoten. Het percentage studenten dat vervolgens in aanmerking kwam voor een diagnose ADHD steeg van 4% (volgens DSM-IV-grenswaarde) naar 11% (volgens DRC-grenswaarde).

40

Andere onderzoekers gaan ervan uit dat voor een klinische en maatschappelijk zinvolle grenswaarde de beperkingen die samenhangen met de ADHD-symptomen, meegewogen moeten worden. Murphy en Barkley (1996) voerden een cross-sectioneel onderzoek uit in een steekproef van 720 mensen van 17 tot 84 jaar die hun rijbewijs kwamen vernieuwen. Hun onderzoek liet zien dat leeftijd samenhang met het aantal huidige ADHD-symptomen: hoe hoger de leeftijd, des te lager het aantal symptomen ( $F=18,16$ ,  $df=2/645$ ,  $p<0,001$ ). Het hebben van beperkingen hing samen met de ADHD-

50

symptomen: hoe meer ADHD-symptomen, des te lager waren de genoten opleiding en de sociaal-economische status (correlaties -0,15 tot -0,21,  $p < 0,001$ ).

5 Barkley e.a. (2002) voerden een prospectief cohortonderzoek uit ( $n=239$ ) onder hyperactieve kinderen van 4-12 jaar die 13 jaar werden gevolgd en werden vergeleken met een gematchte controlegroep uit de bevolking. De vorige versie van de DSM, de DSM-III-R, legde de grenswaarde voor ADHD bij acht van de veertien huidige symptomen in de volwassenheid. De ontwikkelingsgerelateerde grenswaarde voor het aantal huidige ADHD-symptomen werd vastgesteld op vijf symptomen van de veertien aan de hand van rapportage door de ouders. Deze grenswaarde werd berekend door uit te gaan van het gemiddelde aantal symptomen in de controlegroep plus twee standaarddeviaties (gemiddelde + 2 SD). Daardoor viel 95,4% in het normale bereik, en dus onder de grenswaarde, terwijl 4,6% in aanmerking kwam voor een diagnose ADHD. Meer hyperactieve volwassenen kwamen in aanmerking voor een diagnose ADHD wanneer DRC-criteria gehanteerd werden dan wanneer DSM-III-R-criteria gehanteerd werden (respectievelijk 66% en 46% op basis van rapportage door de ouders). Vervolgens keken de auteurs naar de mate van beperkingen. Zij lieten zien dat jongvolwassen patiënten die vijf, zes of zeven huidige symptomen hadden (van de veertien DSM-III-R criteria) (dus vanaf de leeftijdsgelateerde (DRC-)grenswaarde, maar onder de DSM-III-R-grenswaarde) significant meer beperkingen hadden dan de controlegroep. Zij hadden significant minder jaren opleiding, lagere rapportcijfers, meer arrestaties, meer ADHD-symptomen op het werk en minder goede prestaties op het werk. Dit was gemeten via rapportages van anderen (school, werkgever, justitie) en niet van de patiënt zelf. Er werden geen significante verschillen gevonden voor het aantal vrienden en het aantal keren ontslagen worden, beide gemeten met zelfbeoordeling. De auteurs concludeerden dat verschillen in herstelpercentages de gebruikte definities reflecteren in plaats van het beloop van de stoornis in de tijd.

Het cross-sectionele onderzoek van Kooij e.a. (2005) werd uitgevoerd in de Nederlandse bevolking. Het betrof 1813 patiënten uit de huisartsenpraktijk tussen de 18 en 75 jaar. De grenswaarde voor het aantal DSM-IV-symptomen werd bepaald op basis van zelfrapportage van het aantal huidige symptomen van ADHD in relatie tot de mate van beperkingen. Het onderzoek liet zien dat mensen met vier of meer symptomen van aandachtstekort en/of hyperactiviteit/impulsiviteit significant meer psychosociale beperkingen hadden dan mensen met minder symptomen. De prevalentie van ADHD, gebaseerd op zowel huidige symptomen als symptomen in de kindertijd, steeg van 1,0% (95%-BI 0,6-1,6) naar 2,5% (95%-BI 1,9-3,4) bij een grenswaarde van respectievelijk zes en vier symptomen. Dit onderzoek laat zien dat het hebben van minder ADHD-symptomen in de volwassenheid niet automatisch samengaat met beter functioneren.

40 Het aantal ADHD-symptomen neemt af met het stijgen van de leeftijd en hierbij werden geen sekseverschillen gevonden (Kooij e.a., 2005; Millstein e.a., 1997; Murphy & Barkley, 1996). De zes genoemde onderzoeken suggereren dat een lagere grenswaarde, afhankelijk van de leeftijd, beter past bij volwassenen dan de grenswaarde van zes van de negen symptomen, die voor kinderen vereist is. De DSM-IV-criteria lijken daarom te restrictief wanneer ze toegepast worden op adolescenten en volwassenen, met onderdiagnostiek bij deze leeftijdsgroepen tot gevolg.

De uitkomsten van de zes beoordeelde onderzoeken wijzen in eenzelfde richting. De onderzoeken kennen alle echter methodologische beperkingen waardoor de kracht van

het bewijs voor het verlagen van het afkappunt voor ADHD-symptomen bij volwassenen laag is.

### Conclusies

5

3	Er zijn aanwijzingen dat het aantal ADHD-symptomen vanaf de kindertijd afneemt met het stijgen van de leeftijd.  B Biederman e.a., 2000. C Millstein e.a., 1997; Murphy & Barkley, 1996
---	--

3	Er zijn aanwijzingen dat volwassenen met ADHD-symptomen vanaf een grenswaarde die gebaseerd is op leeftijdsgerelateerde normen, kampen met beperkingen in het functioneren.  B Barkley e.a., 2002. C Kooij e.a., 2005; Murphy & Barkley, 1996
---	--

3	Er zijn aanwijzingen dat het leeftijdsgerelateerde afkappunt voor volwassenen lager is dan de DSM-IV-grenswaarde van zes van de negen huidige symptomen van aandachtstekort en/of hyperactiviteit/impulsiviteit bij kinderen. Er zijn aanwijzingen dat het afkappunt voor ADHD-symptomen in de volwassenheid bij vier van de negen huidige DSM-IV symptomen moet liggen.  C Heiligenstein e.a., 1998; Kooij e.a., 2005
---	--

### Overige overwegingen

10

Het afkappunt is klinisch zeer relevant. Handhaven van het huidige afkappunt voor kinderen leidt bij adolescenten en volwassenen tot onderdiagnostiek. Het verlagen van het afkappunt bevordert passende diagnostiek en behandeling bij deze leeftijdsgroep.

15

De DSM-5 die inmiddels is gepubliceerd, komt aan een aantal van de beperkingen van de DSM-IV tegemoet; het afkappunt voor het aantal huidige symptomen bij adolescenten ouder dan 17 jaar en volwassenen is verlaagd van zes naar vijf criteria en een aantal klachten moet aanwezig zijn voor het twaalfde in plaats van voor het zevende jaar. Het afkappunt van zes van negen symptomen in de kindertijd blijft gehandhaafd.

20

### Aanbevelingen

Clinici dienen zich ervan bewust te zijn dat de grenswaarde voor ADHD van minimaal zes van de negen symptomen van aandachtstekort en/of hyperactiviteit/impulsiviteit in de DSM-IV gebaseerd is op normen bij kinderen, en dat ze voor volwassenen te strikt kunnen zijn.

Aanbevolen wordt om bij zes van de negen symptomen in de kindertijd én vijf van de negen in de volwassenheid de diagnose ADHD te overwegen.

# Hoofdstuk 4 Medicamenteuze behandeling

## 4.1 Inleiding

### 4.1.1 *Uitgangsvragen medicamenteuze behandeling*

In dit hoofdstuk komen drie uitgangsvragen aan de orde, te weten:

- 5 1. Leidt medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD met (langwerkend) methylfenidaat, amfetamine (dexamfetamine en/of l-amfetamine, lisdexamfetamine), modafinil (modiodal), atomoxetine of bupropion tot afname van ADHD-symptomen en tot een algehele klinische verbetering?
- 10 2. Welke strategieën in de medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen verhogen de therapietrouw?
3. Wat is het risico op misbruik of verslaving bij het gebruik van methylfenidaat en dexamfetamine in de behandeling van volwassenen met ADHD?

15 Vraag 1 wordt per middel beantwoord. Vraag 2 en 3 worden beantwoord in paragraaf 3.3 *Algemene overwegingen medicamenteuze behandeling*. De zoekopdracht op basis van vraag 3 leverde te weinig materiaal op om een op wetenschappelijk bewijs gebaseerd antwoord mogelijk te maken. Om deze reden werd ervoor gekozen alleen vraag 1 en 2 volgens het reviewprotocol te beantwoorden en een antwoord op de vraag 3 te formuleren op basis van in de grijze literatuur<sup>4</sup> beschikbare gegevens en adviezen, in  
20 combinatie met klinische ervaring. In de aanbevelingen zal worden aangegeven of deze evidence-based (EB) of practice-based (PB) zijn.

### 4.1.2 *Werkwijze*

Het reviewprotocol en de zoekstrategie zijn beschreven in de bijlagen.

25 Het protocol beschrijft de patiëntenpopulatie, de interventies, de vergelijkingen en de gebruikte parameters voor de beoordeling van de medicamenteuze interventies bij volwassenen met ADHD.

Het is belangrijk te vermelden dat van de in dit hoofdstuk besproken medicijnen in Nederland tot nu toe alleen atomoxetine geregistreerd is voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. In de Verenigde Staten, Duitsland, Canada, Australië en veel andere  
30 landen zijn stimulantia wel geregistreerd voor volwassenen met ADHD. Methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine zijn in Nederland geregistreerd voor kinderen en adolescenten met ADHD, en voor degenen die met deze medicatie na het 18<sup>e</sup> jaar doorbehandeld worden. Bupropion is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van depressie en als ondersteuning bij het stoppen met roken. Modafinil is in Nederland  
35 geregistreerd voor volwassenen met narcolepsie.

Stimulantia, bupropion en modafinil worden aan volwassenen dus 'off-label' voorgeschreven in Nederland. Dit is geoorloofd volgens de Geneesmiddelenwet (van 8 februari 2007), artikel 68, lid 1 als het in het belang is van de patiënt, als deze hierover wordt voorgelicht door de arts, en als dit bij voorkeur wordt onderschreven door  
40 behandelprotocollen/richtlijnen van de beroepsgroep. De voorliggende richtlijn wil hierin voorzien.

---

<sup>4</sup> Met grijze literatuur wordt in dit geval bedoeld: publicaties die buiten de selectiecriteria van het reviewprotocol vallen. Hier kunnen ook publicaties onder vallen die niet via de erkende uitgeverij en boekhandel worden verspreid, zoals scripties, rapporten en dissertaties.

Bij de selectie van de te onderzoeken medicamenteuze interventies heeft de werkgroep ervoor gekozen het medicijn desipramine (en aanverwante tricyclische antidepressiva zoals imipramine) niet mee te nemen, evenmin als clonidine. In het verleden werd aangetoond dat desipramine effectief kan zijn bij de behandeling van ADHD. Meer nog dan het hinderlijke bijwerkingenprofiel, is het gegeven dat deze medicatie vooral inwerkt op de hyperactiviteit en impulsiviteit en daarmee niet de volledige ADHD-symptomen bestrijkt, van belang geweest bij deze keuze. Hoewel de effectiviteit van clonidine wel onderzocht is bij kinderen, wordt het ook niet in deze richtlijn opgenomen, wegens het ontbreken van voldoende onderzoeksmateriaal en de forse bijwerkingen.

## 4.2 Medicamenteuze behandeling

### 4.2.1 Psychostimulantia voor volwassenen met ADHD

De psychostimulantia die in deze beoordeling aan bod komen, zijn methylfenidaat, dexmethylfenidaat, amfetamine (in de vorm van: dexamfetamine (d-amfetamine), l-amfetamine, lisdexamfetamine en gemengde amfetaminezouten (mixed amphetamine salts; MAS)) en modafinil.

De psychostimulantia grijpen met name aan op de dopaminerge neurotransmissie. Bij ADHD wordt verondersteld dat een tekort aan dopamine in de frontale cortex en in het striatum samenhangt met een verminderd concentratievermogen en falende impulsbeheersing (Volkow e.a., 2004). De toename van de hoeveelheid dopamine (en in mindere mate van noradrenaline) door behandeling met stimulantia, doet deze klachten afnemen (Solanto e.a., 2001). Na afgifte van dopamine in de synaps neemt de dopaminetransporter de neurotransmitter weer op in de presynaptische cel. De dichtheid van de dopaminetransporter is verhoogd bij patiënten met ADHD in vergelijking met een controlegroep, zodat het aannemelijk lijkt dat bij ADHD-patiënten de dopamine te snel wordt heropgenomen in de cel, voordat voldoende neurotransmissie heeft plaatsgevonden (Krause e.a., 2003).

#### 4.2.1.1 Methylfenidaat

Methylfenidaat is een indirect werkend sympathicomimeticum, dat in de hersenen de dopaminerge en noradrenerge neurotransmissie versterkt. Uit neuro-imagingonderzoek blijkt dat methylfenidaat de dopaminetransporter blokkeert, waardoor de heropname wordt geremd en de hoeveelheid beschikbare dopamine voor neurotransmissie toeneemt (Dresel e.a., 2000; Volkow e.a., 2002).

In de in het navolgende besproken onderzoeken werd gebruikgemaakt van verschillende preparaten (zowel kortwerkend methylfenidaat, als preparaten met verlengde afgifte), in één onderzoek werd dexmethylfenidaat (zuiver rechtsdraaiend methylfenidaat) gebruikt. (Spencer e.a., 2007).

## Wetenschappelijke onderbouwing

### Beoordeelde onderzoeken

In deze meta-analyse van onderzoeken bij volwassenen (met en zonder comorbiditeit) met ADHD werden 20 RCT's opgenomen, waarin de werkzaamheid van methylfenidaat



vergeleken werd met die van placebo (Adler e.a., 2009a; Biederman e.a., 2006; 2010; Bouffard e.a., 2003; Carpentier e.a., 2005; Ginsberg & Lindefors, 2012; Jain e.a., 2007; Kooij e.a., 2004; Konstenius e.a., 2010; Levin e.a., 2001; 2006; 2007; Medori e.a., 2008; Reimherr e.a., 2007; Retz e.a., 2012; Rösler e.a., 2009; Schubiner e.a., 2002; Spencer e.a., 1995; 2005; 2007). Bij 9 van deze 20 RCT's betrof het ADHD-patiënten met (diverse) psychiatrische comorbiditeit (Carpentier e.a., 2005; Ginsberg & Lindefors, 2012; Konstenius e.a., 2010; Levin e.a., 2006; 2007; Retz e.a., 2012; Schubiner e.a., 2002; Spencer e.a., 2005; 1995;). In 9 van deze 10 onderzoeken werd de werkzaamheid van methylfenidaat beoordeeld ten opzichte van placebo (Biederman e.a., 2010; Carpentier e.a., 2005; Ginsberg & Lindefors, 2012; Konstenius e.a., 2010; Levin e.a., 2007; Retz e.a., 2012; 1995; Schubiner e.a., 2002; Spencer e.a., 2005). In het laatste onderzoek (Levin e.a., 2006) werden methylfenidaat, bupropion en placebo met elkaar vergeleken.

15 *Klinisch bewijs voor effectiviteit van methylfenidaat in vergelijking met placebo*  
De samenvatting van de wetenschappelijke evidentie is te vinden in tabel 1.

Twee RCT's (Kooij e.a., 2004; Medori e.a., 2008) evalueerden de algehele ernst van ADHD op de uitkomstmaat, gebruikmakend van de Clinical Global Impression Scale for ADHD Severity (CGI-S). Een meta-analyse van deze twee onderzoeken liet zien dat methylfenidaat superieur is ten opzichte van placebo in het verminderen van de algehele ernst van ADHD op de uitkomstmaat ( $Z=7,57$ ,  $p<0,0001$ ). Ook Ginsberg en Lindefors (2012) zagen een soortgelijk effect ( $Z=4,56$ ,  $p<0,00001$ ) in een kleine groep mannelijke gevangenen met ADHD en comorbide persoonlijkheidsproblematiek.

25 In vijf onderzoeken werd het effect van de interventie op de kernsymptomen van ADHD, gemeten met door de onderzoekers ingevulde schalen (Adler e.a., 2009b; Biederman e.a., 2010; Jain e.a., 2007; Medori e.a., 2008; Reimherr e.a., 2007; Spencer e.a., 2007). Deze schalen waren ook bij vier onderzoeken met ADHD-patiënten met psychiatrische comorbiditeit ingevuld (Carpentier e.a., 2005; Ginsberg & Lindefors, 2012; Konstenius e.a., 2010; Spencer e.a., 2005). Drie onderzoeken evalueerden het effect met de CAARS (beoordelaarsversie) (Ginsberg & Lindefors, 2012; Jain e.a., 2007; Medori e.a., 2008), drie gebruikten de AISRS (Adler e.a., 2009a; Biederman e.a., 2010; Spencer e.a., 2005) en drie gebruikten de ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) (Carpentier e.a., 2005; Reimherr e.a., 2005; Spencer e.a., 2007). De meta-analyse van deze onderzoeken toonde aan dat methylfenidaat effectiever was dan placebo in het verminderen van ADHD-symptomen ( $Z=2,67$ ,  $p=0,008$ ). De statistische heterogeniteit van de onderzoeken was evenwel erg groot ( $I^2=96\%$ ); hiermee moet men rekening houden bij het interpreteren van de resultaten. De heterogeniteit is deels te verklaren doordat de diverse beoordelingsschalen die bij deze meta-analyse werden samengevoegd en door de inconsistentie van de resultaten van de verschillende onderzoeken.

Ook bij volwassenen met ADHD en psychiatrische comorbiditeit leverde de meta-analyse een positief behandel-effect op voor methylfenidaat in vergelijking met placebo ( $Z=2,28$ ,  $p=0,02$ ). Opnieuw was de statistische heterogeniteit erg groot ( $I^2=88\%$ ). Gezien deze uitgesproken heterogeniteit (ook wat betreft de aard en de ernst van de comorbiditeit) was voor volwassen patiënten met ADHD en comorbiditeit geen definitieve conclusie te trekken over de effectiviteit van methylfenidaat, behalve dat de effectiviteit van methylfenidaat duidelijk lager is bij ADHD-patiënten met verslaving als comorbiditeit dan bij ADHD-patiënten zonder verslaving.

In zes RCT's werd gebruikgemaakt van zelfrapportage-instrumenten (Bouffard e.a., 2003; Ginsberg & Lindefors, 2012; Jain e.a., 2007; Kooij e.a., 2004; Konstenius e.a., 2010; Medori e.a., 2008). Drie onderzoeken gebruikten de zelfrapportageversie van de  
5 Connors' Adult ADHD Rating Scale (CAARS: S) (Bouffard e.a., 2003; Jain e.a., 2007; Medori e.a., 2008), terwijl Ginsberg en Lindefors (2012) en Kooij e.a. (2004) de zelfrapportageversie van de ADHD-Rating Scale (ADHD-R) gebruikten. Ook hier bleek methylfenidaat superieur ten opzichte van placebo in het verminderen van de kernsymptomen van ADHD in zijn algemeenheid ( $Z=2,59$ ,  $p=0,010$ ). De heterogeniteit  
10 was echter hoog ( $I^2=78\%$ ), wat de GRADE-waardering van dit resultaat beïnvloedt.

Vijf onderzoeken (Biederman e.a., 2006; Jain e.a., 2007; Reimherr e.a., 2007; Rösler e.a., 2009; Spencer e.a., 2007) en daarnaast drie onderzoeken met ADHD-patiënten met comorbiditeit (Levin e.a., 2007; Schubiner e.a., 2002; Spencer e.a., 1995) gebruikten de  
15 algemene verbetering als behandeluitkomst, gemeten met de CGI-Improvement of AISRS. Het effect van methylfenidaat op algemene klinische verbetering bleek groot ten opzichte van placebo ( $Z=4,52$ ,  $p<0,0001$ ). De heterogeniteit was over het algemeen matig ( $I^2=59\%$ ). De inconsistentie in de resultaten voor deze uitkomst was mogelijk een gevolg van de sterke placeborespons die in verschillende onderzoeken gevonden werd  
20 (Levin e.a., 2007; Rösler e.a., 2009; Spencer e.a., 2007).

Drie RCT's (Adler e.a., 2009a; Biederman e.a., 2006; Kooij e.a., 2004) evalueerden de globale symptoomverbetering met gebruik van de Clinical Global Impression Scale Improvement (CGI-I). In deze meta-analyse was methylfenidaat superieur ten opzichte  
25 van placebo ( $Z=12,75$ ,  $p<0,0001$ ), er was echter een substantiële heterogeniteit ( $I^2=99\%$ ), die verklaard kon worden door de inconsistentie in de resultaten.

Ten slotte beoordeelden verschillende onderzoekers de globale behandelrespons bij volwassenen met ADHD en comorbiditeit (Biederman e.a., 2010; Levin e.a., 2006; 2007; Retz e.a., 2012; Spencer e.a., 2005). Een gepoolde meta-analyse bracht geen significant behandel­effect aan het licht ten gunste van methylfenidaat of placebo ( $Z=1,07$ ,  $p=0,28$ ), met hoge heterogeniteit ( $I^2=83\%$ ). Deze grote heterogeniteit was opnieuw te verklaren door de inconsistente resultaten van de vijf onderzoeken. Twee onderzoeken bij  
30 verslaafde patiënten (Levin e.a., 2006; 2007) vonden geen verschil tussen methylfenidaat of placebo. Daarentegen vonden Biederman e.a. (2010) ( $Z=3,67$ ,  $p=0,0002$ ) en Spencer e.a. (2005) ( $Z=3,70$ ,  $p=0,0002$ ) wel een significant effect van methylfenidaat ten opzichte van placebo.  
35

#### *Open onderzoek met methylfenidaat*

40 De deelnemers aan de RCT met dexmethylfenidaat (Spencer e.a., 2007) kregen de mogelijkheid daarna deel te nemen aan een open vervolgonderzoek gedurende 6 maanden (Adler e.a., 2009a). Dit onderzoek toonde de veiligheid en blijvende effectiviteit van de medicatie aan met bescheiden bijwerkingen. De gegevens hierover zijn te vinden in tabel 3 en 4. Ook Ginsberg en Lindefors (2012) gaven de RCT naar OROS-methylfenidaat een vervolg met een open-labelonderzoek.  
45

#### *Veiligheid en bijwerkingen van methylfenidaat*

Een overzicht van de bijwerkingen die tijdens de RCT's gerapporteerd werden, is te vinden in tabel 5, evenals de relatieve risico's per bijwerking en de gradering van het  
50 bewijs. De volgende bijwerkingen werden het vaakst gerapporteerd: hoofdpijn,

prikkelbaarheid, verminderde eetlust, droge mond, angst, misselijkheid, palpities of tachycardie en slaapproblemen, inclusief slapeloosheid. In tabel 3 staan deze uitgebreider beschreven, met daarbij de relatieve risico's per bijwerking, de gradering van het bewijs, en de onderzoeken waarin dit onderzocht werd.

5

Bij de meta-analyse van deze RCT's werd geen verschil gevonden in uitvalspercentage tussen de actief behandelde groepen en de placebogroepen. Het relatieve risico op uitval tijdens het onderzoek was beperkt (1,15, 95%-BI 0,90-1,47). Voor afhaken wegens bijwerkingen werd wel een verschil gevonden: patiënten die tijdens het onderzoek methylfenidaat kregen, braken vaker hun deelname af vanwege bijwerkingen dan patiënten die placebo kregen ( $Z=3,24$ ,  $p=0,001$ ).

10

### **Samenvatting van het klinisch bewijs voor methylfenidaat**

15

Wetenschappelijk onderzoek toont aan dat het gebruik van methylfenidaat de ernst van de kernsymptomen van ADHD bij volwassenen vermindert, en dat hiermee een algehele klinische verbetering optreedt.

20

Volgens GRADE is er veel vertrouwen in de schatting van de uitkomst 'afname van de algemene klinische ernst van ADHD op de uitkomstmaat (CGI-S ADHD)'. Bij de andere uitkomsten is het vertrouwen in deze schatting echter matig of weinig te noemen. Het verlaagde vertrouwen in het bewijs wordt veroorzaakt door risico op vertekening (*risk of bias*) in een gedeelte van de onderzoeken en inconsistenties als gevolg van de heterogeniteit van de onderzoeken. Een deel van de heterogeniteit van de onderzoeken kan verklaard worden door het gebruik van verschillende schalen om dezelfde uitkomst te meten, bijvoorbeeld de kernsymptomen van ADHD. Ze worden in dit overzicht samengevoegd om het algehele effect van methylfenidaat ten opzichte van placebo aan te geven. Bovendien maken verschillende onderzoeken melding van grote behandel-effecten, terwijl andere kleine effecten rapporteren, hetgeen de inconsistentie doet toenemen. Verschillende methodologische bewerkingen vragen om een voorzichtige interpretatie van de resultaten voor methylfenidaat.

25

30

### **Conclusies**

Het is aannemelijk dat methylfenidaat bij de behandeling van ADHD bij volwassenen effectief is in het verminderen van ADHD-symptomen en in het bewerkstelligen van algehele klinische verbetering.

Een groot gedeelte van het wetenschappelijk bewijs is heterogeen en niet volledig consistent, hetgeen heeft geleid tot een matige graad van evidentie en tot de gebruikte formulering.

Er zijn aanwijzingen dat methylfenidaat vaak gepaard gaat met de volgende bijwerkingen: verminderde eetlust, droge mond, misselijkheid, hartkloppingen, slaapproblemen.

35

### **Overige overwegingen**

De werkgroep is van mening dat jarenlange klinische ervaring heeft aangetoond dat methylfenidaat, mits door een deskundige voorgeschreven, veilig kan worden toegepast bij volwassenen.

- 5 De optimale dosering van methylfenidaat is individueel variabel en mede afhankelijk van de werkingsduur van het gebruikte middel (of middelen) (NICE guideline on ADHD 2009). Een aantal bijwerkingen (droge mond, verminderde eetlust, gastro-intestinale bijwerkingen, angst, hartkloppingen, slaapproblemen en hoofdpijn; vooral in het begin) wordt gerapporteerd door patiënten die behandeld worden met methylfenidaat. Tijdens de medicamenteuze behandeling moeten deze bijwerkingen systematisch nagevraagd en geëvalueerd worden.

- 15 De werkgroep beschouwt deze bijwerkingen als relatief licht in vergelijking met bijwerkingen van andere psychofarmaca. De meeste patiënten verdragen de behandeling met methylfenidaat goed, tenzij onbehandelde comorbiditeit (vooral angst, depressie en verslaving) een rol speelt. In principe wordt daarom eerst de comorbiditeit behandeld voordat ADHD-medicatie wordt toegevoegd.

## Aanbevelingen

20

Methylfenidaat wordt als 1<sup>ste</sup> keuze aanbevolen in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (zie ook het advies over dexamfetamine, paragraaf 4.2.1.2) (EB).

### 4.2.1.2 Dexamfetamine

- 25 De amfetamines verhogen de afgifte van dopamine en noradrenaline in de synaps. Van deze groep psychostimulerende middelen is in Nederland enkel dexamfetamine beschikbaar. Dexamfetamine bevordert de dopaminerge neurotransmissie, maar via een ander aangrijpingspunt dan methylfenidaat. Om deze reden is het de moeite waard om met dexamfetamine te behandelen als methylfenidaat niet effectief is.

- 30 Het nadeel van dit medicijn is dat er (nog) geen merkgeneesmiddel voor de langwerkende vorm beschikbaar is in Nederland. In de Verenigde Staten zijn verschillende langwerkende amfetaminepreparaten beschikbaar, en deze zijn in navolgende onderzoeken gebruikt. Hieronder vallen een capsule met verlengde afgifte (zogenaamde spansule; werkingsduur 6-8 uur), een gemengd amfetaminepreparaat (mixed amphetamine salts, 10-12 uur) en het tegen misbruik beschermde lisdexamfetamine (combinatie van L-lysine en dexamfetamine, 12-14 uur).<sup>5</sup>

35

## Wetenschappelijke onderbouwing

---

<sup>5</sup> Mixed amphetamine salts (MAS) is een combinatie van vier amfetaminezouten: racemisch amfetamineaspartaatmonohydraat, racemisch amfetaminesulfaat, dextroamfetaminesaccharide, en dextroamfetaminesulfaat. Lisdexamfetamedimesylaate is een prodrug, een therapeutisch niet-actieve verbinding van dextroamfetamine met L-lysine, een natuurlijk voorkomend aminozuur. Het geneesmiddel wordt pas farmacologisch actief na enzymatische spitsing (in de rode bloedcellen) van de prodrug lisdexamfetamine in L-lysine en het farmacologisch actieve dexamfetamine. Hierdoor is de kans op misbruik van dit preparaat gering.

### *Geïnccludeerde onderzoeken over amfetamines*

De samenvatting van de wetenschappelijke evidentie is te vinden in tabel 6.

5 Acht RCT's (Adler e.a., 2008; Paterson e.a., 1999; Spencer e.a., 2001; 2008; Taylor & Russo, 2000; 2001; Weisler e.a., 2006; Weiss e.a., 2006) zijn in dit overzicht geïnccludeerd, alle data van deze acht onderzoeken konden in een meta-analyse worden meegenomen. In vier onderzoeken werd de werkzaamheid van dexamfetamine onderzocht (Patterson, 1999, Taylor & Russo, 2000; 2001; Weiss e.a., 2006), één werd uitgevoerd met lisdexamfetamine (Adler e.a., 2008) en in drie gebruikte men gemengde amfetaminezouten (Spencer e.a., 2001; 2008; Weisler e.a., 2006).

### *Klinisch bewijs voor dexamfetamine*

15 In drie onderzoeken (Taylor & Russo, 2000; 2001; Weiss e.a., 2006) werd het effect van dexamfetamine op de kernsymptomen van ADHD nagegaan. De resultaten van deze meta-analyse wezen op een significante vermindering van de ADHD-symptomen ten gunste van dexamfetamine ten opzichte van placebo ( $Z=2,94$ ,  $p=0,003$ ).

Bij beoordeling van verbetering door de behandelaar (met CGI) lieten twee onderzoeken (Paterson e.a., 1999; Weiss e.a., 2006) een significant behandel-effect zien van dexamfetamine ten opzichte van placebo ( $Z=3,63$ ,  $p=0,0003$ ).

20

### *Klinisch bewijs voor lisdexamfetamine*

In één RCT werd de werkzaamheid van lisdexamfetamine onderzocht (Adler e.a., 2008).

Er werd een significant behandel-effect gevonden voor de vermindering van kernsymptomen van ADHD, ten gunste van lisdexamfetamine ( $Z=5,71$ ,  $p<0,00001$ ). Een algehele verbetering van ADHD-symptomen trad significant meer op in de lisdexamfetaminegroep dan in de placebogroep ( $Z=3,36$ ,  $p=0,0008$ ).

25

### *Klinisch bewijs voor gemengde amfetaminezouten*

30 In twee onderzoeken (Spencer e.a., 2001; 2008) beoordeelde men de werkzaamheid van mixed amphetamine salts (MAS) ten opzichte van placebo in het verminderen van kernsymptomen van ADHD. Het resultaat van de meta-analyse was een significant behandel-effect van de MAS ten opzichte van placebo ( $Z=7,41$ ,  $p<0,00001$ ).

Ook in een derde onderzoek (Weisler e.a., 2006) werden duidelijke verschillen gevonden: bij 111 van de 191 patiënten (58%) in de MAS-groep verminderde de ernst van de ADHD-symptomen met minstens 30%, versus bij 26 van de 64 patiënten (41%) in de placebogroep. Dit was een significant verschil tussen de onderzoeksgroepen ten gunste van MAS ( $Z=2,19$ ,  $p=0,03$ ).

35 De meta-analyse van twee onderzoeken waarin de algemene verbetering werd beoordeeld (Spencer e.a., 2008; Weisler e.a., 2006), liet ook zien dat significant meer deelnemers in de MAS-groep verbeterden dan in de placebogroep ( $Z=5,91$ ,  $p<0,00001$ ).

40

### *Veiligheid en bijwerkingen van amfetamines*

Een overzicht van de in de onderzoeken gerapporteerde bijwerkingen is te vinden in tabel 7. Bijwerkingen die werden gerapporteerd, waren onder andere slaapproblemen (en slapeloosheid), droge mond, gewichtsverlies, anorexie, verminderde eetlust, misselijkheid, diarree, prikkelbaarheid, spierspanning en angst.

45 Het uitvalpercentage was gelijk bij gebruikers van dexamfetamine en placebo in de twee samengevoegde onderzoeken (Taylor & Russo, 2000; Weiss e.a., 2006) ( $Z=1,14$ ,  $p=0,26$ ).

De RCT over de werkzaamheid van lisdexamfetamine versus placebo (Adler e.a., 2008) liet geen significant verschil zien in uitvalpercentages tussen degenen die lisdexamfetamine kregen of placebo ( $Z=0,18$ ,  $p=0,86$ ), evenmin in uitvalpercentages ten gevolge van bijwerkingen ( $Z=1,27$ ,  $p=0,20$ ).

5 In de onderzoeken waarin men de werkzaamheid van MAS versus placebo beoordeelde (Spencer e.a., 2001; 2008; Weisler e.a., 2006), was het uitvalpercentage significant hoger in de placebogroep dan in de MAS-groep ( $Z=2,54$ ,  $p=0,01$ ). Het uitvalpercentage door bijwerkingen was significant hoger in de MAS-groep dan in de placebogroep van de twee trials ( $Z=2,90$ ,  $p=0,004$ ).

10 Het vertrouwen in de uitkomsten wat betreft bijwerkingen in deze onderzoeken werd met de GRADE-methodologie beoordeeld als laag tot zeer laag, vooral als gevolg van de grote betrouwbaarheidsintervallen.

#### 15 *Open onderzoek met amfetamines*

Biederman e.a. (2005) beoordeelden de effectiviteit op lange termijn van extended-release mixed amphetamine salts (MAS-XR) over een periode van 24 maanden in een open-labelvervolgonderzoek met 223 deelnemers. Het resultaat was een significante verbetering op de ADHD-beoordelingsschaal bij deelnemers die nooit MAS-XR kregen (M=-11,6, SD=14,89,  $p<,001$ ), alsook voor de continue deelnemers (M=-5,7, SD=11,20,  $p<,001$ ) en voor de patiënten met onderbroken deelname (M=-6,0, SD=16,67), hoewel de resultaten voor deze laatste groep statistisch niet significant waren. Hoewel veel deelnemers bijwerkingen rapporteerden, werden de cardiovasculaire bijwerkingen (met name invloed op de bloeddruk) door deskundigen als klinisch niet significant beoordeeld. Een samenvatting van de gegevens van dit onderzoek is te vinden in tabel 8.

### **Samenvatting van het klinisch bewijs voor amfetamines**

30 In onderzoek is aangetoond dat amfetamine (dexamfetamine, lisdexamfetamine, en gemengde amfetaminezouten) effectief is in het verminderen van de ADHD-kernsymptomen en een algehele klinische verbetering geeft bij ADHD-patiënten. Er zijn geen significante verschillen gevonden in uitvalpercentages, algemeen of specifiek, ten  
35 gevolge van bijwerkingen voor deze drie amfetaminepreparaten (met uitzondering van één onderzoek met MAS, waarbij significant meer deelnemers in de actieve behandelgroep uitvielen ten gevolge van bijwerkingen dan in de placebogroep). De resultaten van het open-labelvervolgonderzoek naar MAS geven een aanwijzing voor de effectiviteit op langere termijn (24 maanden).

40 Er zijn echter verschillende methodologische beperkingen, met name de onduidelijke verdeling en de randomisatieprocedure in de onderzoeken, alsook de brede betrouwbaarheidsintervallen voor het totale effect van de samengevoegde onderzoeken, waardoor het precieze effect van amfetamine op ADHD-symptomen minder nauwkeurig is vast te stellen.

#### 45 **Conclusies**

Het is aannemelijk dat lisdexamfetamine effect heeft op het verminderen van ADHD-symptomen bij volwassenen met ADHD en een algehele klinische verbetering geeft. Verder zijn er aanwijzingen dat dexamfetamine en gemengde amfetaminezouten ook
---

een positief effect hebben.

Methodologische beperkingen verminderen de betrouwbaarheid van de bewijsvoering voor dexamfetamine en gemengde amfetaminezouten. De betrouwbaarheid van de bewijsvoering voor lisdexamfetamine is gunstiger. Dit heeft geleid tot voorgaande formulering.

Er zijn aanwijzingen dat amfetamines vaak gepaard gaan met de volgende bijwerkingen: slaapstoornissen, droge mond, anorexie, verminderde eetlust, misselijkheid, diarree, prikkelbaarheid, spierspanning en angst.

### **Overige overwegingen**

5 De werkgroep is van mening dat klinische ervaring laat zien dat dexamfetamine veilig kan worden toegepast. Een aantal bijwerkingen wordt regelmatig gemeld: slaapstoornissen, droge mond, gewichtsverlies, anorexie, verminderde eetlust, misselijkheid, diarree, prikkelbaarheid, spierspanning en angst. Tijdens de medicamenteuze behandeling moeten deze bijwerkingen systematisch nagevraagd en geëvalueerd worden.

10

### **Aanbevelingen**

Dexamfetamine, lisdexamfetamine en MAS (mixed amphetamine salts) worden aanbevolen als 1<sup>ste</sup> keuze in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

Methylfenidaat en dexamfetamine zijn te beschouwen als equivalente alternatieven (EB), waarbij de individuele patiënt in de gelegenheid moet worden gesteld de best werkende medicatie te gebruiken. Het nadeel van dit medicijn is dat er (nog) geen merkgeneesmiddel voor de langwerkende vorm beschikbaar is in Nederland.

#### *4.2.1.3 Modafinil*

15 Modafinil is een stimulerend middel dat de waakzaamheid bevordert, cognitieve functies versterkt en een mogelijk positief effect op de stemming heeft. Er wordt gedacht dat modafinil op het GABA-erge inhibitorische netwerk of het thalamocorticale systeem werkt (Urbano e.a., 2007). Het is een medicijn met opwekkende eigenschappen en onderscheidt zich wat betreft neurochemisch en gedragsprofiel van de andere stimulantia (Minzenberg & Carter, 2008).

20

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

#### *Geïnccludeerde onderzoeken*

25 Er is weinig bekend over de klinische effectiviteit van modafinil als behandeloptie voor volwassenen met ADHD doordat er maar een beperkt aantal goed gecontroleerde onderzoeken is gedaan.

Slechts één RCT (Taylor & Russo, 2000) voldoet aan de inclusiecriteria van het literatuuronderzoek: het betreft een vergelijking van dexamfetamine met modafinil en placebo.

30

*Klinisch bewijs voor modafinil versus placebo voor volwassenen met ADHD*

De meta-analyse van dit onderzoek toonde aan dat modafinil superieur is ten opzichte van placebo op ADHD-kernsymptomen aan het einde van het onderzoek, gemeten met ADHD-zelfrapportageschalen (in dit geval de ADHD Behaviour Checklist) ( $Z=3,90$ ,  $p<0,001$ ). De gegevens van deze beoordeling zijn te vinden in tabel 9.

5

#### *Veiligheid en bijwerkingen van modafinil*

Wat betref de veiligheid en tolerantie werden er significante bijwerkingen gerapporteerd bij zowel modafinil als placebo bestaand uit slapeloosheid, prikkelbaarheid, spierspanning, eetlustvermindering en angst (Taylor & Russo, 2000). Wanneer de bijwerkingen samengevoegd werden, bleken significant meer deelnemers in de modafinilgroep bijwerkingen te rapporteren (16%) dan in de placebogroep (6%) ( $Z=2,17$ ,  $p=0,03$ ).

10

### **Samenvatting van het klinisch bewijs voor modafinil**

15

In één onderzoek is vastgesteld dat modafinil effectief is in het verminderen van ADHD-kernsymptomen, en redelijk goed verdragen wordt. Het bewijs is echter beperkt.

### **Conclusies**

20

Er zijn aanwijzingen dat modafinil in de behandeling van ADHD bij volwassenen effectief is. Het bewijs is echter beperkt.

### **Overige overwegingen**

25

De werkgroep is van mening dat de klinische ervaring met dit middel beperkt en niet overtuigend is.

30

Doordat modafinil pas wordt voorgeschreven nadat eerdere en effectievere opties hebben gefaald, moet rekening worden gehouden met een negatieve selectie van patiënten die aan behandeling met modafinil toekomen. Daardoor kan de respons op dit middel in de klinische praktijk gekleurd zijn.

### **Aanbevelingen**

Modafinil wordt in eerste instantie niet aanbevolen als volwaardig alternatief in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

Modafinil wordt pas als behandeloptie overwogen bij individuele patiënten, als andere middelen voldoende zijn toegepast en niet blijken te voldoen (EB).

#### *4.2.2 Niet-stimulerende medicatie voor volwassenen met ADHD*

35

Terwijl stimulantia voor ADHD algemeen aanvaard en effectief zijn, leiden ze tot zowel problemen met therapietrouw als risico op misbruik (zie de betreffende paragrafen 3.1 en 3.2). Daarnaast zijn ze niet voor alle patiënten effectief (Reimherr e.a., 2005). Andere, niet-stimulerende middelen zijn onderzocht op hun werkzaamheid voor volwassenen met ADHD (Verbeeck e.a., 2009). Besproken worden: atomoxetine en bupropion.



#### 4.2.2.1 Atomoxetine

Atomoxetine is een hoog-selectieve remmer van de presynaptische noradrenalinetransporter (Adler e.a., 2009c). Anders dan bij de stimulantia gaat het niet primair om dopaminerge beïnvloeding, maar om remming van de heropname van noradrenaline in de synaps. Een belangrijk voordeel van atomoxetine is dat het geen risico op misbruik met zich meebrengt, wat belangrijk kan zijn bij de behandeling van verslaafde patiënten met ADHD (Barton, 2005; Bymaster e.a., 2002; Jasinski e.a., 2008; Michelson e.a., 2001).

### 10 Wetenschappelijke onderbouwing

#### *Geïnccludeerde onderzoeken*

De samenvatting van de wetenschappelijke evidentie is te vinden in tabel 10.

15 Negen RCT's uitgevoerd bij volwassenen met ADHD voldeden aan de selectiecriteria. Verder zal één observationeel onderzoek eveneens besproken worden. In alle 9 RCT's vergeleek men atomoxetine met een placebo (Adler e.a., 2009c; Mcrae-Clark e.a., 2010; Michelson e.a., 2003; Spencer e.a., 1998; Sutherland e.a., 2012; Wernicke e.a., 2004; Wilens e.a., 2008; Young e.a., 2011). Michelson e.a. (2003) beschreven in één artikel twee afzonderlijke onderzoeken met verschillende steekproeven en onderzoeksplaatsen; beide onderzoeken worden in deze review gepresenteerd als Michelson e.a. (2003a) en Michelson e.a. (2003b).

#### *Klinisch bewijs voor atomoxetine versus placebo*

25 In vijf onderzoeken (Adler e.a., 2009c; Michelson e.a., 2003a; 2003b; Wernicke e.a., 2004; Young e.a., 2011) beoordeelde men de verandering in ADHD-kernsymptomen met schalen die door onderzoekers worden gescoord. Resultaten van de meta-analyse lieten zien dat atomoxetine superieur was aan placebo in het verminderen van ADHD-kernsymptomen ( $Z=8,52$ ,  $p<0,00001$ ). Er was weinig inconsistentie tussen de 30 onderzoeken, aangezien ze allemaal gebruikmaakten van de Conners' Adults ADHD Rating Scale observer (CAARS:O), alleen Young e.a. (2011) maakten gebruik van de *screeners version* voor het meten van ADHD-kernsymptomen. Spencer e.a. (1998) en Sutherland e.a. (2012) maakten gebruik van een andere schaal, respectievelijk de ADHD Rating Scale en de AISRS, en vonden eveneens een positief effect van atomoxetine op 35 het verminderen van ADHD-kernsymptomen aan het eind van de trial in vergelijking met placebo ( $Z=1,98$ ,  $p=0,05$ ).

In drie onderzoeken (Adler e.a., 2009c; Michelson e.a., 2003a; 2003b) gebruikte men de zelfrapportage en rapporteerde men dat atomoxetine superieur was aan placebo in het 40 verbeteren van ADHD-kernsymptomen ( $Z=6,26$ ,  $p<0,00001$ ).

In een meta-analyse van volwassenen met ADHD en een comorbide verslaving (marihuana bij Mcrae-Clark e.a. (2010) en alcohol bij Wilens e.a. (2008)) bleek atomoxetine effectief ( $Z=2,98$ ,  $p=0,003$ ) te zijn in het verminderen van ADHD-kernsymptomen in vergelijking met de placebogroep. 45

#### *Veiligheid en bijwerkingen van atomoxetine*

Een overzicht van de gerapporteerde bijwerkingen staat in tabel 11. De significant meer vermelde bijwerkingen in de atomoxetinegroep waren droge mond, duizeligheid, verminderde eetlust, misselijkheid, slaperigheid en vermoeidheid.

- 5 In zes trials uitgevoerd onder volwassenen met ADHD (Adler e.a., 2009c; Michelson e.a., 2003a; 2003b; Spencer e.a., 1998; Sutherland e.a., 2012; Young e.a., 2011) maakte men melding van het aantal deelnemers dat de behandeling staakte en in twee trials meldde men het beëindigen van de behandeling in een subgroep van ADHD met comorbiditeit (Mcrae-Clark e.a., 2010; Wilens e.a., 2008). Er was geen significant
- 10 verschil in het uitvalpercentage in het algemeen van de atomoxetinegroep en de placebogroep ( $Z=1,53$ ,  $p=0,13$ ). De zes onderzoeken hadden wel significant meer deelnemers in de atomoxetinegroep die de behandeling staakten ten gevolge van bijwerkingen vergeleken met de placebogroep ( $Z=4,54$ ,  $p<0,00001$ ).
- 15 Wernicke e.a. (2003) verrichtten een post-hocanalyse van de cardiovasculaire veiligheid over de korte termijn in vijf RCT's (duur van de trials tot 10 weken) bij kinderen, adolescenten en volwassenen met ADHD. Gegevens hierover zijn te vinden in tabel 12. Samengevat was gebruik van atomoxetine geassocieerd met een lichte, maar
- 20 aanhoudende stijging van polsfrequentie en bloeddruk gedurende 10 weken. Deze veranderingen werden goed verdragen, gezien het lage uitvalpercentage ten gevolge van cardiovasculaire effecten bij atomoxetine.

#### *Open-labelonderzoek atomoxetine*

- 25 Adler e.a. (2005) voerden een langer durende open-labelonderzoek met atomoxetine uit, volgend op twee dubbelblinde, kortdurende behandelonderzoeken. Een samenvatting van de gegevens is te vinden in tabel 12. De resultaten wezen op een verdere verbetering van de ADHD-symptomen en van het algeheel functioneren. De bijwerkingen gerapporteerd in het open vervolgonderzoek kwamen overeen met die gerapporteerd in de gerandomiseerde onderzoeken.

30

#### **Samenvatting van het klinisch bewijs voor atomoxetine**

- 35 Uit onderzoeken blijkt dat atomoxetine bij volwassenen met ADHD een matig effect kan hebben op de ADHD-kernsymptomen en bescheiden bijwerkingen heeft ten opzichte van placebo. Voor de zelfgerapporteerde ADHD-symptomen is er een matig vertrouwen in de schatting van het gunstig effect van atomoxetine. Bij alle andere uitkomsten is er weinig vertrouwen, met als belangrijke oorzaken de aanwezige risico op vertekening (risk of bias) in de onderzoeken en een matige heterogeniteit.

#### **40 Conclusies**

Er zijn aanwijzingen dat atomoxetine effectief kan zijn in het verminderen van ADHD-symptomen.

Methodologische beperkingen verminderen de betrouwbaarheid van de bewijsvoering voor atomoxetine.

Er zijn aanwijzingen dat atomoxetine vaak gepaard gaat met de volgende bijwerkingen: droge mond, duizeligheid, verminderde eetlust, misselijkheid, slaperigheid en vermoeidheid.

## Overige overwegingen

5 Atomoxetine is een geschikt behandelalternatief voor volwassenen met ADHD die  
onvoldoende effect ervaren van stimulantia of deze middelen niet verdragen. Voordelen  
van atomoxetine zijn dat het langdurig werkt en geen risico op misbruik of verslaving  
heeft.

10 De werkgroep beschouwt de bijwerkingen van atomoxetine als relatief beperkt, en is van  
mening dat atomoxetine veilig kan worden toegepast. Een aantal bijwerkingen, zoals  
droge mond, duizeligheid, verminderde eetlust, misselijkheid en vermoeidheid, wordt  
frequent gerapporteerd door patiënten die behandeld worden met atomoxetine. Tijdens  
de medicamenteuze behandeling moeten deze bijwerkingen systematisch nagevraagd en  
geëvalueerd worden.

15 Eerder retrospectief onderzoek toonde een associatie tussen atomoxetine en suïcidale  
ideatie (McCarthy e.a., 2009; Reith & Edmonds, 2007), waarbij de invloed van andere  
factoren (zoals comorbiditeit) niet kon worden uitgesloten. Een systematische review van  
gebruik van atomoxetine liet evenwel geen verschil zien in suïcidale ideatie of suïcidaliteit  
20 tussen patiënten die atomoxetine gebruiken en patiënten die methylfenidaat gebruiken  
(Bushe & Savill, 2013).

De werkgroep wijst erop dat suïcidaliteit in deze populatie zelden voorkomt. In de  
praktijk blijft het van groot belang om patiënten met een verhoogd risico op suïcidaliteit  
25 te identificeren, met name de patiënten met comorbide stoornissen zoals een depressie  
en/of een persoonlijkheidsstoornis, en deze patiënten frequent hierop te controleren.

## Aanbeveling

Atomoxetine wordt aanbevolen als 2<sup>de</sup> keuze in de medicamenteuze behandeling van  
volwassenen met ADHD, wanneer de middelen van 1<sup>ste</sup> keuze niet voldoen (EB).

### 30 4.2.2.2 Bupropion

Bupropion is een atypisch antidepressivum, dat de noradrenerge en dopaminerge  
neurotransmissie stimuleert door blokkade van de heropname van deze  
neurotransmitters.

### 35 **Wetenschappelijke onderbouwing**

#### *Geïnccludeerde onderzoeken met bupropion*

Vier RCT's voldeden aan de inclusiecriteria en werden meegenomen in de meta-analyse  
(Levin e.a., 2006; Reimherr e.a., 2005; Wilens e.a., 2001; 2005). In drie RCT's  
40 vergeleek men bupropion met placebo bij volwassenen met ADHD (Reimherr e.a., 2005;  
Wilens e.a., 2001; 2005); één onderzoek werd uitgevoerd bij volwassenen met ADHD en  
opiaatverslaving en hierin vergeleek men bupropion met methylfenidaat en placebo.

#### *Klinisch bewijs voor bupropion*

45 Een overzicht van de wetenschappelijke evidentie is te vinden in tabel 13. In drie RCT's  
(Reimherr e.a., 2005; Wilens e.a., 2001; 2005) beoordeelde men de verandering in

ADHD-kernsymptomen bij gebruik van bupropion of placebo. Uit de meta-analyse bleek dat twee onderzoeken (Reimherr e.a., 2005; Wilens e.a., 2001) geen significant verschil lieten zien tussen bupropion en placebo op ADHD-kernsymptomen ( $Z=1,64$ ,  $p=0,10$ ). Eén onderzoek (Wilens e.a., 2005) vond een significant verschil ten gunste van bupropion.

5

Op basis van algehele verbetering, gemeten met de Clinical Global Impression Scale (CGI), bleek bupropion in twee onderzoeken (Wilens e.a., 2001; 2005) ( $Z=2,59$ ,  $p=0,009$ ) significant beter effect te hebben dan placebo.

#### 10 *Veiligheid en bijwerkingen van bupropion*

Er was geen significant verschil in uitvalpercentages tussen de placebogroep en de bupropiongroep in twee onderzoeken (Wilens e.a., 2001; 2005) ( $Z = 0,82$ ,  $p = 0,41$ )).

De meta-analyse van deze onderzoeken wees uit dat het uitvalpercentage ten gevolge van bijwerkingen hoger was in de actief behandelde groep dan in de placebogroep

15

(Wilens e.a., 2001; 2005) ( $Z = 1,98$ ,  $p = 0,05$ ). In het ene onderzoek bij volwassenen met ADHD en comorbiditeit (Levin e.a., 2006) werd geen significant verschil in uitvalpercentage ten gevolge van bijwerkingen gevonden ( $Z = 1,07$ ,  $p = 0,29$ ) (zie tabel 14: Adverse events for bupropion.)

#### 20 **Samenvatting van het klinisch bewijs voor bupropion**

Het wetenschappelijk bewijs is niet e nduidig: slechts in  en van de drie onderzoeken wordt een significante verbetering van de ADHD-symptomen bij gebruik van bupropion aangetoond. Twee van deze drie onderzoeken tonen wel een algehele klinische verbetering bij gebruik van bupropion.

25

Door brede betrouwbaarheidsintervallen is het uitvalpercentage ten gevolge van bijwerkingen niet voldoende precies in kaart te brengen.

#### 30 **Conclusies**

Er zijn aanwijzingen dat bupropion bij volwassenen met ADHD een positief effect kan hebben op de ADHD-kernsymptomen en een algehele klinische verbetering kan geven.

Methodologische beperkingen en het geringe aantal onderzoeken verminderen de betrouwbaarheid van de bewijsvoering, wat heeft geleid tot deze formulering.

Het uitvalpercentage ten gevolge van bijwerkingen is niet voldoende precies in kaart te brengen.

#### **Overige overwegingen**

35 Bupropion is een geschikt alternatief in de behandeling van volwassenen met ADHD die onvoldoende effect ervaren van stimulantia of atomoxetine of deze middelen niet verdragen. Voordelen van bupropion zijn dat het langdurig werkt en geen risico op misbruik of verslaving heeft.

40 Een aantal bijwerkingen waaronder hoofdpijn, droge mond en slapeloosheid wordt gerapporteerd door patiënten die behandeld worden met bupropion. Er is bij hogere doseringen kans op epileptische insulten. Tijdens de medicamenteuze behandeling

moeten deze bijwerkingen systematisch nagevraagd en geëvalueerd worden. De werkgroep beschouwt de bijwerkingen van bupropion over het algemeen als beperkt. De werkgroep is van mening dat uitgebreide klinische ervaring voldoende laat zien dat bupropion veilig kan worden toegepast.

5

## Aanbeveling

Het gebruik van bupropion kan overwogen worden als 3<sup>e</sup> keuze in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

### 4.3 Algemene overwegingen medicamenteuze behandeling

#### 4.3.1 Therapietrouw

##### 5 Uitgangsvraag

2. Welke strategieën in de medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen verhogen de therapietrouw?

##### 10 Inleiding

10 Therapietrouw bij de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD is vaak een probleem en dit kan effectieve behandeling in de weg staan. Met name bij het gebruik van kortwerkende stimulantia kan de therapietrouw een groot probleem zijn. ADHD-symptomen zoals vergeetachtigheid en moeite met plannen en structureren maken het zeer moeilijk om de medicatie op vaste tijden minstens 3 keer, maar soms 6  
15 tot 8 keer per dag in te nemen. Ook weerstand tegen medicatiegebruik kan een rol spelen.

##### Wetenschappelijke onderbouwing

##### 20 *Beoordeelde onderzoeken therapietrouw*

De systematische search van literatuur leverde geen RCT's over therapietrouw op. Er werd echter wel een narratieve review (zie tabel 15: Table of evidence Caisley & Müller (2012) systematic review) gevonden naar factoren die de therapietrouw beïnvloeden. De review was gebaseerd op veertien onderzoeken met 25.223 volwassenen met ADHD  
25 (waarvan 1 onderzoek met n=24.964).

De review van Caisley en Müller (2012) heeft een aantal beperkingen. Ten eerste gaf deze geen direct antwoord op de uitgangsvraag. Verder waren de geïncludeerde onderzoeken geen RCT's en er waren gebreken in de gebruikte reviewmethode.

30

##### *Klinisch bewijs voor therapietrouw*

Een overzicht van de belangrijke bevindingen is te vinden in tabel 15. Hierin staan cijfers over therapietrouw, oorzaken en gevolgen van therapieontrouw en informatie over aanpassingen van de dosering door de patiënt zelf.

35

Factoren die de therapietrouw kunnen beïnvloeden, zijn te verdelen in: 1. patiëntgerelateerde factoren; 2. medicatiegerelateerde factoren en 3. de therapeutische relatie.

40

1. Patiëntgerelateerde factoren: gebrekkige therapietrouw kan worden veroorzaakt door factoren gerelateerd aan de stoornis ADHD, zoals verminderde aandacht en verminderde organisatie- en planningsvaardigheden. Bovendien kunnen comorbide stoornissen een negatief effect hebben, zoals verslaving of oppositioneel-opstandig gedrag. Verder kunnen volwassenen die ernstiger ADHD-

symptomen hebben eerder therapieontrouw zijn. Ook kan een patiënt weerstand hebben tegen medicatie door acceptatieproblemen.

2. Medicatiegerelateerde factoren: het type medicatie kan mogelijk van invloed zijn. Patiënten die langwerkende amfetamine kregen, bleken meer therapietrouw te zijn dan patiënten die langwerkend methylfenidaat kregen.

5

Andere met de medicatie samenhangende factoren die de therapietrouw verlagen, zijn:

- een hoge frequentie van inname momenten per dag
- innameproblemen door (zorgen over) reacties uit de omgeving
- het langetermijnkarakter van de medicatie-inname
- (zorgen over) langetermijnbijwerkingen
- gebrek aan effect van de medicatie (met name bij comorbide angst of depressie)

10

3. De therapeutische relatie: een effectieve behandelrelatie kan de therapietrouw verhogen. Een effectieve behandelrelatie kan onder meer worden bereikt door een grondige klinische evaluatie. Een dergelijke evaluatie verhoogt het vertrouwen van de patiënt in de medische competenties van de arts.

15

## Conclusies

20

Er zijn verschillende factoren die de therapietrouw kunnen beïnvloeden. Sommige factoren zijn patiëntgerelateerd (kenmerken en ernst ADHD, comorbide problematiek of weerstand); andere zijn medicatiegerelateerd (type medicatie, langetermijnkarakter, innamefrequentie, gebrek aan effect, schaamte/stigmatisering, zorgen over langetermijnbijwerkingen). Ook de kwaliteit van de behandelrelatie is een factor.

Er zijn aanwijzingen dat de therapietrouw toeneemt door een effectieve behandelrelatie te bevorderen.

Methodologische en inhoudelijke beperkingen van de review geven een laag vertrouwen in het bewijs.

## Overige overwegingen

De werkgroep is op basis van de klinische ervaring van mening dat langwerkende medicatie de therapietrouw verbetert.

25

De werkgroep stelt verder vast op basis van klinische ervaring en op basis van de literatuur (Caisley & Müller, 2012) dat sommige patiënten behoefte hebben aan controle over hun medicatie-inname. Dit kan leiden tot flexibele, individuele doseringsschema's. Kortwerkende stimulantia lenen zich hier makkelijker voor dan langwerkende middelen. De werkgroep stelt vast dat dit voor- maar ook nadelen kan hebben en wil de noodzaak benadrukken van een goede arts-patiëntrelatie voor psycho-educatie en monitoring van de medicatie-inname.

30

## Aanbevelingen<sup>6</sup>

Psycho-educatie over ADHD en medicamenteuze behandeling is van groot belang. Een goede communicatie tussen hulpverlener en patiënt en diens naasten (partner, ouder, goede vriend) is hiervoor vereist. Na het starten met de medicatie dient men deze frequent en zorgvuldig te evalueren. Hierbij moet men zoeken naar de optimale dosering en dient men actief te vragen naar bijwerkingen. Hinderlijke bijwerkingen worden zo veel mogelijk teruggebracht. Ook bij de evaluatie kan het nuttig zijn om naasten erbij te betrekken (PB).

Er moeten duidelijke instructies worden gegeven over het medicatiegebruik, zowel mondeling als schriftelijk. De instructies dienen informatie te bevatten over dosering (dosis en werkingsduur per dosering), wijze van innemen, bijwerkingen en hoe hierop kan worden gecontroleerd (PB).

Hulpverleners dienen volwassenen met ADHD (en hun partners) te adviseren over reminders voor de medicatie-inname zoals voorgeschreven, bijvoorbeeld klokalarmen op mobiele telefoons, pillendozen met notering of speciale notities en door routines in te bouwen in de medicatie-inname (bijv. altijd voor de maaltijd of na het tandenpoetsen) (PB).

5

Eenvoudige farmacotherapeutische schema's (bijv. eenmaal daags gebruik van medicatie met gereguleerde afgifte) worden voor mensen met ADHD geadviseerd. Dit betekent dat langwerkend methylfenidaat en langwerkend dexamfetamine de voorkeur verdienen boven kortwerkende stimulantia. Met langwerkend methylfenidaat of langwerkend dexamfetamine wordt het aantal doseringen per dag teruggebracht naar twee, waardoor de kans op een goede therapietrouw toeneemt (PB).

In de nabije toekomst zal de toepassing van gecomputeriseerde testen voor het objectiveren van het individuele effect van de medicatie gangbaarder worden (Vogt & Williams, 2011). Door de patiënt meer inzicht te geven in het effect van zijn of haar medicatiegebruik, kunnen dergelijke objectieve testen bijdragen aan de therapietrouw (PB).

Het deelnemen aan peer-supportgroepen kan ondersteunend zijn voor volwassenen met ADHD (en hun partners) en de therapietrouw bevorderen (PB).

### 4.3.2 *Risico op misbruik en verslaving*

#### **Uitgangsvraag**

- 10 3. Wat is het risico op misbruik of verslaving bij het gebruik van methylfenidaat en dexamfetamine in de behandeling van volwassenen met ADHD?

#### **Wetenschappelijke onderbouwing**

- 15 De zoekopdracht leverde te weinig onderzoeken op die voldeden aan de criteria in het reviewprotocol om een op wetenschappelijk bewijs gebaseerd antwoord mogelijk te

---

<sup>6</sup> Deze aanbevelingen zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de NICE-richtlijn voor de behandeling van ADHD (NICE guideline on ADHD 2009).



maken. Om deze reden werd ervoor gekozen een antwoord op de vraag te formuleren op basis van in de grijze literatuur<sup>7</sup> beschikbare gegevens en adviezen en de klinische ervaring.

- 5 Omwille van hun dopaminerge eigenschappen kunnen de psychostimulantia methylfenidaat en amfetamine misbruikt worden. Snelle toediening (bijvoorbeeld intranasaal of intraveneus) van hoge doseringen van deze medicijnen leidt tot een snelle toename van dopamine ter hoogte van de basale kernen, met name de nucleus accumbens, wat voor een euforisch gevoel (kick) kan zorgen. Bij intraveneuze of
- 10 intranasale toediening van methylfenidaat treden vergelijkbare effecten op als bij cocaïnegebruik (Volkow e.a., 1995). Om deze reden vallen deze medicijnen onder de Nederlandse Opiumwet. Medicijnen die onder deze wet vallen, kunnen gebruikt worden, maar dit onder strenge controle van de arts (indicatie, begeleiding) en de apotheker.
- 15 Dit risico op misbruik en verslaving is om meerdere redenen relevant, maar vooral omdat ADHD gepaard gaat met een verhoogd risico op verslaving. Verslaving (alcohol, drugs) is een van de meest voorkomende comorbide stoornissen bij volwassenen met ADHD. Uit de literatuur komt naar voren dat de stimulerende medicatie vaker door derden (personen in de omgeving van de patiënt) dan door de patiënt zelf misbruikt wordt.
- 20 Bovendien is het risico op misbruik van stimulantia groter bij gebruik van kortwerkende middelen, omdat deze gemakkelijk kunnen worden fijngemalen voor intraveneuze of intranasale toediening. Deze mogelijkheid is sterk bemoeilijkt tot nagenoeg uitgesloten bij de langwerkende preparaten.
- 25 Benadrukt moet worden dat het regelmatig peroraal gebruik van therapeutische doseringen stimulantia niet automatisch tot misbruik leidt. De therapeutische doseringen zijn te laag om enig euforiserend effect te bewerkstelligen, bovendien verloopt de gastro-intestinale absorptie te traag om de gewenste snelle dopaminestijging te veroorzaken.

### 30 **Conclusie**

De navolgende conclusie is gebaseerd op klinische ervaring en de grijze literatuur. Methylfenidaat (met name de kortwerkende preparaten) en dexamfetamine kunnen misbruikt worden. Met dit risico op misbruik moet voortdurend rekening gehouden

35 worden tijdens de behandeling met deze medicatie van volwassenen met ADHD.

### **Aanbevelingen**

Zorgvuldige en regelmatige controle is noodzakelijk bij het voorschrijven van stimulantia. De praktijk wijst uit dat met deze maatregelen het risico op misbruik in de meerderheid van de gevallen goed onder controle te houden is (PB).

Zorgvuldige indicatiestelling, zeker bij patiënten met comorbide verslaving, is noodzakelijk. De medicatie wordt uitsluitend voortgezet bij overtuigende effectiviteit. In twijfelgevallen wordt de medicatie gestaakt (PB).

---

<sup>7</sup> Met grijze literatuur wordt in dit geval bedoeld: publicaties die buiten de selectiecriteria van het reviewprotocol vallen. Hier kunnen ook publicaties onder vallen die niet via de erkende uitgeverij en boekhandel worden verspreid, zoals scripties, rapporten en dissertaties.

Bij patiënten met comorbide verslaving worden de afspraken rond zorgvuldig gebruik nog meer dan gewoonlijk expliciet benadrukt, en worden bij voorkeur personen in de omgeving van de patiënt (partner, familieleden) ingeschakeld om het nakomen van deze afspraken te ondersteunen. Wanneer de therapeutische relatie onvoldoende betrouwbaar is om een adequaat gebruik van stimulerende medicatie te controleren, moet men deze medicatie niet voorschrijven. Zeker bij risicopatiënten is het belangrijk deze voorwaarde bij aanvang van de behandeling duidelijk te maken (PB).

Bij het opstarten van de behandeling van ADHD bij een patiënt met comorbide verslaving is frequent contact met de patiënt aangewezen en worden slechts beperkte hoeveelheden voorgeschreven (PB).

Meldingen dat men recepten of medicijnen heeft verloren of dat deze zoekgeraakt zijn, kunnen wijzen op misbruik en moeten aanleiding zijn tot zorgvuldig navragen en controleren (PB).

Het gebruik van langwerkende preparaten heeft de voorkeur, zeker bij risicopatiënten (PB).

5

#### *4.3.3 Problemen met de therapietrouw bij gebruik van kortwerkende ADHD-medicatie*

Een belangrijk obstakel bij de therapietrouw van volwassenen met ADHD is de korte werkingsduur van de klassieke kortwerkende preparaten van methylfenidaat en dexamfetamine (zie paragraaf 3.1). Om de problemen van gebrekkige therapietrouw en ook rebound (plotselinge kortdurende toename van ADHD-symptomen als gevolg van het uitwerken van de medicatie) te ondervangen zijn langwerkende preparaten op basis van vertraagde afgifte ontwikkeld. De langwerkende stimulantia preparaten Concerta, Equasym XR en Medikinet CR hebben een werkingsduur variërend van 6 tot 12 uur. Kortwerkend methylfenidaat werkt in de praktijk bij volwassenen 2-3 uur, kortwerkend dexamfetamine 4-5 uur. Dit betekent dat voor een stabiele instelling van de ochtend tot de avond, deze middelen regelmatig, variërend van 3 tot 8 maal per dag, op vaste tijden dienen te worden ingenomen. Door de bij ADHD passende vergeetachtigheid en slechte planning is een behandeling met kortwerkende preparaten in veel gevallen minder effectief. De praktijk laat zien dat patiënten die langwerkende medicatie gebruiken sneller opknappen en minder lang GGZ-zorg nodig hebben.

#### **Conclusie**

Binnen het huidige vergoedingssysteem is de medicamenteuze behandeling van volwassenen veelal minder effectief dan mogelijk en noodzakelijk is. In veel gevallen staan financiële bezwaren een adequate therapietrouw en effectieve behandeling in de weg.

#### **Aanbevelingen**

De werkgroep pleit voor gebruik van langwerkende medicatie bij volwassenen met

ADHD. In de meerderheid van de gevallen kan namelijk alleen met langwerkende medicatie het probleem van de slechte therapietrouw adequaat worden aangepakt (PB).

#### 4.3.4 Medicatie bij zwangerschap

Methylfenidaat wordt steeds vaker door volwassenen gebruikt, van wie ongeveer de helft vrouwen. De eerste data over blootstelling aan methylfenidaat in het eerste trimester van de zwangerschap bij 180 vrouwen zijn gepubliceerd. Deze casussen werden verzameld uit de internationale literatuur en met name uit Zweedse en Israëliëse cohorten (Dideriksen e.a., 2013). Van de 180 zwangerschappen met eerstetrimesterblootstelling aan methylfenidaat waren er 4 met afwijkingen; dit is iets minder dan het aantal dat in het algemeen voorkomt bij zwangerschappen. Dit is geruststellend als eerste bevinding, maar om zeker te zijn van de veiligheid van methylfenidaat in het eerste trimester, zijn volgens EMA-richtlijnen (European Medicine Agency) de gegevens van 1000 zwangerschappen nodig. Dus meer onderzoek en follow-up na blootstelling aan methylfenidaat in de zwangerschap zijn nodig.

Een Deens bevolkingsonderzoek van alle zwangerschappen (n=989.932) tussen 1997 en 2008 rapporteert dat 0,02% van de vrouwen methylfenidaat of atomoxetine gebruikte in de zwangerschap vanwege ADHD (n=186). Zij konden worden vergeleken met 0,03% van de vrouwen die ADHD hadden (n=275), maar geen medicatie in de zwangerschap gebruikten, en met een controlegroep. Medicatiegebruik in de zwangerschap was geassocieerd met spontane abortus, maar de diagnose ADHD zonder medicatiegebruik was dat ook, in gelijke mate (Bro e.a., 2015). Apgar-scores <10 bij de geboorte kwamen wel vaker voor bij vrouwen met ADHD die medicatie gebruikten vergeleken met degenen zonder medicatie in de zwangerschap.

#### Lactatie

Zowel methylfenidaat, dexamfetamine als bupropion gaat over in de moedermelk. Het is onbekend of atomoxetine overgaat in de moedermelk.

De werkgroep ontraadt het gebruik van methylfenidaat, dexamfetamine, bupropion en atomoxetine in de lactatieperiode (Bron: *Farmacotherapeutisch Kompas*).

#### Aanbevelingen

Vrouwen met kinderwens wordt geadviseerd ADHD-medicatie in overleg met de behandelaar te staken in de zwangerschap en tijdens lactatie, totdat meer gegevens over de veiligheid voor het (ongeboren) kind beschikbaar zijn (PB).

35

#### 4.3.5 Overwegingen betreffende de cardiovasculaire risico's van ADHD-medicatie

Het toenemend gebruik van medicatie voor de behandeling van ADHD bij volwassenen leidt tot terechte bezorgdheid over de veiligheid van deze medicijnen bij langdurig gebruik. Een belangrijk aandachtspunt hierbij vormen de cardiovasculaire risico's van stimulantia, omdat deze medicijnen duidelijke cardiovasculaire effecten hebben.

In deze toelichting zullen de onderzoeksgegevens over de cardiovasculaire risico's van ADHD-medicatie kort besproken worden, waarbij de stimulantia apart behandeld worden.

40

Aansluitend worden aanbevelingen geformuleerd hoe in de praktijk met deze risico's om te gaan.

## 1. Stimulantia

- 5 De psychostimulantia methylfenidaat en dexamfetamine hebben duidelijke, dosisgebonden cardiovasculaire effecten. Door hun sympathicomimetische werking verhogen ze het vrijkomen van catecholamines, waaronder noradrenaline, wat van invloed is op de perifere  $\alpha$ - en  $\beta$ -adrenerge receptoren.  $\alpha$ -adrenerge stimulatie veroorzaakt vasoconstrictie en een toename van de perifere weerstand.  $\beta$ -adrenerge stimulatie leidt tot een verhoogde hartslag en een verhoogd slagvolume. Als gevolg van beide effecten treedt bloeddrukverhoging op. Cardiovasculaire bijwerkingen (hartkloppingen, tachycardie en dyspnoe) treden vaak op bij het gebruik van stimulantia. De bezorgdheid gaat met name over de langetermijneffecten van deze cardiovasculaire effecten.
- 10
- 15 Omdat het voorkomen van ernstige cardiovasculaire problemen (zoals plotse hartdood) bij kinderen en adolescenten zeldzaam is, is het voor deze leeftijdsgroepen moeilijk gebleken dit risico goed in kaart te brengen. Om deze reden is in het verleden voor deze leeftijdsgroepen een voorzichtig beleid met voldoende veiligheidsmaatregelen geadviseerd. Uitgebreide onderzoeken hebben het mogelijk gemaakt het risico beter te beschrijven en te nuanceren. Ook bij volwassenen zijn 3 uitgebreide en grote onderzoeken uitgevoerd (Holick e.a., 2009; Habel e.a., 2011; Schelleman e.a., 2012). Cardiovasculaire parameters zijn systematisch verzameld bij gerandomiseerd medicatieonderzoek.
- 20
- 25 Vastgesteld is dat het gebruik van stimulantia leidt tot een lichte verhoging van de bloeddruk (gemiddeld 1-5 mmHg) en van de polsslag (4-10 slagen/minuut). Deze veranderingen zijn vrijwel steeds klinisch onbetekenend, maar het langetermijneffect hiervan blijft onbekend. Er zijn geen aanwijzingen voor een significante verlenging van het QT-interval op het ECG door stimulantia.
- 30
- Uit de uitgebreidere langetermijnonderzoeken kan geconcludeerd worden dat het cardiovasculaire risico van stimulantia voor volwassenen erg beperkt is; wel gaven twee van de drie onderzoeken aanwijzingen voor een *safety signal* op cardiovasculair gebied (*veiligheidssignaal*: een *mogelijk* causaal verband tussen het medicijn en een cardiovasculair effect) (Holick e.a., 2009; Schelleman e.a., 2012).

## 35 2. Andere ADHD-medicatie

- Het gebruik van niet-stimulantia met noradrenerge eigenschappen, zoals atomoxetine, kan leiden tot een lichte verhoging van bloeddruk en hartslag. Deze stijgingen zijn wel statistisch significant, maar in de meeste gevallen klinisch onbelangrijk: meestal treden deze veranderingen op in het begin van de behandeling, om vervolgens te stabiliseren en
- 40
- weer te verdwijnen na stopzetten van de behandeling. Er is enige controverse over de vraag of atomoxetine een significante QT-verlenging kan veroorzaken, maar de bewijsvoering hiervoor is beperkt.
- 45
- Hoewel langetermijnonderzoek in dit geval beperkt is, zijn er tot op heden geen aanwijzingen gevonden dat het gebruik van bupropion tot een verhoogd cardiovasculair risico leidt.

## Aanbevelingen

- 50 Ondanks enige controverse rondom de beschikbare onderzoeksgegevens, moet het risico op cardiovasculaire incidenten bij het gebruik van ADHD-medicatie als erg laag

beschouwd worden. Bij gezonde volwassenen levert het gebruik van deze medicijnen geen problemen op op dit gebied. Wel is het belangrijk – zoals bij alle medicatie – het gebruik goed te monitoren.

5 Voorafgaand aan de behandeling moeten mogelijke cardiovasculaire risico's goed in kaart  
gebracht worden, onder meer door het afnemen van een uitgebreide persoonlijke en  
familiale cardiovasculaire anamnese. Wanneer sprake is van een hartprobleem, zeker  
wanneer patiënt hiervoor nog onder behandeling is, is vooraf overleg met de cardioloog  
aangewezen. Ook als de familieanamnese belast is voor hart- en vaatlijden kan dit nodig  
10 zijn. Bloeddruk en pols worden tijdens de instelfase en de onderhoudsbehandeling  
gemonitord. Op dit moment zijn er onvoldoende argumenten om een routine-ECG te  
maken bij alle patiënten, voorafgaand aan medicamenteuze behandeling.

#### 15 4.3.6 Agressiviteit als aandachtspunt in de medicamenteuze behandeling

Door hun ernstig verstorende effecten verdienen problemen met agressieregulatie  
bijzondere aandacht bij de behandeling van ADHD. Impulsief agressief gedrag komt vaak  
voor bij ADHD-patiënten.

20 Agressiviteit is een bekende bijwerking bij misbruik van stimulantia, met name bij  
chronisch gebruik van hoge doseringen. Om die reden is het begrijpelijk dat er enige  
vrees bestaat over het optreden van agressie tijdens behandeling met stimulantia,  
waarbij dan onduidelijk kan zijn of dit een bijwerking is van de medicatie, dan wel een  
(toename van een) uiting van de stoornis.

25 Er zijn geen aanwijzingen dat stimulantia bij niet-agressieve patiënten plotseling tot  
ernstige agressie kunnen leiden. Hoewel agitatie en agressie in het *Farmacotherapeutisch  
kompas* als vaak optredende bijwerkingen (frequentie: 1-10%) vermeld worden, hoeft dit  
in de praktijk geen al te grote problemen te geven, mits de volgende maatregelen  
30 genomen worden:

- Vooraf wordt met de patiënt geïnventariseerd in hoeverre en op welke manier sprake is  
van agressieregulatieproblemen.

- Het is belangrijk de patiënt goed te informeren dat een toename van agressiviteit zich  
in de meeste gevallen voordoet in de beginfase van de behandeling, met name bij het  
35 instellen van de stimulerende medicatie. Deze zal dan meestal gepaard gaan met andere  
bijwerkingen zoals prikkelbaarheid en toegenomen onrust. Door patiënten hierover in te  
lichten, kunnen zij tijdig gepaste maatregelen nemen, zoals overleggen met hun  
behandelaar en de medicatie in dosis verminderen of staken.

Het komt vaker voor dat agressiviteit juist optreedt ná het uitwerken van de  
40 stimulerende medicatie (*rebound*), hetgeen pleit voor adequater (tijdiger) doseren of  
voor het inzetten van langwerkende medicatie.

Overigens zijn er aanwijzingen in de literatuur en in klinische praktijk dat  
agressieregulatieproblemen bij ADHD juist verminderen door gebruik van effectieve  
medicatie (Pappadopulos e.a., 2006; Retz & Rösler, 2009).

45

## Aanbevelingen

5 Agressief gedrag kan deel uitmaken van de ADHD-symptomen, maar ook een bijwerking zijn van (het uitwerken van) de medicatie. Problemen met agressieregulatie dienen voor en tijdens de behandeling met medicatie geïnventariseerd, en vervolgens gemonitord te worden, om zo nodig passende maatregelen te kunnen nemen. Vaak nemen prikkelbaarheid en agressie juist af met medicatie voor ADHD (PB).

### 4.3.7 *Duur en continuïteit van medicamenteuze behandeling*

10 Vergeleken met kinderen is er bij volwassenen met ADHD nog relatief weinig onderzoek met ADHD-medicatie verricht, zoals uit het eerdere literatuuroverzicht is gebleken. Omdat ADHD bij kinderen en volwassenen echter dezelfde kenmerken, vergelijkbaar disfunctioneren en dezelfde neurobiologische achtergronden heeft, kunnen de resultaten van onderzoek bij kinderen ten dele geëxtrapoleerd worden naar volwassenen. Bij  
15 kinderen zijn de effectiviteit en de veiligheid van psychostimulantia over de langere termijn ook met onderzoek aangetoond (Hechtman & Greenfield, 2003). Dit sluit aan bij de positieve ervaringen in de klinische praktijk.

20 Bij volwassenen is onderzoek naar de effectiviteit van ADHD-medicatie over langere termijn nog beperkt (Biederman e.a., 2005). In de afgelopen 20 jaar is de klinische ervaring toegenomen, nu meer volwassenen met ADHD in behandeling gekomen zijn. De algemene trend hierbij is dat wanneer door middel van medicatie vermindering van de ADHD-symptomen is bereikt, de effectiviteit van de medicatie bij blijvend gebruik ook over langere termijn behouden blijft. De gebruikte medicijnen zijn ook op langere termijn  
25 veilig gebleken: het bijwerkingenprofiel verandert in de loop van de behandeling niet en toxische reacties op langere termijn zijn zeldzaam.

30 Omdat ADHD een chronische stoornis is, adviseert de werkgroep bij gebleken effectiviteit en geringe bijwerkingen, langdurig gebruik van deze medicatie. Wel blijven geregele controles noodzakelijk om de effectiviteit en bijwerkingen van de medicatie te evalueren en de noodzaak van blijvend medicatiegebruik te beoordelen.

## Aanbevelingen

35 In de medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen is een individuele benadering belangrijk; hulpverleners dienen op zijn minst jaarlijks de medicatie en de gebruikte doseringen te evalueren, evenals het effect van de behandeling op comorbide aandoeningen en stemmingswisselingen (PB).

In principe is de behandeling van volwassenen met ADHD een langetermijnbehandeling. Bij een adequate respons dient de medicamenteuze behandeling voortgezet te worden zolang deze klinisch effectief is. Dit moet men jaarlijks beoordelen. Een dergelijke beoordeling omvat een uitgebreide evaluatie van de klinische noodzaak, de voordelen en de bijwerkingen van de medicamenteuze behandeling. Hierbij wordt rekening gehouden met de visie van de patiënt zelf en waar mogelijk met die van een partner, ouder, vriend of betrokkene, met aandacht voor de verschillen tussen deze visies. Naast het evalueren van de gebruikte dosering moet men ook kijken naar het effect van gemiste doseringen, geplande dosisverlagingen en korte periodes zonder behandeling. Verder wordt de

aanwezigheid van comorbide psychiatrische problematiek nagegaan. Ten slotte wordt de noodzaak van aanvullende psychologische, sociale en beroepsmatige ondersteuning van de patiënt geëvalueerd (PB).

## 4.4 Samenvattende aanbevelingen

### 4.4.1 Aanbevolen rangorde van de besproken medicatie

Op grond van het verrichte literatuuronderzoek, aangevuld met eigen praktijkervaring, komt de werkgroep tot de volgende rangorde:

5

#### Medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen

Eerste keuze: methylfenidaat, dexamfetamine

Tweede keuze: atomoxetine

Derde keuze: bupropion

10 Methyfenidaat en amfetaminepreparaten worden al langdurig gebruikt in de behandeling van ADHD. Hun effectiviteit is bij herhaling in onderzoek gerepliceerd, met name bij kinderen, in mindere mate bij ook volwassenen. Hoewel er geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar is, is in dit literatuuronderzoek de gevonden effectiviteit van beide middelen nagenoeg gelijk. Deze onderzoeksresultaten worden bevestigd door de klinische praktijk. Vandaar dat deze medicijnen beide als eerste keuze door de werkgroep worden aangeduid. Patiënten dienen in de gelegenheid te worden gesteld beide middelen van eerste keuze te proberen om tot de best passende behandeling te komen.

15  
20 Uit onderzoek blijkt dat er aanwijzingen zijn dat atomoxetine en bupropion een positief effect kunnen hebben op de ADHD-symptomen en kunnen leiden tot een algehele klinische verbetering; zij het minder overtuigend dan de stimulantia. Dit komt overeen met de klinische praktijk. De werkgroep adviseert deze medicijnen daarom respectievelijk als tweede en als derde keuze in te zetten wanneer de psychostimulantia niet effectief gebleken zijn of de patiënt deze niet verdraagt.

25 De bewijsvoering voor modafinil is nog minder overtuigend, om deze reden kan de werkgroep dit middel slechts als vierde keuze adviseren, wanneer behandeling met de drie eerstgenoemde middelen onvoldoende resultaat heeft. In dit verband is het belangrijk ook de mogelijkheid van desipramine<sup>8</sup> (een tricyclisch antidepressivum, niet opgenomen in het literatuuronderzoek) te vermelden, waarvan in ouder onderzoek de effectiviteit bij ADHD bij volwassenen is aangetoond. De bijwerkingen maken dit middel tot een minder aantrekkelijke keuze, pas in te zetten bij negatief resultaat van de eerder genoemde middelen.

#### Aanbevelingen

Methylfenidaat en dexamfetamine zijn de middelen van eerste keuze in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

Langwerkende preparaten verdienen hierbij de voorkeur, in de eerste plaats omdat ze de therapietrouw en daarmee de effectiviteit van de behandeling bevorderen, daarnaast

<sup>8</sup> desipramine is niet meer beschikbaar op de Nederlandse markt. Om deze reden wordt als vervanging imipramine geadviseerd.



omdat ze minder tot geen risico op misbruik (ook niet door derden) met zich mee brengen (PB).

Methylfenidaat en dexamfetamine zijn volwaardige alternatieven: wanneer een behandeling met methylfenidaat niet effectief is gebleken, wordt als volgende stap een behandeling met dexamfetamine geadviseerd en vice versa (EB).

Atomoxetine en bupropion zijn de middelen van respectievelijk tweede en derde keuze in de medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD (EB).

Wanneer behandeling met methylfenidaat of dexamfetamine onvoldoende effectief is gebleken of de patiënt deze niet goed verdraagt, kunnen eerst atomoxetine en vervolgens bupropion worden overwogen (EB).

#### 5 4.4.2 Algemene aanbevelingen voor medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD

10 In deze paragraaf<sup>9</sup> wordt een aantal algemene aanbevelingen geformuleerd voor de medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen. Veel van deze aanbevelingen zijn niet specifiek voor ADHD, maar zijn een integraal onderdeel van de adequate medicamenteuze behandeling van psychische stoornissen. Gezien het belang van medicatie bij de behandeling van ADHD worden ze hier expliciet vermeld.

Medicamenteuze behandeling van volwassenen met ADHD moet uitgevoerd worden door een psychiater of een andere arts getraind in de diagnostiek en behandeling van ADHD (PB).

Pas na adequate behandeling van de ADHD (met zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies) en stabilisatie van de comorbide stoornissen, kunnen het voorschrijven van de medicatie en de verdere monitoring uitgevoerd worden door de huisarts in de eerste lijn. Om deze reden wordt deskundigheidsbevordering van huisartsen over de behandeling van ADHD bij volwassenen door de werkgroep aanbevolen (PB).

- Alvorens de behandeling met medicatie bij volwassenen met ADHD te starten is een volledig onderzoek geïndiceerd, dat naast psychiatrisch onderzoek en sociale anamnese inhoudt (PB):
  - somatische voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, inclusief:
  - onderzoek naar de voorgeschiedenis van inspanningsgerelateerde syncope, kortademigheid en andere cardiovasculaire verschijnselen, en meer specifiek de somatische contra-indicaties van de te gebruiken medicijnen;
  - pols en bloeddruk;
  - gewicht;
  - familieanamnese naar hart- en vaatziekten;
  - een ECG wanneer er sprake is van een somatische voorgeschiedenis of

<sup>9</sup> De aanbevelingen in paragraaf 4.2 en 4.3 zijn een bewerking van de adviezen zoals geformuleerd in de NICE-richtlijn voor de behandeling van ADHD (NICE guideline on ADHD 2009).

familieanamnese met ernstige cardiovasculaire aandoeningen, een voorgeschiedenis van plotselinge hartdood bij jonge familieleden of abnormale bevindingen bij het cardiologisch onderzoek;

- Risico-inventarisatie aangaande middelenmisbruik en oneigenlijk gebruik.

Medicamenteuze behandeling voor volwassenen met ADHD moet altijd deel uitmaken van een uitgebreid behandelprogramma gericht op psychologische, gedragsmatige en educatieve of beroepsmatige problemen (PB).

Een goede kennis van de gebruikte medicatie bij de behandeling van ADHD en de verschillende bereidingsvormen is essentieel. Het is van belang met een lage dosis te starten en omhoog te titreren, daarbij de effecten en bijwerkingen zorgvuldig monitorend, bij voorkeur met een symptoom- en bijwerkingenlijst. Voor sommige volwassenen moeten hoge doseringen voorgeschreven worden (PB).

Met het oog op het optimaliseren van de behandeling met medicatie, dient de initiële dosis getitreerd te worden op geleide van symptomen en bijwerkingen gedurende 4-6 weken (PB).

Gedurende de titratiefase dienen symptomen en bijwerkingen te worden geregistreerd na elke wijziging in de dosering, door de behandelaar samen met de patiënt met ADHD, en waar mogelijk een betrokkene (bijvoorbeeld een partner, ouder of goede vriend). De vooruitgang moet beoordeeld worden (bijvoorbeeld door wekelijkse telefonische contacten en bij elke dosiswijziging) door een specialist (PB).

De communicatie tussen hulpverlener en volwassene met ADHD wordt verbeterd door psycho-educatie en gesprekken tussen beiden. Deze gesprekken kunnen, met toestemming van de patiënt, in aanwezigheid van een partner, ouder, goede vriend of betrokkene plaatsvinden (PB).

Duidelijke instructies over medicatiegebruik in beeldmateriaal of geschreven materiaal dienen informatie te bevatten over dosering (dosis en duur), wijze van innemen en bijwerkingen en hoe hierop kan worden gecontroleerd (PB).

5

Hulpverleners dienen volwassenen met ADHD (en hun partners) aan te moedigen verantwoordelijk te zijn voor hun eigen gezondheid, inclusief de medicatie-inname zoals voorgeschreven. Hierbij kunnen ze gewezen worden op het bestaan van patiëntenverenigingen, zoals Impuls en Balans, die hen hierbij kunnen ondersteunen (PB).

Hulpverleners dienen volwassenen met ADHD (en hun partners) te adviseren bij het gebruik van reminders voor tijdige medicatie-inname, bijvoorbeeld klokalarmen, pillendozen met speciale notities en door routines in te bouwen in de medicatie-inname (bijv. altijd na de maaltijd of na het tanden poetsen) (PB).

Voorschrijvers moeten bekend zijn met de farmacokinetische profielen van de gereguleerde en onmiddellijke afgiftepreparaten, zodat de behandeling effectief getimed en afgestemd kan worden op de individuele behoefte van de volwassene (PB).

Voorschrijvers moeten bekend zijn met de wettelijke voorschriften op het gebied van het voorschrijven en aanbieden van stimulerende middelen (PB).

## Monitoren van bijwerkingen

### *Gewicht*

5

Bij patiënten die ADHD-medicatie gebruiken, dient 3 en 6 maanden na de start van de medicatie het gewicht gemeten te worden, en elke 6 maanden daarna (PB).

Wanneer er bewijs is voor gewichtsverlies geassocieerd met de medicamenteuze behandeling van de volwassene met ADHD, moeten behandelaars overwegen de body mass index (BMI) te monitoren en verandering van medicatie overwegen indien het gewichtsverlies persisteert (PB).

Strategieën om gewichtsverlies bij mensen met ADHD tegen te gaan zijn (PB):

- de medicatie tijdens of na de maaltijd nemen in plaats van ervoor;
- extra maaltijden of snacks vroeg in de ochtend of laat in de avond nemen wanneer het stimulerende effect van de medicatie uitgewerkt is;
- dieetadvies inwinnen;
- kiezen voor gezond voedsel met een hoge calorische waarde.

### *Bloeddruk*

10

Bij mensen met ADHD dienen pols en bloeddruk gevolgd en genoteerd te worden na elke dosisverandering en daarna regelmatig (PB). Bij een positief effect van de medicatie op de ADHD-symptomen en een verhoogde bloeddruk, dient een afweging te worden gemaakt om de verhoogde bloeddruk mee te behandelen.

### *Optreden van psychose*

Wanneer er psychotische symptomen (zoals wanen of hallucinaties) ontstaan na starten met methylfenidaat of dexamfetamine, dient de medicatie gestaakt te worden en dient er een volledig psychiatrisch onderzoek plaats te vinden. Antipsychotische of stemmingsstabiliserende medicatie dient overwogen te worden. Niet-stimulerende medicatie kan een alternatief zijn voor de behandeling met stimulantia (PB).

15 *Tics*

Wanneer er tics ontstaan bij mensen die methylfenidaat of dexamfetamine gebruiken, moet beoordeeld worden of (PB):

- de tics gerelateerd zijn aan de stimulantia (in hun natuurlijk beloop kunnen tics toe- en afnemen);
- de nadelen van de tics opwegen tegen de voordelen van de behandeling voor ADHD.

Wanneer tics gerelateerd zijn aan stimulantia, verminder dan de dosering van de

methyfenidaat of dexamfetamine en overweeg over te stappen op niet-stimulerende medicatie of stop de behandeling met medicatie (PB).

*Optreden van angstklachten*

Angstsymptomen, tot zelfs paniek, kunnen door stimulantiagebruik opgewekt worden, vooral bij volwassenen met een voorgeschiedenis van angstklachten (PB).

Waar nodig combineer de medicamenteuze behandeling met een antidepressivum tegen angst of verlaag de dosering van de stimulantia (PB).

## Hoofdstuk 5 Implementatie en evaluatie van de richtlijn

### 5.1 Implementatie van deze richtlijn

5 Uit onderzoek is bekend dat allerlei beperkende en bevorderende factoren van invloed zijn op het in gebruik nemen van een nieuwe richtlijn door professionals in de dagelijkse praktijk (Fleuren e.a., 2002; Grol & Wensing, 2006; Leentjens & Burgers, 2008).

#### *Algemene factoren*

10 De richtlijn ADHD bij volwassenen beperkt zich tot de onderwerpen diagnostiek en medicamenteuze behandeling. Dit vereenvoudigt de implementatie en biedt, indien goed uitgevoerd, een stevige basis voor de invoering van de toekomstige Zorgstandaard ADHD.

#### *Professional*

15 ADHD is binnen het veld van de volwassenenpsychiatrie een vrij nieuwe diagnose en maakt pas sinds 2012 deel uit van de opleiding tot psychiater. Dit betekent dat de kennis over ADHD bij volwassenen bij een grote groep professionals mogelijk nog onvoldoende is. Wat is de attitude van de professional ten opzichte van de richtlijn?

#### *Patiënt*

20 Belangrijke factoren zijn: is de patiënt voldoende op de hoogte van de inhoud van de richtlijn? Voelt de patiëntenvereniging zich voldoende gehoord bij de ontwikkeling van de richtlijn? Is er weerstand tegen de aanbevelingen in de richtlijn?

25 Bij de totstandkoming van deze richtlijn is de patiëntenvereniging betrokken geweest bij het bepalen van de uitgangsvragen, tijdens de ontwikkeling, en in de klankbordfase.

#### *Beroepsvereniging*

30 Promoot de beroepsvereniging de richtlijn voldoende?  
Een mogelijke beperking is dat fase I van de richtlijn vooralsnog alleen online zal verschijnen.

#### *GGZ-instelling*

35 Biedt de instelling voldoende budget voor scholing en implementatie (bijvoorbeeld voor personeel)?  
Richt de instelling zich op de juiste patiëntgroepen? Het zorgaanbod gericht op de groep volwassenen met ADHD is mede door een gebrek aan kennis en ervaring bij professionals landelijk nog onvoldoende breed toegankelijk. Om het zorgaanbod uit te breiden, kan gedacht worden aan samenwerkingsverbanden tussen instellingen en/of disciplines.

40

#### *Macrosysteem*

45 Hoe beïnvloeden wetten, regels en financiering de implementatie van de richtlijn?  
De kosten van medicatie - voor de langwerkende preparaten dienen patiënten bij te betalen – maken een optimale behandeling vaak moeizaam.

## 5.2 Adviezen en hulpmiddelen bij implementatie

5 Grol en Wensing (2006) beschrijven een aantal fasen van implementatie die managers, teams en professionals doormaken om een vernieuwing te integreren. Bij elke fase kunnen zich problemen voordoen. Om de toepassing van de aanbevelingen in deze richtlijn mogelijk te maken, formuleerde de richtlijnwerkgroep een aantal adviezen en hulpmiddelen per fase.

### *Oriëntatie*

10 Van belang in deze fase is dat zorgverleners, teams en instellingen op de hoogte gebracht worden van het feit dat er een richtlijn ADHD bij volwassenen is. In deze fase gaat het om het zich bewust zijn van het bestaan van de richtlijn en het belang hiervan. Een kartrekker kan hierin een belangrijke rol spelen.

### *Inzicht*

15 In deze fase weten de individuen wat de nieuwe richtlijn inhoudt en wat er van hen verwacht wordt. Inzicht en bewustwording van wat er afwijkend is in het huidige handelen ten opzichte van de aanbevelingen uit de richtlijn is van belang. Dit kan leiden tot reflectie op het ontwikkelen van competenties. De inhoud van de richtlijn vertalen naar concrete aanpassingen op de werkvloer maakt dat de richtlijn meer gaat 'leven'.

20

### *Acceptatie*

25 In deze fase zijn managers, teams en professionals ervan overtuigd dat de richtlijn waardevol en effectief is. Sommige hulpverleners zullen moeite hebben de richtlijn te accepteren. Het in kaart brengen van de weerstand kan waardevol zijn en aanknopingspunten bieden voor bijsturing.

Vaak is tijd een veelgehoord knelpunt. Echter, werken met bewezen effectieve interventies is geen extra werk, maar basiskwaliteit.

### *Verandering*

30 In deze fase worden benodigde vaardigheden aangeleerd en wordt gestart met de nieuwe werkwijze. Belangrijk is dat men het gevoel krijgt dat deze werkwijze werkt en haalbaar is. Monitoren is in deze fase van belang en biedt informatie voor bijsturing. Bepaal een aantal concrete doelen en geef aan wat, wanneer en door wie gemeten wordt.

35

### *Behoud van verandering*

40 De richtlijn wordt een vast onderdeel van de dagelijkse routines en processen in de praktijk. De aanbevelingen vanuit de richtlijn zullen ingepast moeten worden in zorgplannen en/of het elektronisch patiëntendossier. Werkbegeleiding, intervisie of supervisie kunnen een hulpmiddel zijn om niet in oude gewoontes terug te vallen.

## 5.3 Basisindicatoren voor kwaliteitstoetsing

45 De richtlijnwerkgroep beveelt aan om op basis van de adviezen in deze eerste fase van de richtlijn, de kwaliteit van de zorg voor volwassenen met ADHD, en het effect van de behandeling regelmatig te evalueren. Suggesties voor kwaliteitsindicatoren van de zorg voor volwassenen met ADHD zijn:

- Basisindicatoren voor de kwaliteit van zorg:
  - 50 - Een vaste behandelaar: het percentage patiënten met een vaste behandelaar
  - Het aantal patiënten bij wie voor de diagnose ADHD de DIVA 2.0 is afgenomen

- Psycho-educatie: het percentage patiënten dat een psycho-educatiecursus heeft gevolgd
- Farmacotherapie: het percentage patiënten dat ingesteld is op medicatie volgens de adviezen in de richtlijn
- 5 - Samenhang behandelaanbod: is er naast farmacologisch behandelaanbod ook psychologische behandeling van ADHD (onder andere coaching, cognitieve gedragstherapie) en bijkomende stoornissen?
- Basisindicatoren voor het effect van de behandeling:
  - 10 - Gebruik van meetinstrumenten om het effect van de medicamenteuze behandeling en van de verbetering van het functioneren te evalueren (bijvoorbeeld met een vragenlijst, eventueel via routine outcome monitoring (ROM)).
  - 15 - Gebruik van meetinstrumenten om de ernst van comorbide stoornissen te evalueren

## Referenties

- Abrines, N., Barcons, N., Marre, D., Brun, C., Fornieles, A., & Fumadó, V. (2012). ADHD-like symptoms and attachment in internationally adopted children. *Attachment & Human Development*, 14(4), 405-423.
- 5 Adler, L.A., Barkley, R.A., Wilens, T.E., & Ginsberg, D.L. (2006). Differential diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *Primary Psychiatry*, 13(5), 1-14.
- Adler, L.A., Goodman, D.W., Kollins, S.H., Weisler, R.H., Krishnan, S., Zhang, Y., e.a. (2008). Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(9), 1364-1373.
- 10 Adler, L., Spencer, T., McGough, J.J., & Jiang, H. (2009b). Long-term effectiveness and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 12(5), 449-459.
- Adler, L.A., Spencer, T., McGough, J.J., Jiang, H., & Muniz, R. (2009d). Long-term effectiveness and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 12(5), 449-59.
- 15 Adler, L.A., Spencer, T.J., Milton, D.R., Moore, R.J., & Michelson, D. (2005). Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(3), 294-299.
- Adler, L., Wilens, T., Zhang, S., Durell, T., Walker, D., Schuh, L., e.a. (2009c). Retrospective safety analysis of atomoxetine in adults ADHD patients with or without comorbid alcohol abuse and dependence. *American Journal on Addictions*, 18, 393-401.
- 20 Adler, L.A., Zimmerman, B., Starr, L.H., Silber, S., Palumbo, J., Orman, C., & Spencer, T. (2009a). Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(3), 239-247.
- 25 American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4th edition). Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders* (5th edition). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Barkley, R.A., & Murphy, K.R. (1998). *Attention-deficit hyperactivity disorder. A clinical workbook*. New York: Guilford Press.
- 30 Barkley, R.A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 279-289.
- Barkley, R.A., e.a. (2006). Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(2), 192-202.
- 35 Barton, J. (2005). Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Disease in Childhood*, 90(Suppl 1), i26-9.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Milberger, S.J., Chen, J.G., Mick, L., Greene E., e.a. (1996). Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(9), 1193-1204.
- 40 Biederman, J., Faraone, S.V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K.A., e.a. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150(12), 1792-8.
- 45 Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S.V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 816-818.
- Biederman, J., Mick, E., Surman, C., Doyle, R., Hammerness, P., Harpold, T., e.a. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 59, 829-835.
- 50 Biederman, J., Mick, E., Surman, C., Doyle, R., Hammerness, P., Kotarski, M., e.a. (2010). A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 549-553.
- 55 Biederman, J., Spencer, T.J., Wilens, T.E., Weisler, R.H., Read S.C., & Tulloch S.J. (2005). Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrums*, 10(12, Suppl 20), 16-25.



- Bijlenga, D., e.a. (2013). Associations between sleep characteristics, seasonal depressive symptoms, lifestyle, and ADHD symptoms in adults. *Journal of Attention Disorders*, 17(3), 261-274.
- Bolea-Alamañac, B.M., Green, A., Verma, G., Maxwell, P., & Davies, S.J. (2014a). Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(1), 96-101.
- Bolea-Alamañac, B., Nutt, D.J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., e.a., British Association for Psychopharmacology (2014b). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal for Psychopharmacology*, 28(3), 179-203.
- Boonstra, A.M., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A., & Buitelaar, J.K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: A meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 35(8), 1097-1108.
- Botting, N. Powls, A., Cooke, R.W., & Marlow, N. (1997). Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weight children at 12 years. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 38(8), 931-941.
- Bouffard, R., Hechtman, L., Minde, K., & Iaboni-Kassab, F. (2003). The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48(8), 546-554.
- Bradley, C. (1937). The behavior of children receiving benzedrine. *The American Journal of Psychiatry*, 94, 577-585.
- Brown, T.E. (1996). *Brown Attention-Deficit Disorder Scales for adolescents and adults*. San Antonio: The psychological Corporation.
- Bushe, C.J., & Savill, N.C. (2013). Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: Focus on clinical efficacy and safety. *Journal of Psychopharmacology*, Mar 12. [Epub ahead of print]
- Bymaster, F.P., Katner, J.S., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., e.a. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 699-711.
- Caisley, H., & Müller, U. (2012). Adherence to medication in adults with attention deficit hyperactivity disorder and pro re nata dosing of psychostimulants: a systematic review. *European psychiatry*, 27(5), 343-349.
- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) (2011). *Canadian ADHD Practice Guidelines*. (Third Edition). Toronto: CADDRA.
- Carpentier, P.J., Jong, C.A.J. de, Dijkstra, B.A.G., Verbrugge, C.A.G., & Krabbe, P.F.M. (2005). A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction*, 100, 1868-1874.
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., e.a. (2008) DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1450-1460.
- Coghill, D., & Sonuga-Barke, E.J. (2012). Annual research review: Categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders - implications of recent empirical study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 469-489.
- Cortese, S., Angriman, M., Maffei, C., e.a. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Critical reviews in food science and nutrition*, 48(6), 524-537.
- D'Agati, E., Casarelli, L., Pitzianti, M.B., & Pasini, A. (2010). Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(3), 441-445.
- Dalsgaard, S., e.a. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*, Feb 26.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie. (2015) *Leitlinien ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie. www.awmf.org
- Dideriksen, D., Pottegard, A., Hallas, J., Aagaard, L., & Damkier, P. (2013). First trimester in utero exposure to methylphenidate. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 112, 73-76.
- Dijk, F. van, Lappenschaar, M., Kan, C., Verkes, R.J., & Buitelaar, J. (2011). Lifespan attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder symptoms in female patients: a latent class approach. *Psychiatry Research*, 190(2-3), 327-334.

- Doshi, J.A., Hodgkins, P., Kahle, J., Sikirica, V., Cangelosi, M.J., Setyawan, J., e.a. (2012). Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(10), 990-1002.e2.
- 5 Dresel, S., Krause, J., Krause, K.H., LaFougere, C., Brinkbäumer, K., Kung, H.F., e.a. (2000). Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27(10), 1518-24.
- Epstein, J., Johnson, D.E., & Conners, C.K. (2001). *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID)*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- 10 Epstein, J.N., & Kollins, S.H. (2006). Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *Journal of Attention Disorders*, 9(3), 504-514.
- Ewijk, H. van, Heslenfeld, D.J., Zwiers, M.P., Buitelaar, J.K., & Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1093-1106.
- 15 Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., e.a. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry*, 190, 402-409.
- Fleuren, M.A.H., Wiefferink, C.H., & Paulussen, T.G.W. (2002). *Belemmerende en bevorderende factoren bij de implementatie van zorgvernieuwingen in organisaties*. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid.
- 20 Fones, C.S., Pollack, M.H., Susswein, L., & Otto, M. (2000). History of childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) features among adults with panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 58(2), 99-106.
- Fredriksen, M., e.a. (2014). Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(2), 87-99.
- 25 Froehlich, T.E., Anixt, J.S., Loe, I.M., Chirdkiatgumchai, V., Kuan, L., & Gilman, R.C. (2011). Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, 13(5), 333-44.
- Fuemmeler, B.F., Ostbye, T., Yang, C., McClernon, F.J., & Kollins, S.H. (2010). Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: a population-based study. *International Journal of Obesity (Lond)*, 5(6), 852-862.
- 30 Furczyk, K., & Thome, J. (2014). Adult ADHD and suicide. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(3), 153-158.
- Ginsberg, Y., & Lindefors, N. (2012). Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *British Journal of Psychiatry*, 200(1), 68-73.
- 35 Ginsberg, Y., Hirvikoski, T., & Lindefors, N. (2010). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry*, 10, 112.
- 40 Ginsberg, Y., Långström, N., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2013). ADHD and criminality: could treatment benefit prisoners with ADHD who are at higher risk of reoffending? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(4), 345-348.
- Ginsberg, Y., Quintero, J., Anand, E., Casillas, M., & Upadhyaya, H.P. (2014). Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(3).
- 45 Gizer, I.R., Ficks, C., & Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics*, 126(1), 51-90.
- Goossensen, M.A., van de Glind, G., Carpentier, P.J., Wijzen, R.M., van Duin, D., & Kooij, J.J. (2006). An intervention program for ADHD in patients with substance use disorders: preliminary results of a field trial. *Journal of Substance Abuse and Treatment*, 30(3), 253-259.
- 50 Graaf, R. de, Kessler, R.C., Fayyad, J., Have, M. ten, Alonso, J., Angermeyer, M., e.a. (2008). The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(12), 835-842.
- 55 Grol, R., & Wensing, M. (2006). *Implementatie: Effectieve verbetering van de patiëntenzorg*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.
- Guendelman, M.D., Ahmad, S., Meza, J.I., Owens, E.B., Hinshaw, S.P. (2015). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder predicts intimate partner victimization in young women. *Journal of Abnormal Child Psychology*, Feb 10. [Epub ahead of print]

- Guldborg-Kjär, T., & Johansson, B. (2009). Old people reporting childhood AD/HD symptoms: Retrospectively self-rated AD/HD symptoms in a population-based Swedish sample aged 65-80. *Nordic Journal of Psychiatry*, *63*(5), 375-382.
- 5 Habel, L.A., Cooper, W.O., Sox, C.M., Chan, K.A., Fireman, B.H., Arbogast, P.G., e.a. (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*, *306*, 2673-2683.
- Hawton, K., e.a. (2013). Psychiatric disorders in patients presenting to hospital following self-harm: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *151*(3), 821-830.
- 10 Hechtman, L., & Greenfield, B. (2003). Long-term use of stimulants in children with attention deficit hyperactivity disorder: safety, efficacy, and long-term outcome. *Paediatric Drugs*, *5*(12), 787-794.
- Heiligenstein, E., Conyers, L.M., Berns, A.R., & Smith, M.A. (1998). Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. *Journal of American College Health*, *46*, 185-188.
- 15 Holick, C.N., Turnbull, B.R., Jones, M.E., Chaudhry, S., Bangs, M.E., & Seeger, J.D. (2009). Atomoxetine and cerebrovascular outcomes in adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *29*, 453-460.
- Jain, U., Hechtman, L., Weiss, M., Ahmed, T.S., Reiz, J.L., Donnelly, e.a. (2007). Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 268-277.
- 20 Jasinski, D.R., Faries, D.E., Moore, R.J., Schuh, L.M., & Allen, A.J. (2008). Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug and Alcohol Dependence*, *95*(1-2), 140-146.
- Kaye, S., e.a. (2014). Risk behaviours among substance use disorder treatment seekers with and without adult ADHD symptoms. *Drug & Alcohol Dependence*, *144*, 70-77.
- 25 Konstenius, M., Jayaram-Lindstrom, N., Beck, O., & Franck, J. (2010). Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*, *108*, 130-133.
- Kooij, J.J.S., Burger, H., Boonstra, A.M., Van Der Linden, P.D., Kalma, L.E., & Buitelaar, J.K. (2004). Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomised placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine*, *34*, 973-982.
- 30 Kooij, J.J.S., Buitelaar, J.K., Oord, E.J. van den, Furer, J.W., Rijnders, C.A., & Hodiament, P.P. (2005). Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine*, *35*(6), 817-827.
- Kooij, J.J.S., & Francken, M.H. (2010). Diagnostisch Interview voor ADHD (DIVA 2.0) bij volwassenen. DIVA Foundation. In: Kooij, J.J.S. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. (3<sup>de</sup> druk). Amsterdam: Pearson Assessment and Information. [www.divacenter.eu](http://www.divacenter.eu).
- 35 Kooij, J.J.S., Boonstra, A.M., Swinkels, S.H.N., Bekker, E.M., Noord, I. de, & Buitelaar, J.K.E. (2008). Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *Journal of Attention Disorders*, *11*(4), 445-458.
- 40 Kooij, J.J.S., Bejerot, S., Blackwell, A., e.a. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, *3*(10), 67.
- Kooij, J.J.S. (2010). *ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling*. (3<sup>de</sup> druk). Amsterdam: Pearson Assessment and Information.
- 45 Krause, K.H., Dresel, S.H., Krause, J., La Fougere, C., & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*(7), 605-613.
- Leentjens, A., & Burgers, J. (2008). Welke factoren zijn belangrijk bij succesvolle implementatie van richtlijnen? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, *50*(6), 329-335.
- 50 Levin, E.D., Conners, C.K., Silva, D., Canu, W., & March, J. (2001). Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *9*(1), 83-90.
- Levin, F.R., Evans, S.M., Brooks, D.J., Kalbag, A.S., Garawi, F., & Nunes, E.V. (2006) Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, *81*, 137-148.
- 55 Levin, F.R., Evans, S.M., Brooks, D.J., & Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, *87*, 20-29.
- Levin, F.R., Mariani, J.J., Specker, S., Mooney, M., Mahony, A., Brooks, D.J., e.a. (2015). Extended-release mixed amphetamine salts vs placebo for comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and cocaine use disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, April 18.
- 60

- Levy, F., Hay, D.A., McStephen M, Wood, C., & Waltman I. (1997) Attention-deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 737-744.
- 5 Lichtenstein, P., Halldner, L., Zetterqvist, J., Sjölander, A., Serlachius, E., Fazel, S., e.a. (2012). Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *New England Journal of Medicine*, 367(21), 2006-2014.
- Lieshout, M. van, Luman, M., Buitelaar, J., Rommelse, N.N., & Oosterlaan, J. (2013). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 33(4), 539-560.
- 10 Lim, L., Chantiluke, K., Cubillo, A.I., Smith, A.B., Simmons, A., Mehta, M.A., e.a. (2015). Disorder-specific grey matter deficits in attention deficit hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 45(5), 965-976.
- Loo, S.K., & Makeig, S. (2012). Clinical utility of EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder: a research update. *Neurotherapeutics*, 9(3), 569-587.
- 15 Maia, C.R., Stella, S.F., Mattos, P., Polanczyk, G.V., Polanczyk, C.A., & Rohde, L.A. (2015). The Brazilian policy of withholding treatment for ADHD is probably increasing health and social costs. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(1), 67-70.
- Manor, I., e.a. (2010). Possible association between attention deficit hyperactivity disorder and attempted suicide in adolescents - a pilot study. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(3), 146-150.
- 20 Matza, L.S., Devine, M.K., Haynes, V.S., Davies, E.W., Kostelec, J.M., Televantou, F., e.a. (2014). Health state utilities associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Patient Preference and Adherence*, 8, 997-1006.
- Mazaheri, A., Fassbender, C., Coffey-Corina, S., Hartanto, T.A., Schweitzer, J.B., & Mangun, G.R. (2013). Differential oscillatory electroencephalogram between attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and typically developing adolescents. *Biological Psychiatry*, 76, 422-429.
- 25 McCarthy, S., Cranswick, N., Potts, L., Taylor, E., & Wong, I.C. (2009). Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the general practice research database. *Drug Safety*, 32, 1089-1096.
- 30 McClernon, F.J., & Kollins, S.H. (2008). ADHD and smoking: from genes to brain to behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 131-147.
- McGough, J.J., & McCracken, J.T. (2006). Adult attention deficit hyperactivity disorder: Moving beyond DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1673-1675.
- 35 McRae-Clark, A.L., Carter, R.E., Killeen, T.K., Carpenter, M.J., White, K.G., & Brady KT. (2010). A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal on Addictions*, 19(6), 481-489.
- Medori, R., Ramos-Quiroga, J.A., Casas, M., Kooij, J.J.S., Niemela, A., Trott, G-E., e.a. (2008). A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS
- 40 methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63(10), 981-989.
- Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., Kelsey, D., Kendrick, K., Sallee, F.R., e.a.; Atomoxetine ADHD Study Group. (2001). Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108(5), E83.
- 45 Michelson, D., Adler, L., Spencer, T., Reimherr, F.W., West, S.A., Allen, A.J., e.a. (2003). Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry*, 53, 112-120.
- Michelson, D., Buitelaar, J.K., Danckaerts, M., Gillberg, C., Spencer, T.J., Zuddas, A., e.a. (2004). Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 43(7), 896-904.
- 50 Millstein, R.B., Wilens, T.E., Biederman, J., & Spencer, T.J. (1997). Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 2, 159-166.
- Millichap, J.G., & Yee, M.M. (2012). The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 129(2), 330-337.
- 55 Minzenberg, M.J., & Carter, C.S. (2008). Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1477-502.
- Modesto-Lowe, V., Chaplin, M., Soovajian, V., & Meyer, A. (2013). Are motivation deficits underestimated in patients with ADHD? A review of the literature. *Postgraduate Medicine*, 125(4), 47-52.
- 60

- Murphy, K., & Barkley, R.A. (1996). Prevalence of DSM -IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. *Journal of Attention Disorders*, 3, 147-161.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2008). NICE Guideline. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Manchester: NICE. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- 5 Noreika, V., Falter, C.M., & Rubia, K. (2013). Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 51(2), 235-266.
- Nylander, C., Tindberg, Y., & Fernell, E. (2015). Risky sexual behaviour among adolescents may be related to ADHD. *Acta Paediatrica*, Mar 12.
- 10 Pappadopulos, E., Woolston, S., Chait, A., Perkins, M., Connor, D.F., & Jensen, P.S. (2006). Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *Journal of the Canadian Academy for Child and Adolescent Psychiatry*, 15, 27-39.
- Paterson, R., Douglas, C., Hallmayer, J., Hagan, M., & Krupenia, Z. (1999). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder.
- 15 *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33(4), 494-502.
- Polanczyk, G.V., Salum, G.A., Sugaya, L.S., Caye, A., Rohde, L.A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(3), 345-365.
- Ramos-Quiroga, J.A., Picado, M., Mallorquí-Bagué, N., Vilarroya, O., Palomar, G., Richarte, V., e.a. (2013). The neuroanatomy of attention deficit hyperactivity disorder in adults: structural and functional neuroimaging findings. *Revista de Neurologia*, 56 Suppl 1, S93-106.
- 20 Reimherr, F.W., Hedges, D.W., Strong, R.E., Marchant, B.K., & Williams, E.D.(2005). Bupropion SR in adults with ADHD: a short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1, 245-251.
- 25 Reimherr, F.W., Williams, E.D., Strong, R.E., Mestas, R., Soni, P., & Marchant, B.K., (2007) A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(1), 93-101.
- Reith DM, Edmonds L. (2007). Assessing the role of drugs in suicidal ideation and suicidality. *CNS Drugs*, 21(6), 463-472.
- 30 Retz, W., & Rösler, M. (2009). The relation of ADHD and violent aggression: What can we learn from epidemiological and genetic studies? *International Journal of Law and Psychiatry*, 32, 235-243.
- Retz, W., Rösler, M., Ose, C., Scherag, A., Alm, B., Philipsen, A., e.a.; Study Group. (2012). Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World Journal of Biological Psychiatry*, 35 13(1): 48-59.
- Ridder, A. de, & Graeve, D. de. (2006). Healthcare use, social burden and costs of children with and without ADHD in Flanders, Belgium. *Clinical Drug Investigation*, 26(2), 75-90.
- 40 Robins, L.N., Helzer, J.E., Croughan, J.L., e.a. (1981). *The NIMH Diagnostic Interview Schedule, version III*. Washington: Public Health Service.
- Robins, L.N., Cottler L.B., Bucholz, K.K., & Compton, W. (1995). *Diagnostic interview Schedule for DSM-IV (DIS-IV)*. St. Louis: Washington University, St Louis, School of Medicine, Department of Psychiatry.
- 45 Roskam, I., Stievenart, M., Tessier, R., Muntean, A., Escobar, M.J., Santelices, M.P., e.a. (2013). Another way of thinking about ADHD: the predictive role of early attachment deprivation in adolescents' level of symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, Apr 20.
- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., e.a. (2004). Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist. *Nervenarzt*, 75(9), 888-895.
- 50 Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Stieglitz, R.D., Kessler, H., Reimherr, F., e.a. (2008). ADHS-Diagnose bei Erwachsenen. Nach DSM-IV, ICD-10 und den UTAH-Kriterien [Attention deficit hyperactivity disorder in adults. Benchmarking diagnosis using the Wender-Reimherr adult rating scale]. *Nervenarzt*, 79(3), 320-7.
- Rösler, M., Fischer, R., Ammer, R., Ose, C., Retz, W. (2009). A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 258, 120-129.
- 55 Sandberg, S. (1996). Hyperkinetic or attention deficit disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 169(1), 10-17.

- Schelleman, H., Bilker, W.B., Kimmel, S.E., Daniel, G.W., Newcomb, C., Guevara, J.P., e.a. (2012). Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *American Journal of Psychiatry*, 169, 178-185.
- 5 Schlander, M. (2007). Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A note on cost-effectiveness. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(7), 421-429.
- Schubiner, H., Saules, K., Arfken, C.L., Johanson, C.-E., Schuster, C.R., Lockhart, N., e.a. (2002). Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 286-294.
- 10 Schwersen, L.J., de Zeeuw, P., & Durston, S. (2013). MR imaging of the effects of methylphenidate on brain structure and function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1151-1164.
- Seidman, L.J., Valera, E.M., & Makris, N. (2005). structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1263-1272.
- 15 Seixas, M., Weiss, M., & Müller, U. (2012). Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 26(6), 753-765.
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 194(3), 204-211.
- Slatkoff, J., & Greenfield, B. (2006). Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 15(6), 649-667.
- 20 Slachevsky Ch.A., Pérez J.C., Silva, J.R., Ruiz-Tagle, A., Mayol, R., Muñoz-Neira, C., e.a. (2012). [Prognostic heterogeneity of attention deficit/hyperactivity disorder in adults]. *Revista Medica de Chile*, 140(3), 379-385.
- Solanto, M.V., Arnsten, A.F.T., & Castellanos, F.X. (2001). *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- 25 Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345-355.
- Sonuga-Barke, E.J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., e.a.; European ADHD Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American*
- 30 *Journal of Psychiatry*, 170(3), 275-289.
- Spencer, T.J., e.a. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes in adults. *Journal of Nervous Mental Disease*, 202(10), 725-731.
- 35 Spencer, T.J., Adler, L.A., McGough, J.J., Muniz, R., Jiang, H., Pestreich, L., & Adult ADHD Research Group. (2007). Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61(12), 1380-1387.
- Spencer, T.J., Adler, L.A., Weisler, R.H., & Youcha, S.H. (2008). Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD; a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *The Journal of*
- 40 *Clinical Psychiatry*, 69(9), 1437-1448.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Prince, J., Hatch, M., Jones, J., e.a. (1998). Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 693-695.
- 45 Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T.F.S., Prince, J., Gerard, K., Doyle, R., e.a. (2001). Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(8), 775-782.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Doyle, R., Surman, C., Prince, J., e.a. (2005). A large, double-blind, randomised clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 456-463.
- 50 Spencer, T., Wilens, T., Biederman, J., Faraone, S.V., Ablon, J.S., & Lapey, K. (1995) A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52(6): 434-443.
- Stes, S., D'Haenen, H., & Kooij, J.J. (2005). Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 61(20), 1445-1455.
- 55 Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., e.a. (2014). Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 416-427.

- Sutherland, S.M., Adler, L.A., Chen, C., Smith, M.D., & Feltner, D.E. (2012). An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupirone, or placebo in adults with ADHD. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), 445-450.
- 5 Taylor, F.B., & Russo, J. (2000). Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10(4), 311-320.
- Taylor, F.B., & Russo, J. (2001). Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(2), 223-228.
- 10 Taylor, A., Deb, S., & Unwin, G. (2011). Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, 32(3), 924-38.
- Thorell, L.B., Rydell, A.M., & Bohlin, G. (2012). Parent-child attachment and executive functioning in relation to ADHD symptoms in middle childhood. *Attachment & Human Development*, 14(5), 517-32.
- 15 Toplak, M.E., Pitch, A., Flora, D.B., Iwenofu, L., Ghelani, K., Jain, U., e.a. (2009) The unity and diversity of inattention and hyperactivity/impulsivity in ADHD: Evidence for a general factor with separable dimensions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37, 1137-1150.
- Toplak, M.E., Sorge, G.B., Flora, D.B., Chen, W., Banaschewski, T., Buitelaar, J., e.a. (2012) The hierarchical factor model of ADHD: Invariant across age and national groupings? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 292-303.
- 20 Treuer, T., Gau, S.S., Méndez, L., Montgomery, W., Monk, J.A., Altin, M., e.a. (2013). A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(3), 179-193.
- 25 Urbano F.J., Leznik E., & Llinás, R.R. (2007). Modafinil enhances thalamocortical activity by increasing neuronal electrotonic coupling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 104(30), 12554-12559.
- van Dijk FE, Lappenschaar M, Kan CC, Verkes RJ, Buitelaar JK. Symptomatic overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder in women: the role of temperament and character traits. *Compr Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):39-47.
- 30 van Dijk F, Lappenschaar M, Kan C, Verkes RJ, Buitelaar J. Lifespan attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder symptoms in female patients: a latent class approach. *Psychiatry Res*. 2011 Dec 30;190(2-3):327-34.
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Biederman, J., Poldrack, R.A., & Seidman, L.J. (2005). Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(5), 439-447.
- 35 Verbeeck, W., Tuinier, S., & Bekkering, G.E. (2009). Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Advances in Therapy*, 26(2), 170-184.
- Volkow, N.D., Ding, Y.S., Fowler, J.S., Wang, G.J., Logan J, Gatley, J.S., e.a. (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 456-463.
- 40 Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Ding, Y.S., & Gatley, S.J. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: Results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*; 12(6): 557-566.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., e.a. (2004). Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1173-1180.
- 45 Vogt C., & Williams T. (2011). Early identification of stimulant treatment responders, partial responders and non-responders using objective measures in children and adolescents with hyperkinetic disorder. *Child and Adolescent Mental Health*, 16(3), 144-149.
- 50 Weisler, R.H., Biederman, J.S., Thomas J., & Wilens, T.E. (2005). Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrums*, 10(12, Suppl 20), 35-43.
- Weisler, R.H., Biederman, J., Spencer, T.J., Wilens, T.E., Faraone, S.V., Chrisman, A.K., e.a. (2006). Mixed amphetamine salts extended release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectrums*, 11(8), 625-639.
- 55 Weiss, G., Hechtman, L., Milroy, T., & Perlman, T. (1985). *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 24(2), 211-220.

- Weiss, M., & Hechtman, L.; Adult ADHD Research Group (2006). A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(4), 611-619.
- Wender, P.H. (1995). *Attention deficit hyperactivity disorder in adults*. Oxford: Oxford University Press.
- 5 Wernicke, J.F., Faries, D., Girod, D., Brown, J., Gao, H., Kelsey, D., e.a. (2003). Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Safety*, 26(10), 729-740.
- Wernicke, J.F., Adler, L., Spencer, T., West, S.A., Allen, A.J., Heiligenstein, J., e.a. (2004). Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A prospective, placebo-controlled assessment. *Journal of*
- 10 *Clinical Psychopharmacology*, 24(1), 30-35.
- Wilens, T.E. (2007). The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 (Suppl 11), 4-8.
- Wilens, T.E., Adler, L.A., Weiss, M.D., Michelson, D., Ramsey, J.L., Moore, R., e.a. (2008).
- 15 Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 145-154.
- Wilens, T.E., Haight, B.R., Horrigan, J.P., Hudziak, J.J., Rosenthal, N.E., Connor, D.F., e.a. (2005). Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 57, 793-801.
- Wilens, T.E., Spencer, T.J., Biederman, J., Girard, K., Doyle, R., Prince, J., e.a. (2001). A controlled
- 20 clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 158, 282-288.
- Wu, E.Q., Hodgkins, P., Ben-Hamadi, R., Setyawan, J., Xie, J., Sikirica, V., e.a. (2012). Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. *CNS Drugs*, 26(7), 581-600.
- 25 Young, J.L., Sarkis, E., Qiao, M., & Wietecha, L. (2011). Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Neuropharmacology*, 34(2), 51-60.
- Zeeuw, P. de, Schnack, H.G., van Belle, J., Weusten, J., van Dijk, S., Langen, M., e.a. (2012). Differential brain development with low and high IQ in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS*
- 30 *One*, 7(4), e35770.



## Lijst met afkortingen

AARS	Adult ADHD Rating Scale
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder, oftewel aandachtstekortstoornis met hyperactiviteitstoornis
AISRS	Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale
APA	American Psychiatric Association
BADDS	Brown Attention Deficit Disorder Scale
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAADID	Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV
CAARS	Connors' Adult ADHD Rating Scale
CAARS-LV	Connors' Adult ADHD Rating Scale – Long Version
CAARS-O	Connors' Adult ADHD Rating Scale – Other report
CAARS-S	Connors' Adult ADHD Rating Scale – Self report
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
df	Aantal vrijheidsgraden (degrees of freedom), statistisch
DIS	Diagnostic Interview Schedule
DIS-L	Diagnostic Interview Schedule IV Section L
DIVA 2.0	Diagnostisch Interview voor ADHD bij volwassenen, versie 2.0
DRC	Developmentally referenced criterion, oftewel een ontwikkelingsgerelateerd criterium
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
F	Toetsingsgrootheid van de Fisher-toets (statistische waarde)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
$I^2$	Geeft de mate van statistische heterogeniteit tussen onderzoeken weer
ICC	Intraclasscorrelatiecoëfficiënt
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 <sup>e</sup> editie
ITT	Intention to treat
MAS	Mixed amphetamine salts
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute for Mental Health
OCS	Obsessieve-compulsieve stoornis
ODD	Oppositional defiant disorder (ODD), oftewel oppositionele-opstandige gedragsstoornis
PTSS	Posttraumatische stressstoornis
RR	Relatief risico, of risk ratio
SCAN	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SD	Standaarddeviatie
SMD	Standardized mean difference
WRAADS	Wender-Reimherr Adult Attention Deficits Disorders Scale
WRI	Wender-Reimherr Interview
WURS	Wender Utah Rating Scale
Z	Z-score: geeft de waarde aan van de test naar het overalleffect van de behandeling. Hoe groter de z-waarde, hoe groter het overalleffect

## Bijlage 1: Overzicht van de geselecteerde literatuur voor uitgangsvraag 1 (gevalideerd diagnostisch instrument)

*Geïnccludeerd voor de vraagstelling:*

- 6 Epstein, J.N. & Kollins, S.H. (2006). Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. *Journal of Attention Disorders*, 9(3), 504-514
- Kooij, J.J.S., Boonstra, A.M., Swinkels, S.H.N., Bekker, E.M., De Noord, I. & Buitelaar, J.K.E. (2008). Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *Journal of Attention Disorders*, 11(4), 445-458
- 12

*Geëxcludeerd voor de vraagstelling:*

- Adler, L. & Cohen, J. (2004). Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(2), 187-201.
- 18
- Adler, L.A., Barkley, R.A., Wilens, T.E. & Ginsberg, D.L. (2006). Differential diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *Primary Psychiatry*, 13(5), 1-14.
- Belendiuk, K.A., Clarke, T.L., Chronis, A. M. & Raggi, V.L. (2007). Assessing the concordance of measures used to diagnose adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 10(3), 276-287.
- 24
- Einarsson, E., Sigurdsson, J.F., Gudjonsson, G. H., Newton, A.K. & Bragason, O.O. (2009). Screening for attention-deficit hyperactivity disorder and co-morbid mental disorders among prison inmates. *Nordic Journal of Psychiatry*, 63(5), 361-367.
- 30
- Greenhill, L.L. (1998). Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 7, 31-41.
- Gross, J., Blocher, D., Trott, G.E., & Rosler, M. (1999). [Assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. [German]. *Nervenarzt*, 70(1), 20-25.
- 36
- Hechtman, L. (2000). Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. [Review] [97 refs]. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9(3), 481-498.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E. e.a. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35(2), 245-256.
- 42
- Kessler, R.C., Adler, L.A., Gruber, M.J., Sarawate, C. A., Spencer, T. & Van Brunt, D. L. (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16(2), 52-65.
- 48

- Mancin, I.C., Ameringen, M. van, Oakman, J.M. & Figueiredo, D. (1999). Childhood attention deficit/hyperactivity disorder in adults with anxiety disorders. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences*, 29(3), 515-525.
- 6 McGough, J.J. & Barkley, R.A. (2004). Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1948-1956.
- McGough, J.J. & McCracken, J.T. (2006). Adult attention deficit hyperactivity disorder: Moving beyond DSM-IV. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1673-1675.
- 12 Montano, B. (2004). Diagnosis and treatment of ADHD in adults in primary care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl 3, 18-21.
- Mick, E., Faraone, S.V. & Biederman, J. (2004). Age-dependent expression of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(2), 215-224.
- 18 Park, H.L. (2001). Development and validation of an MMPI-2 scale to assess symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 61(9-B), 5049.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R-D., Georg, T., Supprian, T. e.a. (2003). Reliability and validity of the German short version of the Wender-Utah Rating Scale for the retrospective assessment of attention deficit/hyperactivity disorder. [German]. *Der Nervenarzt*, 74(11), 987-993.
- 24 Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Thome, J., Supprian, T., Nissen, T. e.a. (2004). [Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist]. [German] *Nervenarzt*, 75(9), 888-895.
- 30 Rösler, M., Retz, W., Thome, J., Schneider, M., Stieglitz, R. D. & Falkai, P. (2006). Psychopathological rating scales for diagnostic use in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 256 Suppl 1, i3-11.
- 36 Stes, S., D'Haenen, H. & Kooij, J.J. (2005). Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 61(20), 1445-1455.
- Exclusieredenen:*  
Onderwerp buiten bereik van de vraagstelling.
- 42 *Geïnccludeerd voor de vraagstelling door aanvullende handsearch:*
- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Stieglitz, R. D., Kessler, H., Reimherr, F. & Wender, P.H. (2008). ADHS-Diagnose bei Erwachsenen. Nach DSM-IV, ICD-10 und den UTAH-Kriterien [Attention deficit hyperactivity disorder in adults. Benchmarking diagnosis using the Wender-Reimherr adult rating scale]. *Nervenarzt*, 79(3), 320-7.

## Bijlage 2: Overzicht van geselecteerde literatuur voor uitgangsvraag 2 (afkappunt bij volwassenen)

*Geïnccludeerd voor vraagstelling:*

5

-

*Geëxcludeerd voor vraagstelling:*

10

Adler, L.A., Barkley, R.A., Wilens, T.E. & Ginsberg, D.L. (2006). Differential diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid conditions. *Primary Psychiatry*, 13(5), 1-14.

15

Exclusiereden: Geen onderzoek naar afkappunt van huidige ADHD-symptomen.

*Geïnccludeerd voor vraagstelling door aanvullende handsearch:*

20

Barkley, R.A., Fischer, M., Smallish, L. & Fletcher, K. (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 279-89.

25

Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S.V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 816-8.

30

Heiligenstein, E., Conyers, L.M., Berns, A.R. & Smith, M.A. (1998). Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. *Journal of American College Health*, 46, 185-188.

35

Kooij, J.J., Buitelaar, J.K., Oord, E.J. van den, e.a. (2005). Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine*, 35(6), 817-27.

35

Millstein, R.B., Wilens, T.E., Biederman, J. & Spencer, T.J. (1997). Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 2, 159-166.

40

Murphy, K. & Barkley, R.A. (1996). Prevalence of DSM -IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. *Journal of Attention Disorders* 3, 147-161.

45

*Geëxcludeerd voor de vraagstelling door aanvullende handsearch:*

Barkley, R.A. (1997). Age dependent decline in ADHD: true recovery or statistical illusion? *The ADHD report*, 5, 1-5.

- Barkley, R.A. (2011). Distinguishing sluggish cognitive tempo from attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of Abnormal Psychology* (e-pub ahead of print).
- 5
- Barkley, R.A., Fischer, M., Edelbrock, C.S. & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: An 8 year prospective follow up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 29(4), 546-57.
- 10
- Faraone, S.V., Biederman, J., Spencer, T., e.a. (2006). Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1720-9, quiz 1859.
- 15
- Gibbins, C. & Weiss, M. (2007). Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Current Psychiatry Reports*, 9(5), 420-6.
- Kieling, C., Kieling, R., Rohde, L.A., e.a. (2010). The age-at-onset of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 167, 14–16.
- 20
- Mannuzza, S. (2008). Diagnosing ADHD in adults: DSM-IV controversies and DSM-V recommendations. Review done for American Psychiatric Association, DSM-V Disruptive Behavior Disorders Workgroup.
- 25
- Murray, C. & Weiss, M. (2001). Assessment of Adult ADH: Current Guidelines and Issues. *Anuario de Psicologia*, vol. 32, no 4, 23-33, Facultat de Psicologia, Universitat de Barcelona.
- 30
- Polanczyk, G., Caspi, A., Houts, R., e.a. (2010). Implications of extending the ADHD age-of-onset criterion to age 12: Results from a prospectively studied birth cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (3), 210-216.
- 35
- Weiss, G., Hechtman, L., Milroy, T., & Perlman, T. (1985). Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled prospective 15 year follow-up of 63 hyperactive children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 24(2), 211-220.

*Exclusiereden:*

- Onderwerp van het onderzoek buiten het bereik van de vraagstelling over het afkappunt ten behoeve van diagnostiek van ADHD in de volwassenheid.
- 40

## Bijlage 3: Overzicht van geselecteerde literatuur voor uitgangsvragen medicamenteuze behandeling

Geïnccludeerd voor de vraagstelling:

- 5  
Adler, L. A., Goodman, D. W., Kollins, S. H., Weisler, R. H., Krishnan, S., Zhang, Y. e.a. (2008). Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 69*, 1364-1373.
- 10  
Adler, L. A., Spencer, T. J., Williams, D. W., Moore, R. J., & Michelson, D. (2008). Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. *Journal of Attention Disorders, 12*, 248-253.
- 15  
Adler, L., Wilens, T., Zhang, S., Durell, T., Walker, D., Schuh, L. e.a. (2009). Retrospective safety analysis of atomoxetine in adult ADHD patients with or without comorbid alcohol abuse and dependence. *American Journal on Addictions, 18*, 393-401.
- 20  
Adler, L. A., Weisler, R. H., Goodman, D. W., Hamdani, M., & Niebler, G. E. (2009). Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*, 1652-1661.
- 25  
Adler, L. A., Zimmerman, B., Starr, H. L., Silber, S., Palumbo, J., Orman, C. e.a. (2009). Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 29*, 239-247.
- 30  
Adler, L. A., Liebowitz, M., Kronenberger, W., Qiao, M., Rubin, R., Hollandbeck, M. e.a. (2009). Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depression & Anxiety, 26*, 212-221.
- 35  
Adler, L. A., Spencer, T., McGough, J. J., Jiang, H., & Muniz, R. (2009). Long-term effectiveness and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. *Journal of Attention Disorders, 12*, 449-459
- 40  
Adler, L. A., Spencer, T., Brown, T. E., Holdnack, J., Saylor, K., Schuh, K. e.a. (2009). Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 29*, 44-50.
- 45  
Bangs, M. E., Jin, L., Zhang, S., Desai, D., Allen, A. J., Read, H. A. e.a. (2008). Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Safety, 31*, 345-354.
- Biederman, J., Mick, E. O., Surman, C., Doyle, R., Hammerness, P., Michel, E. e.a. (2007). Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry, 7*, 49.

- 5 Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Kotarski M, Spencer T. (2010) A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 30(5):549-53.
- 10 Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F (2003). The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry.* 48(8):546-54.
- Caisley H, Müller U. Adherence to medication in adults with attention deficit hyperactivity disorder and pro re natadosing of psychostimulants: a systematic review. *EurPsychiatry.* 2012 Jul;27(5):343-9.
- 15 Chamberlain, S. R., Del, C. N., Dowson, J., Muller, U., Clark, L., Robbins, T. W. e.a. (2007). Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry,* 62, 977-984.
- 20 Chronis-Tuscano, A., Seymour, K. E., Stein, M. A., Jones, H. A., Jiles, C. D., Rooney, M. E. e.a. (2008). Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. *Journal of Clinical Psychiatry,* 69, 1938-1947.
- 25 Durell, T., Adler, L., Wilens, T., Paczkowski, M., & Schuh, K. (2010). Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared with older adults. *Journal of Attention Disorders,* 13, 401-406.
- 30 Ginsberg Y, Lindefors N. (2012) Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *Br J Psychiatry.* 200(1):68-73.
- Godfrey, J. (2009). Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. [Review] [78 refs]. *Journal of Psychopharmacology,* 23, 194-205.
- 35 Hammerness, P., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T., Doyle, R., McCreary, M. e.a. (2009). Cardiovascular Effects of Longer-Term, High-Dose OROS Methylphenidate in Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Pediatrics,* 155, 84-89.
- 40 Hermens, D. F., Cooper, N. J., Clark, C. R., Debrota, D., Clarke, S. D., & Williams, L. M. (2007). An integrative approach to determine the best behavioral and biological markers of methylphenidate. *Journal of Integrative Neuroscience,* 6, 105-140.
- 45 Kay, G. G., Michaels, M. A., & Pakull, B. (2009). Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. *Journal of Attention Disorders,* 12, 316-329.
- 50 Koesters, M., Becker, T., Kilian, R., Fegert, J. M., & Weinmann, S. (2009). Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. [Review] [55 refs]. *Journal of Psychopharmacology,* 23, 733-744.

- Konstenius, M., Jayaram-Lindstrom, N., Beck, O., & Franck, J. (2010). Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug & Alcohol Dependence*, 108, 130-133.
- 5 Kratochvil, C. J., Milton, D. R., Vaughan, B. S., & Greenhill, L. L. (2008). Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: A meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child & Adolescent Psychiatry & Mental Health [Electronic Resource]*, 2, 25.
- 10 Levin ED, Conners CK, Silva D, Canu W, March J. Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2001 Feb;9(1):83-90.
- 15 Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J., & Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug & Alcohol Dependence*, 87, 20-29.
- 20 Maia, C. R., Matte, B. C., Ludwig, H. T., & Rohde, L. A. (2008). Switching from methylphenidate immediate release to MPH-SODAS in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17, 133-142.
- 25 McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. (2010) A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict*. 19(6):481-9.
- 30 Medori, R., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., Kooij, J. J., Niemela, A., Trott, G. E. e.a. (2008). A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 981-989.
- 35 Meszaros, A., Czobor, P., Balint, S., Komlosi, S., Simon, V., & Bitter, I. (2009). Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 1137-1147.
- 40 Minzenberg, M. J. & Carter, C. S. (2008). Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1477-1502.
- 45 Monuteaux, M. C., Spencer, T. J., Faraone, S. V., Wilson, A. M., & Biederman, J. (2007). A randomized, placebo-controlled clinical trial of bupropion for the prevention of smoking in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1094-1101.
- 50 Peterson, K., McDonagh, M. S., & Fu, R. (2008). Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. [Review] [44 refs]. *Psychopharmacology*, 197, 1-11.
- Polzer, J., Bangs, M. E., Zhang, S., Dellva, M. A., Tauscher-Wisniewski, S., Acharya, N. e.a. (2007). Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biological Psychiatry*, 61, 713-719.



- Potter, A. S. & Newhouse, P. A. (2008). Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, *88*, 407-417.
- 5 Ray, R., Rukstalis, M., Jepson, C., Strasser, A., Patterson, F., Lynch, K. e.a. (2009). Effects of atomoxetine on subjective and neurocognitive symptoms of nicotine abstinence. *Journal of Psychopharmacology*, *23*, 168-176.
- 10 Reimherr, F. W., Williams, E. D., Strong, R. E., Mestas, R., Soni, P., & Marchant, B. K. (2007). A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 93-101.
- 15 Reinhardt, M. C., Benetti, L., Victor, M. M., Grevet, E. H., Belmonte-de-Abreu, P., Faraone, S. V. e.a. (2007). Is age-at-onset criterion relevant for the response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 1109-1116.
- 20 Retz W, Rösler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipsen A, Fischer R, Ammer R; Study Group. (2012) Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry*. 13(1):48-59.
- 25 Rosler, M., Fischer, R., Ammer, R., Ose, C., & Retz, W. (2009). A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. [Erratum appears in *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Sep; 259(6): 368]. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, *259*, 120-129.
- 30 Sandner, F. (2007). First results of the European LAMDA study on ADHD: Long-acting methylphenidate is effective and well tolerated in adults. *Journal fur Pharmakologie und Therapie*, *16*, 181-182.
- 35 Spencer, T. J., Adler, L. A., McGough, J. J., Muniz, R., Jiang, H., Pestreich, L. e.a. (2007). Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *61*, 1380-1387.
- 40 Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. (2012) An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus buspirone, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*. 73(4):445-50.
- 45 Verbeeck, W., Tuinier, S., & Bekkering, G. E. (2009). Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. [Review] [64 refs]. *Advances in Therapy*, *26*, 170-184.
- Weber, J. & Siddiqui, M. A. (2009). Lisdexamfetamine dimesylate: in attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs*, *23*, 419-425.

- Weisler, R., Young, J., Mattingly, G., Gao, J., Squires, L., & Adler, L. (2009). Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cns Spectrums*, 14, 573-585.
- 5 Wilens, T. E. & Upadhyaya, H. P. (2007). Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, e20.
- 10 Wilens, T. E., Klint, T., Adler, L., West, S., Wesnes, K., Graff, O. e.a. (2008). A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 2008. Article Number: 24. Date of Publication: 13 Jun 2008..
- 15 Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R. e.a. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 21-31.
- Wilens, T. E. (2008). Pharmacotherapy of ADHD in adults. *Cns Spectrums*, 13, 11-13.
- 20 Wilens, T. E., Adler, L. A., Weiss, M. D., Michelson, D., Ramsey, J. L., Moore, R. J. e.a. (2008). Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 145-154.
- 25 Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. (2011) Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 34(2):51-60.
- 30 *Geëxcludeerd voor de vraagstelling:*
- 35 Adler, L. A., Barkley, R. A., Newcorn, J. H., Spencer, T. J., & Weiss, M. D. (2007). Managing ADHD in children, adolescents, and adults with comorbid anxiety in primary care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 9, 129-138.
- 40 Adler, L. A., Barkley, R. A., Newcorn, J. H., Spencer, T. J., & Weiss, M. D. (2007). Managing ADHD in children, adolescents, and adults with comorbid anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 451-462.
- 45 Adler, L. A., Goodman, D., Weisler, R., Hamdani, M., & Roth, T. (2009). Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions*, 5, 2009. Article Number: 34. Date of Publication: 03 Aug 2009.
- Adler LA, Lynch LR, Shaw DM, Wallace SP, Ciranni MA, Briggie AM, Kulaga A, O'Donnell KE, Faraone SV. (2011). Medication adherence and symptom reduction in adultstreatedwith mixed amphetaminesalts in a randomized crossover study. *Postgrad Med*. 2011 Sep; 123(5): 71-9

- Amiri S, Farhang S, Ghoreishizadeh MA, Malek A, Mohammadzadeh S. (2012) Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol*. 27(1):76-81.
- 5 Arnold, L. E. (2001). Alternative treatments for adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann N Y Acad Sci*. 931, 310-341.
- Bangs, M. E., Emslie, G. J., Spencer, T. J., Ramsey, J. L., Carlson, C., Bartky, E. J. e.a. (2007). Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17, 407-419.
- 10
- Barkley, R. A., Anderson, D. L., & Kruesi, M. (2007). A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 10, 306-316.
- 15
- Bastiaens, L. (2008). Both atomoxetine and stimulants improve quality of life in an ADHD population treated in a community clinic. *Psychiatric Quarterly*, 79, 133-137.
- 20
- Biederman, J., Mick, E., Surman, C., Doyle, R., Hammerness, P., Harpold, T. e.a. (2007). "A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder": Erratum. *Biological Psychiatry*, .61, 1402.
- Biederman, J., Seidman, L. J., Petty, C. R., Fried, R., Doyle, A. E., Cohen, D. R. e.a. (2008). Effects of stimulant medication on neuropsychological functioning in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1150-1156.
- 25
- Biederman J, Mick E, Fried R, Wilner N, Spencer TJ, Faraone SV. (2011) Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 21(7):508-15.
- 30
- Boonstra, A. M., Kooij, J. J., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., Buitelaar, J. K., & Van Someren, E. J. (2007). Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep*, 30, 433-442.
- 35
- Brown TE, Landgraf JM. (2010A) Improvements in executive function correlate with enhanced performance and functioning and health-related quality of life: evidence from 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials in ADHD. *Postgrad Med*. 122(5):42-51.
- 40
- Brown TE, Brams M, Gao J, Gasior M, Childress A. (2010B). Open-label administration of lisdexamfetamedimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Postgrad Med*; 122(5):7-17.
- 45
- Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Adler L, Spencer T, Williams DW, Padival AK, Schuh K, Trzepacz PT, Kelsey D. (2011). Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD. *J Atten Disord*; 15(2):130-8
- 50

- Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., Kooij, J. J., Niemela, A., Konofal, E. e.a. (2009). Safety and tolerability of flexible dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*, 5, 457-466
- 5
- Buitelaar, J. K., Wilens, T. E., Zhang, S., Ning, Y., & Feldman, P. D. E. (2009). Comparison of symptomatic versus functional changes in children and adolescents with ADHD during randomized, double-blind treatment with psychostimulants, atomoxetine, or placebo. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 335-342.
- 10
- Buitelaar JK, Casas M, Philipsen A, Kooij JJ, Ramos-Quiroga JA, Dejonckheere J, van Oene JC, Schäuble B. (2012) Functional improvement and correlations with symptomatic improvement in adultswith attention deficit hyperactivity disorder receiving long-acting methylphenidate. *PsycholMed*. 42(1):195-204..
- 15
- Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M. (2011). Efficacy of methylphenidateforadultswith attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*;25(2):157-69.
- 20
- Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. (2011). Amphetaminesfor Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database SystRev*; 15;(6).
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M., & Casas, M. (2009). Amfetamines for attention deficit / hyperactivity disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 25
- Chamberlain, S. R., Muller, U., Cleary, S., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007). Atomoxetine increases salivary cortisol in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 21, 545-549.
- 30
- Charach, G., Kaysar, N., Grosskopf, I., Rabinovich, A., & Weintraub, M. (2009). Methylphenidate has positive hypocholesterolemic and hypotriglyceridemic effects: New data. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49, 848-851.
- 35
- Cohen-Yavin, I., Yoran-Hegesh, R., Strous, R. D., Kotler, M., Weizman, A., & Spivak, B. (2009). Efficacy of reboxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with intolerance to methylphenidate: an open-label, 8-week, methylphenidate-controlled trial. *Clinical Neuropharmacology*, 32, 179-182.
- 40
- Coulter, M. K. & Dean, M. E. (2007). Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. [Review] [70 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,
- 45
- Cowles, B. J. (2009). Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. [Review] [30 refs]. *Annals of Pharmacotherapy*, 43, 669-676.
- Cowles, B. J. (2009). Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 43, 669-676.
- 50

- Cox, D. J., Moore, M., Burket, R., Merkel, R. L., Mikami, A. Y., & Kovatchev, B. (2008). Rebound effects with long-acting amphetamine or methylphenidate stimulant medication preparations among adolescent male drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 18, 1-10.
- 5 Davidson, M. A. (2008). ADHD in adults: a review of the literature. [Review] [95 refs]. *Journal of Attention Disorders*, 11, 628-641.
- 10 Donnelly, C., Bangs, M., Trzepacz, P., Jin, L., Zhang, S., Witte, M. M. e.a. (2009). Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 176-185.
- 15 Dupaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, Vilardo BA, O'Dell SM, Carson KM, Verdi G, Swentosky A. (2012) Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *J Atten Disord*. 16(3):202-20.
- 20 Faber, A., van, A. M., Kalverdijk, L. J., Tobi, H., de Jong-van den Berg LT, Annemans, L. e.a. (2008). Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs*, 22, 157-170.
- 25 Farah, M. J., Haimm, C., Sankoorikal, G., Smith, M. E., & Chatterjee, A. (2009). When we enhance cognition with Adderall, do we sacrifice creativity? A preliminary study.[Erratum appears in *Psychopharmacology* (Berl). 2009 Apr;203(3):651 Note: Smith, M Elizabeth [added]]. *Psychopharmacology*, 202, 541-547.
- 30 Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ, Goodman D. (2012) Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *J Atten Disord*. 16(2):118-27.
- 35 Faraone SV, Glatt SJ. (2010). A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):754-63.
- 40 Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, Scheckner B, Adler LA. (2011) Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin*. 27(6):1097-107.
- 45 Godfrey, J. (2009). Safety of therapeutic methylphenidate in adults: A systematic review of the evidence. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 194-205.
- Golubchik, P., Sever, J., Zalsman, G., & Weizman, A. (2008). Methylphenidate in the treatment of female adolescents with cooccurrence of attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder: A preliminary open-label trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 23, 228-231.

- Knouse, L. E., Cooper-Vince, C., Sprich, S., & Safren, S. A. (2008). Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. [Review] [45 refs]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 1537-1548.
- 5 Kollins, S. H., English, J., Robinson, R., Hallyburton, M., & Chrisman, A. K. (2009). Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology*, 204, 73-83.
- Kooij, J. S., Boonstra, A. M., Vermeulen, S. H., Heister, A. G., Burger, H., Buitelaar, J. K. e.a. (2008). Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 201-208.
- 10 Kooij, J. S., Boonstra, A. M., Vermeulen, S. H., Heister, A. G., Burger, H., Buitelaar, J. K. e.a. (2008). Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 201-208.
- Kratochvil, C. J., Milton, D. R., Vaughan, B. S., & Greenhill, L. L. (2008). Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: A meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2, 2008. Article Number: 25. Date of Publication: 15 Sep 2008.
- 15 Kratochvil, C. J., Milton, D. R., Vaughan, B. S., & Greenhill, L. L. (2008). Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: A meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2, 2008. Article Number: 25. Date of Publication: 15 Sep 2008.
- Kratz, O., Diruf, M. S., Studer, P., Gierow, W., Buchmann, J., Moll, G. H. e.a. (2009). Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task. *Behavioral and Brain Functions*, 5, 2009. Article Number: 12. Date of Publication: 27 Feb 2009.
- 20 Kratz, O., Diruf, M. S., Studer, P., Gierow, W., Buchmann, J., Moll, G. H. e.a. (2009). Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task. *Behavioral and Brain Functions*, 5, 2009. Article Number: 12. Date of Publication: 27 Feb 2009.
- Krishnan, S. M., Pennick, M., & Stark, J. G. (2008). Metabolism, distribution and elimination of lisdexamfetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers. *Clinical Drug Investigation*, 28, 745-755.
- 25 Krishnan, S. M., Pennick, M., & Stark, J. G. (2008). Metabolism, distribution and elimination of lisdexamfetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers. *Clinical Drug Investigation*, 28, 745-755.
- Krishnan, S. M. & Stark, J. G. (2008). Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers. *Current Medical Research & Opinion*, 24, 33-40.
- 30 Krishnan, S. M. & Stark, J. G. (2008). Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers. *Current Medical Research & Opinion*, 24, 33-40.
- Kuperman, Samuel Perry, Paul J. Gaffney, Gary R. Lund, Brian C. Bever-Stille, Kristine A. Arndt, Stephan Holman, Timothy L. Moser, David J. Paulsen, Jane S. (2001) Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry*, Vol 13(3), 129-134.
- 35 Kuperman, Samuel Perry, Paul J. Gaffney, Gary R. Lund, Brian C. Bever-Stille, Kristine A. Arndt, Stephan Holman, Timothy L. Moser, David J. Paulsen, Jane S. (2001) Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry*, Vol 13(3), 129-134.
- Lee, S.-H., Song, D.-H., Kim, B.-N., Yoo, S. J., Eun, H. H., Cheon, K.-A. e.a. (2009). Variability of response time as a predictor of methylphenidate treatment response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*, 50, 650-655.
- 40 Lee, S.-H., Song, D.-H., Kim, B.-N., Yoo, S. J., Eun, H. H., Cheon, K.-A. e.a. (2009). Variability of response time as a predictor of methylphenidate treatment response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*, 50, 650-655.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV (2006). Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 1;81(2):137-48.
- 45 Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV (2006). Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 1;81(2):137-48.
- Levin, F. R., Evans, S. M., Brooks, D. J., & Garawi, F. (2007). Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*, 87, 20-29.

- Levin, F. R., Bisaga, A., Raby, W., Aharonovich, E., Rubin, E., Mariani, J. e.a. (2008). Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on the outcome of treatment for cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34, 80-89.
- 5
- Madaan, V., Daughton, J., Lubberstedt, B., Mattai, A., Vaughan, B. S., & Kratochvil, C. J. (2008). Assessing the efficacy of treatments for ADHD; overview of methodological issues. [Review] [66 refs]. *CNS Drugs*, 22, 275-290.
- 10
- Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. (2011). Bupropionforadultswith attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci*; 65(7): 611-7
- Martin, C. A., Guenthner, G., Bingchang, C., Rayens, M. K., & Kelly, T. H. (2007). Measurement of the subjective effects of methylphenidate in 11- to 15-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 17, 63-73.
- 15
- Michelson, D., Read, H. A., Ruff, D. D., Witcher, J., Zhang, S., & McCracken, J. (2007). CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 242-251.
- 20
- Miller-Horn, J. W., Kaleyias, J., Valencia, I., Melvin, J. J., Khurana, D. S., Hardison, H. H. e.a. (2008). Efficacy and tolerability of ADHD medications in a clinical practice. *Journal of Pediatric Neurology*, 6, 5-10.
- 25
- Najib, J. (2009). The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. [Review] [98 refs]. *Clinical Therapeutics*, 31, 142-176.
- 30
- Newcorn, J. H., Sutton, V. K., Weiss, M. D., & Sumner, C. R. (2009). Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: The integrated data exploratory analysis (IDEA) study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 511-518.
- 35
- O'Connell, R. G., Bellgrove, M. A., Dockree, P. M., Lau, A., Fitzgerald, M., & Robertson, I. H. (2008). Self-Alert Training: volitional modulation of autonomic arousal improves sustained attention. *Neuropsychologia*, 46, 1379-1390.
- 40
- Philipsen, A., Richter, H., Peters, J., Alm, B., Sobanski, E., Colla, M. e.a. (2007). Structured group psychotherapy in adults with attention deficit hyperactivity disorder: results of an open multicentre study. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 195, 1013-1019.
- 45
- Philipsen, A. & Matthies, S. E. (2008). Psychotherapy in adult ADHD. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin*, 29, 215-226.
- Philipsen, A., Van Elst, L. T., Lesch, K. P., Jans, T., Warnke, A., Berger, M. e.a. (2009). Effects and mechanisms of psychotherapy in the treatment of attention deficit

hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults. *PPmP Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, 59, 132-140.

- 5 Prasad, S., Arellano, J., Steer, C., & Libretto, S. E. (2009). Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. *International Journal of Clinical Practice*, 63, 1031-1040.
- 10 Reimherr, Frederick W. Hedges, Dawson W. Strong, Robert E. Marchant, Barrie K. Williams, Erika D. (2005) Bupropion SR in adults with ADHD: A short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol 1(3), 245-251.
- 15 Reith, D. M. & Edmonds, L. (2007). Assessing the role of drugs in suicidal ideation and suicidality. *CNS Drugs*, 21, 463-472.
- 15 Rösler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, Philipsen A, Herpertz S, Ammer R. (2010) Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 11(5):709-18.
- 20 Rostain, A. L. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: evidence-based recommendations for management. [Review] [83 refs]. *Postgraduate Medicine*, 120, 27-38.
- 25 Rostain, A. L. (2009). Lisdexamfetamine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Current Psychiatry Reports*, 11, 341-342.
- Safren, S. A., Duran, P., Yovel, I., Perlman, C. A., & Sprich, S. (2007). Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 10, 257-260.
- 30 Sirois, P. A., Montepiedra, G., Kapetanovic, S., Williams, P. L., Pearson, D. A., Malee, K. e.a. (2009). Impact of medications prescribed for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder on physical growth in children and adolescents with HIV. *Journal of developmental and behavioral pediatrics; JDBP*, 30, 403-412.
- 35 Sobanski, E., Schredl, M., Kettler, N., & Alm, B. (2008). Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep*, 31, 375-381.
- 40 Solanto, M. V., marks, D. J., Wasserstein, J., Mitchell, K. J., Abikoff, H., Alvir, J. M. e.a. (2010). Efficacy of Meta-Cognitive Therapy for Adult ADHD. *American Journal of Psychiatry* Mar 15.
- 45 Spencer, T. J., Kratochvil, C. J., Sangal, R. B., Saylor, K. E., Bailey, C. E., Dunn, D. W. e.a. (2007). Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17, 689-699.
- Spencer, T. J., Landgraf, J. M., Adler, L. A., Weisler, R. H., Anderson, C. S., & Youcha, S. H. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder-specific quality of life with triple-bead



mixed amphetamine salts (SPD465) in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1766-1775

5 Spencer, T. J., Adler, L. A., Weisler, R. H., & Youcha, S. H. (2008). Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1437-1448.

10 Spencer TJ, Mick E, Surman CB, Hammerness P, Doyle R, Aleardi M, Kotarski M, Williams CG, Biederman J. (2011). A randomized, single-blind, substitution study of OROS methylphenidate (Concerta) in ADHD adults receiving immediate release methylphenidate. *J Atten Disord*; 15(4):286-94.

15 Surman CB, Roth T. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jul; 72(7):903-8

20 Surman, C., Hammerness, P., Petty, C., Doyle, R., Chu, N., Gebhard, N. e.a. (2010). Atomoxetine in the treatment of adults with subthreshold and/or late onset attention-deficit hyperactivity disorder-not otherwise specified (ADHD-NOS): a prospective open-label 6-week study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16, 6-12.

25 Svanborg, P., Thernlund, G., Gustafsson, P. A., Hagglof, B., Schacht, A., & Kadesjo, B. (2009). Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 18, 725-735.

30 Swearingen, D., Pennick, M., Shojaei, A., Lyne, A., & Fiske, K. (2007). A phase I, randomized, open-label, crossover study of the single-dose pharmacokinetic properties of guanfacine extended-release 1-, 2-, and 4-mg tablets in healthy adults. *Clinical Therapeutics*, 29, 617-625.

35 Szobot, C. M., Rohde, L. A., Bukstein, O., Molina, B. S., Martins, C., Ruaro, P. e.a. (2007). Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction*, 102, 1122-1130.

40 Szobot, C. M., Rohde, L. A., Katz, B., Ruaro, P., Schaefer, T., Walcher, M. e.a. (2008). A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 41, 250-257.

45 Thomson, A., Maltezos, S., Paliokosta, E., & Xenitidis, K. (2009). Risperidone for attention-deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Thomson, A., Maltezos, S., Paliokosta, E., & Xenitidis, K. (2009). Amphetamine for attention deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

50

Thrash, L. A. (2007). A meta-analysis of psychologically-based treatments of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences*, .67.

5 Tuerck, D., Appel-Dingemanse, S., Maboudian, M., Pommier, F., Wang, Y., & Sedek, G. (2007). Dose-proportional pharmacokinetics of d-threo-methylphenidate after a repeated-action release dosage form. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 64-69.

10 Tuerck, D., Maboudian, M., Wang, Y., Sedek, G., Pommier, F., & Appel-Dingemanse, S. (2007). Similar bioavailability of dexamethylphenidate extended (bimodal) release, dexamethyl-phenidate immediate release and racemic methylphenidate extended (bimodal) release formulations in man. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45, 662-668.

15 Verster, J. C., Bekker, E. M., de, R. M., Minova, A., Eijken, E. J., Kooij, J. J. e.a. (2008). Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 230-237.

20 Weiser, M. & Epstein, T. (2005). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Weiser.Mark, Epstein.Tamir.Methylphenidate.for attention deficit./hyperactivity.disorder. *In adults.Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols*.2005.Issue.1 John Wiley & Sons, Ltd.Chichester, UK DOI.: 10.1002./14651858.CD005041.

25 Weiss, M., Hechtman, L., Turgay, A., Jain, U., Quinn, D., Ahmed, T. S. e.a. (2007). Once-daily multilayer-release methylphenidate in a double-blind, crossover comparison to immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. [References]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, .17, 675-30 688.

Weiss, M., Safren, S. A., Solanto, M. V., Hechtman, L., Rostain, A. L., Ramsey, J. L. e.a. (2008). Research forum on psychological treatment of adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 11[6], 642-651.

35 Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Giblin J. (2011) Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med*. 123(2):169-76.

40 Wilens, Timothy E. Biederman, Joseph Spencer, Thomas J. Bostic, Jeff Prince, Jefferson Monteaux, Michael C. Soriano, Jennifer Fine, Catherine Abrams, Annah Rater, Michael Polisner, David (1999). A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, Vol 156(12), 1931-1937.

45

*Geëxcludeerd nav handmatige search (in commentaarfase):*

50 Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L. (2012). Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-

deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry*; 73(7): 977-83.

5 Weisler, R., Young, J., Mattingly, G., Gao, J., PhD, Squires, L., Adler, L. (2009). Long-Term Safety and Effectiveness of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Spectr*; 14(10):573-585

10 Wigal, T., Brams, M., Gasior, M., Gao, J., Squires, L., Giblin, J. (2010). Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behavioral and Brain Functions*; 6:34: 1-14.

15

## Bijlage 4a: Screeningsinstrumenten voor volwassenen met ADHD

Instrument	Volledige naam en korte beschrijving
<b>ADHD-RS of (Nederlands): Zelfrapportage vragenlijst voor aandachtsproblemen en hyperactiviteit</b>	<b>Attention Deficit Hyperactivity Disorder - Rating Scale</b> 18 items op een 4-puntsschaal op basis van DSM-IV-criteria. Er is een versie voor informanten en een voor zelfbeoordeling. Zie bijlage 4b.
<b>ADHS-SB</b> (in Engels ADHD-SR)	<b>Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung, Selbstbeurteilungsskala</b> Een Duits instrument/hulpmiddel bij de diagnostiek van ADHD bij volwassenen op basis van de DSM-IV en de ICD-10. Er werden twee versies ontwikkeld, een zelfrapportage (ADHS-SB) en een versie voor de diagnosticus (ADHS-DC). Het instrument heeft 22 items op een 4-puntsschaal. 18 items gaan over de diagnostische criteria (maar in taal van volwassenen omgezet), de overige gaan over de aanvang van de klachten en de ernst van de beperkingen die eruit voortkomen.
<b>ADSA</b>	<b>Attention Deficit Scales for adults</b> Zelfrapportage, 54 items op een 5-puntsschaal.
<b>AHA</b>	<b>Assessment of Hyperactivity and Attention</b>

Instrument	Volledige naam en korte beschrijving
	18 items (9 onoplettendheid, 9 over hyperactiviteit/impulsiviteit), zelfbeoordeling, ja of nee antwoorden. Direct uit de DSM-IV-criteria afkomstig.
<b>AISRS</b>	<p><b>Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale</b></p> <p>18 items die direct afgeleid zijn van de 18 criteria in de DSM-IV, maar dan in volwassenentaal. De clinicus vult deze in, patiëntenversie is de ASRS (zie elders in deze tabel).</p>
<b>APQ</b>	<p><b>Adult Problems Questionnaire</b></p> <p>Zelfrapportage, 43 items op een 4-puntsschaal.</p>
<b>ARS</b>	<p><b>Adult Rating Scale</b></p> <p>Self-report ADHD rating scale van 25 items op een 4-puntsschaal, gebaseerd op de DSM-III-R.</p>
<b>ASRS</b>	<p><b>Adult ADHD Self-Report Scale Symptom Checklist version 1.1</b></p> <p>18 items op een 5-puntsschaal, door de WHO ontwikkeld, afgeleid uit de DSM-IV. De symptomen in de DSM-IV zijn vertaald naar volwassenentaal.</p> <p>Er is een 6 itemversie, de ASRS screener v1.1 Deze is ontwikkeld door de WHO en heeft zes items met een 5-puntsschaal die zijn afgeleid uit de DSM-IV. De symptomen in de DSM-IV zijn vertaald naar volwassenentaal.</p>

Instrument	Volledige naam en korte beschrijving
	Er is ook een versie voor de clinicus, de Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (de AISRS, zie hierboven).
<b>BAARS-IV</b>	<p><b>Barkley Adult ADHD Rating Scale-IV</b></p> <p>De BAARS-IV gaat de huidige symptomen van ADHD na volgens de DSM-IV en domeinen van beperkingen, en ADHD-symptomen in de kindertijd. De schaal bevat een zelfbeoordelingsschaal en een schaal voor anderen, zoals partner, ouder, broer of zus.</p>
<b>BADDS</b>	<p><b>Brown Attention Deficit Disorder Scales</b></p> <p>Brown ADD Scale (zelfrapportage/RS) van 40 items met een 4-puntsschaal van huidige symptomen, gebaseerd op de DSM-IV.</p>
<b>Barkley's Current Symptoms Scale</b>	<p><b>Barkley's Current Symptoms Scale (with supplemental Barkley Scales)</b></p> <p>Barkley's Current Symptoms Scale Self Report Form is een zelfrapportage (18 huidige symptomen, beperkingen, comorbiditeit (alleen Oppositional Defiant Disorder; ODD). Aanvulling vanuit andere schalen van Barkley die door de omgeving van betrokkene van te voren kunnen worden ingevuld om een indruk te krijgen van de huidige symptomen en die uit de kindertijd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Current Symptoms-Other Report Form</li> <li>• Childhood Symptoms Scale-Other Report Form</li> <li>• Childhood School Performance Scale-Other Report Form</li> </ul> <p>En deze door de betrokken zelf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Childhood Symptoms Scale-Self-Report Form (ChSS-SRF)</li> <li>• Developmental Employment, Health, and Social History Form</li> </ul>

Instrument	Volledige naam en korte beschrijving
	Work Performance Rating Scale-Self-Report Form
<b>CAARS</b>	<p><b>Conners' Adults ADHD Rating Scale</b></p> <p>Vraagt naar huidige symptomen. Drie versies: lange (66 items, LV-versie), korte (26 items) en een screeningsinstrument (12 items). Items hebben een 4-puntsschaal.</p> <p>Er is een versie CAARS-SR en een CAARS-OR, dus zelfrapportage en door een informant.</p>
<b>CAARS-OR</b>	<p><b>Conners' Adults ADHD Rating Scale - Other Report</b></p> <p>Dezelfde 66-items als de CAARS, maar deze lijst wordt ingevuld door iemand die de patiënt erg goed kent.</p>
<b>CAARS-SV</b>	<p><b>Conners' Adults ADHD Rating Scale - Screening Version</b></p> <p>Huidige symptomen, 30 items/26 items, zelfrapportage of clinicusversie.</p>
<b>Caterino Scale</b>	<p><b>Caterino Scale</b></p> <p>18 items met een 3-puntsschaal. Zelfrapportage of door informant. Gebaseerd op gedrag dat het best past bij DSM-IV-criteria.</p>
<b>CSS</b>	<p><b>Barkley's Current Symptoms Scale</b></p> <p>18 items op een 4-puntsschaal (9 onoplettendheid, 9 over hyperactiviteit/impulsiviteit) naar huidige ADHD-symptomen. Twee versies: CSS-SR en CSS-OR.</p>

<b>Instrument</b>	<b>Volledige naam en korte beschrijving</b>
<b>SI</b>	<p><b>Symptom Inventory</b></p> <p>Zelfrapportage, 18 items (9 onoplettendheid, 9 over hyperactiviteit/impulsiviteit) met een 4-puntsschaal, gebaseerd op de DSM-IV.</p>
<b>WURS</b>	<p><b>Wender Utah Rating Scale</b></p> <p>Deze self-rating scale van symptomen uit de kindertijd en de volwassenheid bestaat uit 64 items op een 5-puntsschaal (originele uit 61 items) en focust retrospectief op symptomen uit de kindertijd (8-10 jaar), aangevuld met huidige symptomen van hyperactiviteit, impulsiviteit en aandachtstekort. Niet bedoeld/geschikt om de criteria van de DSM-IV te reconstrueren.</p> <p>Er is een Duitse verkorte versie van 25 items, de WURS-K (mogelijk ook een Engelse versie, de WURS-Short).</p>
<b>WURS-K of WURS-S of WURS-25</b>	<p><b>Screening/symptomatologie in de kindertijd</b></p> <p>Bevat 25 items op een vijfpuntsschaal 0-4. Maximale score is 100.</p> <p>De WURS-K is een in Duitsland verkorte versie van de WURS van 61 items. Deze vraagt ADHD-symptomen in de kindertijd en huidig na.</p>
<b>YARS</b>	<p><b>Young Adult Rating Scale</b></p> <p>Zelfrapportage, 24 items op een 5-puntsschaal (17 van de 18 DSM-IV-criteria en 7 items over moeilijkheden op de middelbare school).</p>
<b>YAQ</b>	<p><b>Young Adult Questionnaire</b></p>



Instrument	Volledige naam en korte beschrijving
	Zelfrapportage, 112 items op een 8-puntsschaal.

## Bijlage 4b: Zelf-rapportage vragenlijst over aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor volwassenheid en kindertijd

Zelf-rapportage vragenlijst over aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor volwassenheid en kindertijd

Patiëntnr

Naam: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Geboortedatum: \_\_\_\_\_

Omcirkel het getal dat het beste uw gedrag van de afgelopen zes maanden beschrijft. Steeds één score aangeven (0, 1, 2 of 3).

0 = nooit of zelden  
1 = soms  
2 = vaak  
3 = erg vaak

- |     |  |   |   |   |   |
|-----|--|---|---|---|---|
| 1.  | Ik let onvoldoende op details bij mijn werk.   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2.  | Wanneer ik zit, friemel ik met mijn handen of voeten.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3.  | Ik maak slordige fouten in mijn werk.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4.  | Ik zit te wiebelen en te draaien in mijn stoel.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5.  | Wanneer ik met iets bezig ben, kan ik er met mijn aandacht slecht bij blijven.               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6.  | Ik sta snel op van mijn stoel in situaties waarin verwacht wordt dat ik netjes blijf zitten. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7.  | Ik luister slecht wanneer anderen iets tegen mij zeggen.                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8.  | Ik voel me rusteloos.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9.  | Ik verveel me snel.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10. | Ik heb moeite aanwijzingen op te volgen.   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. | Karweitjes of werk waar ik aan begin, maak ik niet af.                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. | Ik kan me moeilijk ontspannen in mijn vrije tijd.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13. | In mijn vakantie of vrije tijd zoek ik een omgeving met drukte en lawaai.                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. | Ik kan mijn bezigheden of taken moeilijk organiseren.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15. | Ik ben voortdurend 'in de weer', alsof ik 'door een motor word aangedreven'.                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. | Ik probeer onder bezigheden uit te komen waarop ik me langere tijd moet concentreren.        | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. | Ik praat aan één stuk door.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18. | Ik raak dingen kwijt die ik nodig heb voor taken of bezigheden.                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19. | Ik geef antwoord voordat vragen zijn afgemaakt.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20. | Ik ben snel afgeleid.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 21. | Ik vind het moeilijk op mijn beurt te wachten.   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 22. | Ik ben vergeetachtig bij alledaagse bezigheden.  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 23. | Ik onderbreek anderen of val ze in de rede.  | 0 | 1 | 2 | 3 |

Wilt u alstublieft ook de vragen aan de achterkant van dit formulier beantwoorden?



De volgende vragen gaan over dezelfde kenmerken, maar nu in de kindertijd. Omcirkel het getal dat het beste uw gedrag als kind (0-12 jaar) beschrijft. Steeds één score aangeven (0, 1, 2 óf 3).

0 = nooit of zelden	1 = soms	2 = vaak	3 = erg vaak
1. Ik lette onvoldoende op details bij schoolwerk.			0 1 2 3
2. Ik friemelde met handen of voeten.			0 1 2 3
3. Ik maakte slordige fouten in schoolwerk.			0 1 2 3
4. Ik zat te wiebelen en te draaien op de stoel.			0 1 2 3
5. Ik kon de aandacht slecht bij bezigheden houden.			0 1 2 3
6. Ik stond snel op van m'n stoel in situaties waarin verwacht werd dat ik netjes bleef zitten.			0 1 2 3
7. Ik luisterde slecht wanneer anderen iets zeiden.			0 1 2 3
8. Ik voelde me rusteloos.			0 1 2 3
9. Ik verveelde me snel.			0 1 2 3
10. Ik had moeite aanwijzingen op te volgen.			0 1 2 3
11. Ik begon aan karweitjes of werk, maar maakte ze niet af.			0 1 2 3
12. Ik kon me moeilijk ontspannen.			0 1 2 3
13. Ik had moeite rustig te spelen.			0 1 2 3
14. Ik kon bezigheden of taken moeilijk organiseren.			0 1 2 3
15. Ik was voortdurend 'in de weer', als 'door een motor aangedreven'.			0 1 2 3
16. Ik probeerde onder bezigheden uit te komen waarop ik me langere tijd moest concentreren.			0 1 2 3
17. Ik praatte aan één stuk door.			0 1 2 3
18. Ik raakte dingen kwijt die nodig zijn voor taken of bezigheden.			0 1 2 3
19. Ik gaf antwoord voordat vragen waren afgemaakt.			0 1 2 3
20. Ik was snel afgeleid.			0 1 2 3
21. Ik vond het moeilijk op mijn beurt te wachten.			0 1 2 3
22. Ik was vergeetachtig bij alledaagse bezigheden.			0 1 2 3
23. Ik onderbrak anderen of viel ze in de rede.			0 1 2 3

**Bedankt voor het invullen!**

Pat Nr: .....

Criterium DSM-IV	Scorings-formulier <b>Zelf-rapportage</b> vragenlijst over Aandachtsproblemen en Hyperactiviteit <i>Kindertijd</i>	Voldaan:	
		Ja	Nee
1a	Vraag 1 of vraag 3 = score $\geq$ 2.		
1b	Vraag 5 = score $\geq$ 2.		
1c	Vraag 7 = score $\geq$ 2.		
1d	Vraag 10 of vraag 11 = score $\geq$ 2.		
1e	Vraag 14 = score $\geq$ 2.		
1f	Vraag 16 = score $\geq$ 2.		
1g	Vraag 18 = score $\geq$ 2.		
1h	Vraag 20 = score $\geq$ 2.		
1i	Vraag 22 = score $\geq$ 2.		
2a	Vraag 2 of vraag 4 = score $\geq$ 2.		
2b	Vraag 6 = score $\geq$ 2.		
2c	Vraag 8 of vraag 9 = score $\geq$ 2.		
2d	Vraag 12 of vraag 13 = score $\geq$ 2.		
2e	Vraag 15 = score $\geq$ 2.		
2f	Vraag 17 = score $\geq$ 2.		

2g	Vraag 19 = score $\geq$ 2.		
2h	Vraag 21 = score $\geq$ 2.		
2i	Vraag 23 = score $\geq$ 2.		

Score (kindertijd):		Ja	Nee
A: ..... / 9 kenmerken	Is het aantal A kenmerken $\geq$ 6?		
H/I: ..... / 9 kenmerken	Is het aantal H/I kenmerken $\geq$ 6?		

Naam patiënt: .....

Criterium DSM-IV	Scorings-formulier <b>Zelf-rapportage</b> vragenlijst over Aandachtsproblemen en Hyperactiviteit Volwassenheid	Voldaan:	
		Ja	Nee
1a	Vraag 1 of vraag 3 = score $\geq$ 2.		
1b	Vraag 5 = score $\geq$ 2.		
1c	Vraag 7 = score $\geq$ 2.		
1d	Vraag 10 of vraag 11 = score $\geq$ 2.		
1e	Vraag 14 = score $\geq$ 2.		
1f	Vraag 16 = score $\geq$ 2.		
1g	Vraag 18 = score $\geq$ 2.		
1h	Vraag 20 = score $\geq$ 2.		
1i	Vraag 22 = score $\geq$ 2.		
2a	Vraag 2 of vraag 4 = score $\geq$ 2.		
2b	Vraag 6 = score $\geq$ 2.		
2c	Vraag 8 of vraag 9 = score $\geq$ 2.		
2d	Vraag 12 of vraag 13 = score $\geq$ 2.		

2e	Vraag 15 = score $\geq$ 2.		
2f	Vraag 17 = score $\geq$ 2.		
2g	Vraag 19 = score $\geq$ 2.		
2h	Vraag 21 = score $\geq$ 2.		
2i	Vraag 23 = score $\geq$ 2.		
Score (volwassenheid):		Ja	Nee
A: ..... / 9 kenmerken	Is het aantal A kenmerken $\geq$ 4?		
H/I: ..... / 9 kenmerken	Is het aantal H/I kenmerken $\geq$ 4?		

Deze 'Zelfrapportage vragenlijst aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit' (Kooij & Buitelaar, 1997) is gebaseerd op de DSM-IV-criteria voor ADHD (APA, 1994). Een zelfrapportagevragenlijst dient om diegenen te selecteren met een verhoogde kans op ADHD, er wordt nog geen diagnose mee gesteld. Het aantal kenmerken van ADHD in de volwassenheid is volgens de DSM-5 (APA, 2013) lager dan in de kindertijd (5/9). Met een zelfrapportagevragenlijst scoort iemand soms minder kenmerken dan blijkt bij een diagnostisch interview met een specialist die doorvraagt en vragen kan verhelderen. Om deze redenen is het afkappunt voor zelfrapportage in de volwassenheid lager (4/9) dan voor de diagnose is vereist.



## Bijlage 5: Kenmerken van de diagnostische instrumenten DIVA 2.0, CAADID, DIS-L en WRI

Instrument (afkorting)	Volledige naam	Afnehmer/bij wie wordt het afgenomen	Tijdsduur afname:	Training nodig/ Kwalificatie	Kosten gebruik klinische praktijk	Land van herkomst? Is er een Nederlandse versie?
<b>DIVA 2.0</b>	Diagnostisch Interview voor ADHD bij Volwassenen 2.0	Een professional (psychiater, psycholoog, psychotherapeut, arts) neemt het semigestructureerde interview af bij de patiënt en indien mogelijk ook bij de partner/ouder om een beeld te krijgen van de kenmerken gedurende de levensloop.	60-90 minuten.	Nee, training niet nodig, er is een handleiding. Wel is er een training beschikbaar bij het Kenniscentrum ADHD bij volwassenen van PsyQ in den Haag.	Geen, gratis beschikbaar via website.	Instrument is ontwikkeld in Nederland en wordt in vele talen vertaald. ( <a href="http://www.divacenter.eu">www.divacenter.eu</a> )
<b>CAADID</b>	Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV	Een professional neemt het interview af bij de patiënt. Deel I kan ook door de patiënt zelf van te voren ingevuld worden, aangevuld met een bespreking van opvallende uitkomsten met de professional alvorens deze op deel II overgaat.	Maximaal 180 minuten (60-90 minuten per deel). Minder wanneer de patiënt deel I zelf invult.	Training is niet vereist, er is een handleiding te koop. Kwalificatie: minimaal B-kwalificatie.	Ja.	Instrument is in de VS ontwikkeld, er is geen Nederlandse vertaling.
<b>DIS-L</b>	Diagnostic Interview Schedule-IV Section L.	Een getrainde leek kan het volledig gestructureerde interview afnemen.	Geen informatie beschikbaar.	Ja.	Geen informatie beschikbaar.	De DIS-L is ontwikkeld in de VS. Er is een Nederlandse versie van de DIS-L ontwikkeld voor onderzoek, maar deze is niet breed beschikbaar.
<b>WRI</b>	Wender-Reimherr Interview	Professional neemt het semigestandaardiseerde interview af bij de patiënt.	30 minuten.	Geen informatie beschikbaar.	Geen informatie beschikbaar.	Instrument is ontwikkeld in Duitsland, er zijn een Duitse en Engelse versie.

--	--	--	--	--	--	--

## Bijlage 6: Bewijstabel voor de psychometrische kwaliteit van de CAADID, de DIS-L en de WRI

Bibliographic reference	Study type  Study quality	Number of patients  Patient characteristics	Aim study	Outcome measures  Results Psychometric quality	Source of funding / competing interests  Additional comments
Epstein JN, Kollins SH. Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. <i>J Atten Disord</i> 2006; 9(3):504-514.	<p>Design: Test-retest design.</p> <p>Study quality:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Strengths: representative sample, independent assessment of CAADID part II (other clinician).</li> <li>Weaknesses: very small sample, clinicians at baseline had access to outcomes on rating scale data (CAARS-O, CAARS-S), no information on inter-rater reliability.</li> </ul>	<p><math>n=30</math></p> <p>Patient characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADHD-diagnosis: <math>n=15</math></li> <li>Sex: 11 F, 19 M.</li> <li>Age: 18-56 y (<math>M=31.8</math>, <math>SD=11.2</math>)</li> <li>Ethnicity: 27 Caucasian.</li> </ul> <p>Comorbidity: 9 of 15 pts with ADHD had another psychiatric or substance abuse disorder.</p> <p>Setting: University ADHD clinic (consecutive patients).</p> <p>Location: VS</p>	<p>Aim study: Test-retest reliability of overall ADHD diagnosis with the use of CAADID, and concurrent validity of current and childhood ADHD symptomatology.</p> <p>Test administered: Part II of the CAADID was administered twice, with 23 days in between.</p> <p>Procedure: Before baseline, the following instruments were administered: CAADID part I, CAARS-S, CAARS-O. At baseline, the</p>	<p>Outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Test-retest reliability: Cohen's Kappa (a chance corrected statistic were 0 equals chance agreement and 1 equals perfect agreement) for overall DSM-IV diagnosis.</li> <li>Concurrent validity: correlation between symptom reports in Part II of CAADID and the outcomes of the CAARS-S and CAARS-O.</li> </ul> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Test-retest reliability: Kappa coefficients for overall DSM-IV diagnosis was fair. For adult diagnosis, kappa was 0.67, for childhood diagnosis, kappa was 0.69.</li> <li>Concurrent validity: there was a significant correlation for current ADHD symptoms between the clinical interview and self-report symptoms (<math>r=0.43</math>, <math>p&lt;0.05</math>), but not for others – report (<math>r=0.37</math>, <math>p&gt;0.05</math>).</li> </ul>	<p>Source of funding: It is reported that several of the research projects of the authors are funded by both industry and the National Institutes of Health. In this project, a part was funded by MHS, a commercial organization.</p> <p>Conclusion: The CAADID clinical interview has adequate test-retest reliability for making diagnostic judgments. The validity of concurrent symptomatology was quite good. The CAADID is a useful interviewing tool with adequate psychometric properties. It should be part of an entire assessment battery that would include rating scales, questionnaires, interviews for co-morbid disorders and possibly neuropsychological testing.</p>

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient characteristics	Aim study	Outcome measures Results Psychometric quality	Source of funding / competing interests Additional comments
			WURS, SCID and CAADID part II were administered. After 23 days, part II of the CAADID was readministered by another clinician.		
Kooij JJS, Boonstra AM, Swinkels SHN, Bekker EM, de Noord I, Buitelaar JKE. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. <i>J Atten Disord</i> 2008; 11(4): 445-458.	Design: Psychometric study.  Study quality: • Strengths: large sample • Weaknesses: ADHD-RS was adjusted.	<i>n</i> =120 with ADHD diagnosis.  Patient characteristics: Age: 18.7-57.2 y (M=36.6, SD=10.3) Sex: M 55%  Setting: Outpatient clinics.  Location: The Netherlands.	Aim study: Comparing ADHD self-report and other-report rating scales with the DIS-L. The DIS-L was used for retrospective childhood symptoms and compared with the ADHD rating Scale, CAARS-LV and the BADDs. The golden standard was a clinical assessment.	Outcome measures: Reliability, convergent validity and divergent validity.  Results: • The reliability of all instruments were high. The ADHD Rating Scale was the highest, followed by the DIS-L and CAARS-LV. • The convergent validity of the CAARS-LV was highest, followed by ADHD Rating Scale. The DIS-L performed worst. • The divergent validity of the DIS-L was far from good. The CAARS-LV and the ADHD Rating Scale performed similarly.	Source of funding: By government, health insurance and other non-profit health organizations.  Conclusion: The reliability of all instruments was high, including that of the DIS-L. Validity: there was little agreement between most of the instruments. The validity of the DIS-L specifically appears low (convergent as well as divergent validity).
Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Stieglitz RD, Kessler H, Reimherr F, Wender PH. ADHS-	Design: Cross-sectional study.  Study quality: <i>Strength:</i>	<i>n</i> =168  Patient characteristics: • Sex: M 104 (62%); F 64 (38%)	Aim study: 1. Comparison of diagnostic classification according to DSM-IV, ICD-10	Outcome measures: 1. ADHD diagnosis according to DSM-IV, ICD-10 or WRI. 2. Psychometric properties of the WRI.  Results:	Competing interests: No conflict of interest.  Conclusion: Less patients were diagnosed with the WRI, which was used

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient characteristics	Aim study	Outcome measures Results Psychometric quality	Source of funding / competing interests Additional comments
<p>Diagnose bei Erwachsenen. Nach DSM-IV, ICD-10 und den UTAH-Kriterien [Attention deficit hyperactivity disorder in adults. Benchmarking diagnosis using the Wender-Reimherr adult rating scale]. Nervenarzt. 2008 Mar; 79(3):320-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The sample seems representative for the patients that will be assessed with the WRI</li> <li>Diagnostic interview or diagnostic assessment by clinician</li> <li>Sample size</li> </ul> <p><i>Weaknesses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No information on content validity, construct validity, no diagnostic accuracy testing, no information on range of scores (floor and ceiling effects).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age: M 32 y (SD 10).</li> </ul> <p>Setting: ADHD outpatient unit</p> <p>Location: Germany</p> <p>Loss to follow-up: No follow up</p>	<p>and Utah criteria (WRI). The WRI included also the ADHS-SB (in English the ADHD-SR, a selfrating scale for current symptoms).</p> <p>2. Psychometric properties of the Wender-Reimherr interview (WRI)</p>	<p>1. ADHD diagnosis: Of 168 patients, 70 pts were diagnosed with ADHD by all 3 classification systems. 126 pts had at least one ADHD-diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-IV: <math>n=119</math></li> <li>ICD-10: <math>n=87</math></li> <li>WRI: <math>n=93</math>. 7 pts were only diagnosed as having adult ADHD with the WRI. 84 pts were also diagnosed with the DSM-IV.</li> </ul> <p>2. Psychometric properties WRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inter-rater reliability was high (Kappa coefficient of Cohen 1.0), based on 18 pts and 4 raters.</li> <li>ICC was high for WRI total scores (ICC 0.98, 95%CI 0.94-0.99).</li> <li>Convergent validity of WRI and ADHD-SR was 0.65. (Spearman coefficient).</li> <li>Internal consistency of WRI was high (Cronbach's alpha 0.82).</li> <li>Factor structure of WRI found 2 factors that explained 63% of variance. These factors accorded largely with the DSM-IV division of Hyperactivity/Impulsivity vs Inattentiveness symptoms: <ul style="list-style-type: none"> <li>Factor 1 consisted of impulsivity, affective lability, hyperactivity, and hot temper.</li> <li>Factor 2 consisted of inattention, disorganization, and overreactivity.</li> </ul> </li> </ul>	<p>for detection of the Utah criteria for ADHD, compared to the DSM-IV. The psychometric properties of the WRI were found to be appropriate.</p> <p>Additional comments: -</p>

## Bijlage 7: Bewijstabel voor het afkappunt van het aantal ADHD-symptomen in de volwassenheid

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument	Length of follow-up	Outcome measures and effect size	Additional comments
			Prognostic factor(s)		Psychometric qualities	Source of funding
<p>Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. <i>J Abnorm Psychol.</i> 2002 May; 111(2): 279-89.</p> <p>This study is also referred to as the Milwaukee study.</p>	<p>Study design: Prospective cohort study.</p> <p>Study quality: Strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long follow-up period.</li> </ul> <p>Weaknesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No clinical diagnosis were made.</li> <li>• Low sample size</li> <li>• Relative young ages at follow up.</li> <li>• Changing DSM-criteria.</li> <li>• Subthreshold ADHD was compared to control group but not to DSM-III-R group.</li> </ul>	<p><i>n</i>=239 (<i>n</i>=158 diagnosed as hyperactive, <i>n</i>=81 matched community control) Age at inclusion 4-12 years.</p> <p>Inclusion criteria: To be considered hyperactive, these children were all clinically referred and had to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• have scores on both the CPRS-R and the WWPARS that met or exceeded 2 SDs above the mean for severity for same-age, same-sex normal children;</li> <li>• have scores on the HSQ that indicated behavioral problems in at least 6 of the 14 problem</li> </ul>	<p>Intervention <i>n</i>=147: Hyperactive group.</p> <p>Comparison <i>n</i>=73: A matched community control group.</p> <p>Aim study: Comparing the DSM-III-R threshold (8 of 14 ADHD symptoms) to a developmentally referenced criterion (DRC) for recent ADHD symptoms. The clinical threshold of this DRC is + 2 SD above the mean in an same age population. DRC threshold was set at 5 of 14 ADHD symptoms (parent reports). This means that instead of 99% (when DSM-III-R norms are used), 95.4% falls within the normal range, and 4.6%</p>	<p>Length of follow-up: 13 years</p> <p>Outcome measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Structured interview of disruptive behaviour (14 ADHD items, DSM-III-R).</li> <li>• Parent interview of ADHD symptoms (18 items for ADHD, DSM-IV).</li> <li>• Conners' Parent Rating Scale – Revised (CPRS-R).</li> <li>• Homes Situation Questionnaire.</li> <li>• Werry-Weiss- Peters Activity Rating Scale (WWPARS).</li> <li>• High school transcripts.</li> <li>• Employer ratings of job performance</li> <li>• Criminal records</li> <li>• Young Adult Self-Report for Child Behavior Checklist (YASR)</li> </ul> <p>Results: The DRC-approach identified more hyperactive pts as having current ADHD then did the DSM-III-R (66% vs 46%), both based on parent reports. Comparison of hyperactivity pts that met DRC-criteria but not DSM-III-R criteria (<i>n</i>=27) were compared with the control group (<i>n</i>=73) on 8 outcome measures on impairment (based on self-report, official records, and employer evaluations, but not on parent reports). This subgroup of DRC-group had 5, 6 or 7 ADHD-symptoms. The subgroup was significantly more impaired on 6 of the</p>	<p>Psychometric qualities</p>	<p>Additional comments: This article also investigated differences in prevalence of ADHD comparing self-reports and parent reports. This 13-year longitudinal study of hyperactive children into young adulthood found a low frequency of self-reported ADHD at follow-up, but 5-9 times higher frequency when parental reports were utilized. Depending on the diagnostic criteria used (DSM-III-R vs. DRC), between 46% and 66% of the hyperactive group could be considered to have ADHD in young adulthood.</p> <p>Source of funding: None mentioned.</p>

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size Psychometric qualities	Additional comments Source of funding
		<p>situations on this scale (a score exceeding +1 SD);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• have poor sustained attention, poor impulse control, and excessive activity level;</li> <li>• have developed their behavior problems prior to 6 years of age.</li> </ul> <p>Setting: US</p> <p>Loss to follow up: 19 pts were lost to follow up (<math>n=147</math> Hyperactive and <math>n=73</math> Control group, total <math>n=220</math>)</p> <p>Patient characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age at follow up 19-25 y (mean Hyperactive 21.1 (SD 1.3); mean control 20.5 (SD 0.6).</li> <li>• Gender: Males in Hyperactive group</li> </ul>	<p>receives the ADHD-diagnosis (calculated MH).</p> <p>DRC criteria based on parent-reports identified more pts with hyperactivity with current ADHD then did DSM-III-R (66% vs 46%).</p> <p>Are these pts that met DRC-criteria but not DSM-II-R criteria impaired in a meaningful way? If so, then you could argue that they actually have the disorder and not merely a high level of symptoms.</p> <p>ADHD was defined in 3 different ways in this study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DSM-III-R: 8 or more of 14 ADHD symptoms.</li> <li>• DRC criteria: 5 or more of 14 ADHD-symptoms (parent report).</li> <li>• Meeting DRC but not</li> </ul>	<p>8 outcomes (<math>p&lt;0.01</math>) than the control group. The subgroup had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fewer years of education,</li> <li>• a lower GPA,</li> <li>• a lower class ranking in their last year of high school,</li> <li>• more symptoms of ADHD at work,</li> <li>• a lower job performance rating from their employer, and</li> <li>• more arrests.</li> </ul> <p>No differences were found in nr of current friends and nr of jobs fired, the only self-report measures. See table 3 on p. 284 in article for mean, SD, F, and p values.</p>		<p>Conclusion: Pts with DRC or subthreshold ADHD (5-7 of 14 DSM-III-R symptoms) are more impaired (not based on self report) than pts in the control group. They should qualify for the diagnosis of ADHD, they seem to have outgrown the criteria but not the disorder. Age based comparisons may be more sensitive to valid cases of the disorder in adulthood than a fixed symptom threshold for diagnosis that is extended from childhood to adulthood, as in DSM-III-R and DSM-IV.</p>

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size Psychometric qualities	Additional comments Source of funding
		92% and in control 87%).	DSM-III-R criteria: 5, 6 or 7 ADHD symptoms.			
Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry. 2000 May; 157(5):816-8.	Design: Cohort study  Study quality: • Strengths are the longitudinal design, the number of ADHD-patients, and loss to follow-up is unrelated to key characteristics. • Weaknesses are the generalisability to other patient groups (girls, ethnic minorities, etc.), no information on inclusion criteria, potential confounding by treatment was not accounted for.	<i>n</i> =128  Patient characteristics: • Diagnosis: ADHD • Age: children, maximum age 16 years • Sex: 100% boys • Ethnicity: 100% Caucasian • Setting: clinically referred patients.  Loss to follow-up: Originally there were 140 pts, but 12 were lost to follow up. However, no significant difference between groups.	Aim study: To examine remission with regard to ADHD-symptoms.  3 types of remission; • Syndromatic: loss of full diagnosis (< 57% of symptoms). • Symptomatic lower than threshold (< 36% of symptoms). • Functional: < than 36% of symptoms and GAF score > 60.  3 symptom clusters, according to the 14 DSM-III-R symptoms for ADHD: Inattentive (6), hyperactive (4) and impulsive (4).	Follow up was 4 years.  There were 3 measurements that resulted in data for 5 time points: • Measurements took place at baseline, 1 year follow up and 4 year follow up. • Time points at onset (retrospectively), baseline, 1 year follow up, 3 years follow up (retrospectively) and 4 years follow-up.	Outcome measures: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Epidemiologic Version (interview with mother and/or pts).  Results: Age was significantly related to all types of remission (Wald $X^2 > 5.1$ , $df = 1$ , $p < 0.02$ ): there was an increase in remission with age.  Remission type: The increase was the highest for syndromatic, then symptomatic, then functional remission.  Symptom type: The increase of remission in inattentiveness was lower than that of hyperactivity or impulsivity.	Source of funding: NIMH grant (government).  Conclusion: These results indicate that differences in reported remission rates reflect the definition used rather than the disorder's course. They provide systematic support for the clinical observation that hyperactivity and impulsivity symptoms tend to decline at a higher rate than inattention symptoms.  Additional comments: This study did not investigate the symptom threshold to make an ADHD diagnosis, but the symptom profile of ADHD over time.



Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size Psychometric qualities	Additional comments Source of funding
Heiligenstein E, Conyers LM, Berns AR & Smith MA (1998). Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. <i>Journal of American College Health</i> , 46, 185-188.	Design: Cross-sectional  Study quality: • Strength is a large sample. • Weaknesses are the non-representative community sample (generalisability), only self-report rating current symptoms only, no impairment measures were used, no clinical diagnosis, and results may not be generalizable to a clinic ADHD population.	<i>n</i> =468  Pt characteristics: • US-college students • Sex: M 56%, F 44% • Age: range 17-46, M 20.6 (SD 4). • Ethnicity: 91% Caucasian.  Loss to follow-up: No follow-up	Aim study: To present data that determine thresholds specific to college students and to evaluate the implications of selecting different thresholds for a disorder.	Outcome measures: • Current DSM-IV symptom count with the ADHD Rating Scale (ARS, 18 items). The ARS was modified. • The optimal cutoff score for current ADHD symptoms, based the 93 percentile (mean + 1.5 SD). This percentile is the customary threshold for determining differences from the norm in research on ADHD. • Number of pts meeting the DSM-IV and modified thresholds.  Psychometric quality: An adjusted (non validated) rating scale was used,  Length of follow up: No follow up.  Results ( <i>n</i> =448): <i>Mean (SD) symptom count score and cutoff M + 1.5 SD:</i> • Inattention: range 0-8, M 0.82 (SD 1.6), cutoff 3.2 • Hyperactivity/Impulsiveness: range 0-8, M 1.2 (SD 1.5), cutoff 3.2  <i>Calculated cutoff (M + 1.5 SD):</i> • Inattention: cutoff 3.2 • Hyperactivity/Impulsiveness: cutoff 3.2 Authors conclude that data indicate that a cutoff score of 4 out of 9 current symptoms of Inattention and Hyperactivity/Impulsiveness would be sufficient to identify a college student as distinct from his or her peers (DSM-IV threshold is 6).  <i>% pts meeting criteria for ADHD:</i> • DSM-IV (6 of 9): 4% • Modified cutoff (4 of 9): 11%	Source of funding: No report on source of funding or conflicting interests.  Conclusion: This cross-sectional study in college students on current ADHD symptoms suggest that cutoff scores of 4 for Inattentive and Hyperactive/Impulsive symptoms could be sufficient to identify a college student as distinct from the norm.  Additional comments: Symptoms counts above the threshold do not necessarily denote an ADHD diagnosis.	

Bibliographic reference	Study type  Study quality	Number of patients  Patient	Aim study/instrument  Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size  Psychometric qualities	Additional comments  Source of funding
Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. Psychol Med. 2005 Jun;35(6):817-27.	Design: Cross-sectional.  Study quality: • Strength is the large community sample. • Weaknesses are that it is a cross-sectional and not a longitudinal cohort study; low N of patients with full or subthreshold ADHD; only self-report measures; no diagnostic interview or diagnostic assessment by clinician; psychometric quality of scales.	<i>n</i> =1.813 (40% of a sample of 4.517 people who were asked to participate)  Patient characteristics: • Population based sample. • Age: range 18-75 years, 37.5% was 30-44 years. • Sex: 44.7% men  Loss to follow-up: No follow up.	Aim study: To present data on prevalence and impairment of functioning of adult ADHD obtained directly from a community study. To estimate the diagnostic symptom threshold in adults, the number of current symptoms was plotted against the amount of impairment.	No follow-up.  Outcome measures: All self-report measures. • An adjusted ADHD DSM-IV rating scale measuring current (23 items) and childhood symptoms (3 items), • a 4-item scale to measure psycho-social impairment, • and the GHQ-28 to measure general liability to psychopathology.  Psychometric quality: • Symptom rating scale was adjusted but not validated. • Impairment scale was not tailored to ADHD.  Results: Current symptoms cutoff point: • Pts with $\geq 4$ inattentive symptoms were significantly more impaired than pts with 0, 1 or 2 symptoms [overall model $F(7, 1709)=144.631, p<0.000$ , 'number of symptoms' $F(6, 1709)=7.371, p<0.000$ ]. • Pts with $\geq 4$ Hyperactive/Impulsive symptoms were significantly more impaired than pts with 0, 1, 2 or 3 symptoms [overall model $F(7, 1709)=153.963, p<0.000$ , 'number of symptoms' $F(6, 1709)=10.973, p<0.000$ ]. • The cutoff of 4 symptoms was found for men and women and young and old subjects separately. Prevalence ADHD (based on current and childhood symptoms): • Prevalence increased from 1.0% (95% CI 0.6-1.6) to 2.5% (95% CI 1.9-3.4) when the cutoff was changed from 6 to 4 current items. • The Hyperactive/Impulsive subtype was the most common in both cases, compared to the inattentive and the combined subtype.	Source of funding: Funding by foundations, government, non-profit.  Conclusion: The threshold of 6 out of 9 symptoms may be too restrictive to be applied to adults. On average, the presence of 4 or more ADHD symptoms of either Inattentive and/or Hyperactive/Impulsive symptoms is associated with significantly increased self – perceived psychosocial impairment. This indicates that adults may have on average less symptoms of ADHD than children and adolescents, and that lower symptom levels in adults may not imply better functioning.  Additional comments: Further epidemiological research including a clinical diagnosis is warranted.	

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size Psychometric qualities	Additional comments Source of funding
Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (1997). Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. <i>Journal of Attention Disorders</i> , 2, 159-166.	<p>Design: Cross sectional study.</p> <p>Study quality: <i>Strength:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic assessment (not symptom rating scales).</li> <li>• Sample size.</li> </ul> <p><i>Weaknesses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cross-sectional and not a longitudinal cohort study.</li> <li>• Generalization: No pts that did not meet full ADHD criteria in adulthood.</li> <li>• No quantitative results on number of symptoms were presented for childhood and adulthood and for type of symptoms.</li> <li>• No information on significance for reduction of symptoms from</li> </ul>	<p><i>n</i>=149</p> <p>Patient characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Setting: outpatient ADHD adults referred to a clinic.</li> <li>• Age: 19-60 years, M 37 (SD 11).</li> <li>• Sex: M 59%.</li> <li>• 97% had one or more psychiatric co-morbidities.</li> </ul> <p>Loss to follow-up: No follow up.</p>	<p>Aim study: An evaluation of the influence of age on the presentation of ADHD in adults.</p> <p>Pts were assessed and DSM III-R diagnosis were made with an diagnostic interview (SCID) and psychiatric examination. Current and childhood ADHD-symptoms and impairment was assessed.</p>		<p>Outcome measures: Amount of ADHD-symptoms in childhood (kiddie SADDs-E) and current in adulthood (SCID and DSM III-R criteria).</p> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 83% was moderate to severe impaired within the last month due to ADHD symptoms.</li> <li>• A 11% reduction in nr of ADHD symptoms was found between childhood and current reports.</li> <li>• No association of age in adulthood and number of ADHD symptoms was found (<math>p&gt;0.05</math>).</li> <li>• Hyperactive/Impulsive symptoms decreased with 15%, inattentive symptoms decreased with 5%.</li> <li>• No gender differences were found in current ADHD-symptoms.</li> </ul>	<p>Source of funding: None mentioned.</p> <p>Conclusion: The number of ADHD-symptoms between childhood and adulthood reduced with 11%.</p> <p>Additional comments: -</p>

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size Psychometric qualities	Additional comments Source of funding
	childhood to adulthood.					
Murphy K & Barkley RA (1996). Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. Journal of Attention Disorders 3, 147-161.	Design: Cross-sectional study  Study quality: Weaknesses: • Non-representative community sample. • Cross-sectional and not a longitudinal cohort study. • No diagnostic interview or diagnostic assessment by clinician. • Only self-report scales, psychometric quality unknown. • No ADHD related impairment measures.	n=720  Patient characteristics: • Community sample of people with a drivers license in the US. • Age: 17-84 (M35;SD13.2) • Sex: M 60%, F 40%. • Ethnicity: 86% white.  Aim study: Investigating the relationship between DSM-IV ADHD symptoms and impairment scores across age groups.		Follow up: no follow-up  Measures: • Two self-report rating scales with 18 items. Each item was rated on a 4-point scale (item range 0-3). ○ One scale was completed based on the adults current behavior within the past 6 months. ○ The second was based on their retrospective recall of their own behavior when they were between 5-12 years of age. • Impairment was measured with: ○ Level of education and ○ Social economic status (Hollingshead Index of Social class).  6 outcome measures: • 3 summation scores (itemscores on Inattention items, Hyperactive/Impulsive items and total ADHD items list). • 3 symptom counts (positive symptoms, score 2 or 3, on Inattention items, Hyperactive/Impulsive items and total ADHD items list).  Psychometric quality: Both ADHD-scales were self-constructed measures, psychometric quality unknown.  Results: • Mean (SD) symptom count score per age group (total ADHD; Inattention; Hyperactivity/Impulsiveness respectively): ○ 17-29 y: 3.3 (3.5); 1.3 (1.8); 2.1 (2.0). ○ 30-49 y: 2.3 (2.0); 0.9 (1.6); 1.5 (1.8).	Source of funding: Funding from university, government.  Conclusion: This study shows that higher degrees of ADHD symptoms were associated with lower educational attainment and lower occupational status. The current diagnostic threshold for ADHD in adults may be too high. The cutoff of 6 of 9 Inattention symptoms and/or 6 of 9 Hyperactive/Impulsive symptoms recommended in the DSM-IV sets a threshold of deviance that is quite statistically extreme for an adult population, falling at approximately 2.5 to 3 standard deviations above the mean (>99th percentile) for most ratings of current behavior.	

Bibliographic reference	Study type Study quality	Number of patients Patient	Aim study/instrument Prognostic factor(s)	Length of follow-up	Outcome measures and effect size Psychometric qualities	Additional comments Source of funding
				<ul style="list-style-type: none"> <li>o 50+: 1.2 (2.0); 0.4 (1.0); 0.8 (1.3).</li> <li>• Age was significantly related to all 3 symptom count scores: The higher the age, the lower the amount of symptoms. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Inattention <math>F=9.14</math>, <math>df=2/674</math>, <math>p&lt;.001</math>;</li> <li>o Hyperactive/Impulsive, <math>F=19.98</math>, <math>df= 2/671</math>, <math>p&lt;.001</math>;</li> <li>and</li> <li>o Total ADHD, <math>F=18.16</math>, <math>df=2/645</math>, <math>p&lt;.001</math>.</li> </ul> </li> <li>No gender effects.</li> <li>• Prevalence: Based on current and childhood ADHD-symptoms: 4.7% (1.3% inattentive type; 2.5% Hyperactive/Impulsive type; 0.9% combined type).</li> <li>• Impairment was significant correlated to all 3 summery scores: The higher the level of current ADHD symptoms, the less education obtained and the lower the socio-economic status of current occupation (correlations <math>-.15</math> to <math>-.21</math>, <math>p&lt;0.001</math>).</li> </ul>		<p>A threshold should be chosen on the extend of impairment associated with them as to be clinically and socially meaningful. The authors argue to set the threshold at a symptom count that is endorsed by for example 7% of the age-appropriate population (mean + 1.5 SD, or the 93rd percentile).</p> <p>Additional comments: There is a need for more research in which developmentally referenced criteria are taken into account.</p>

## Bijlage 8: Literatuursearch

### Verslag literatuursearch richtlijnontwikkeling 'NVvP - ADHD bij volwassenen'

**Vraag 1:**

*Is er een gevalideerd instrument om de diagnose ADHD bij volwassenen betrouwbaar vast te stellen volgens de DSM-IV-criteria?*

**Vraag 2:**

*Waar moet het afkappunt voor symptomen in de volwassenheid liggen om een betrouwbare diagnose ADHD bij volwassenen te kunnen stellen?*

<b>datum search:</b> 29 april – 4 mei 2010	<b>werkgroeplid aanwezig:</b> nee	<b>informatiespecialist:</b> Marjo Poth
<b>gebruikte databases:</b> Medline Embase PsycINFO Cochrane	<b>interface:</b> OvidSP OvidSP OvidSP Wiley InterScience	<b>vanaf publicatiejaar:</b> 1950 1988 1987 start van de database
<b>zoektermen en/of sleutelartikelen aangeleverd vóór de search:</b>		ja, door Nannet Buitelaar

### Zoekstrategieën

Zoekstrategie 1.3\_1.4\_1.5\_1.6 van NICE zoals gehanteerd in richtlijn CG72 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): NICE guideline (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42059/42059.pdf>) is aangepast en aangevuld met zoektermen. De werkelijk gebruikte zoekstrategie staat hieronder weergegeven.

**P patiëntenpopulatie:** ADHD breed of smal en volwassenen

<b>P</b>	<b>zoektermen</b>
----------	-------------------

breed	(attenti\$ or disrupt\$ or implusiv\$ or inattenti\$).sh. OR ((attenti\$ or disrupt\$) adj3 (adult\$ or behav\$ or condition\$ or difficult\$ or disorder\$ or learn\$ or people or person\$ or poor or problem\$ or process\$)).tw. OR disruptive\$.tw. OR impulsiv\$.tw. OR inattentiv\$.tw. OR (adhd or addh or adhd or ad??hd).tw. OR (attenti\$ adj3 deficit\$).tw. OR hyperactiv\$.mp. OR (hyper adj1 activ\$).tw. OR hyperkin\$.mp. OR (hyper adj1 kin\$).tw. OR hkd.tw. OR overactiv\$.tw. not overactive bladder\$.ti. OR (over adj1 activ\$).tw. not overactive bladder\$.ti. OR (minimal adj1 brain).tw.
smal	*"attention deficit and disruptive behavior disorders"/ or attention deficit disorder with hyperactivity/ OR (adhd or attention deficit\$).ti,ab.
volwassenen	adult\$.ti,ab. OR exp Adult/

### I interventie:

I	zoektermen
heteroanamnese	medical history taking/ or cornell medical index/ OR (((medical adj3 history) or anamnesis) adj8 (relative? or friend? or spouse? or family\$)).ti,ab. OR (hetero-anamnesis or hetero?anamnesis or (hetero adj2 anamnesis)).ti,ab. OR ((report\$ or assess\$) adj5 (relative? or friend? or spouse? or family\$)).ti,ab.

### O outcome:

O	zoektermen
diagnose	diagnos\$.ti,ab,sh.
age of onset	early diagnosis/ OR ((earl\$ or initial or onset or preclinical or pre clinical) adj3 (detect\$ or diagnos\$ or distinguish\$ or identif\$ or intervention\$ or recogn\$ or therap\$ or treat\$)).ti,ab.
diagnosis	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/di [Diagnosis] OR exp "Sensitivity and Specificity"/ OR likelihood functions/ OR exp Diagnostic Errors/ OR area under curve/ OR "reproducibility of results"/ OR Diagnosis, Differential/ OR (sensitivit\$ or specificit\$).ti,ab. OR predictive value\$.ti,ab. OR likelihood ratio\$.ti,ab. OR (false adj (negative\$ or positive\$)).ti,ab. OR (valid\$ adj3 (adhd or attention deficit\$ or hyperkin\$ or diagnos\$)).ti,ab.
predictive value	"Predictive Value of Tests"/ OR ((predict\$ or development\$) adj3 (adhd or attention deficit or hyperactiv\$ or hyperkin\$ or minimal brain)).ti,ab. OR (trajector\$ adj2 (development\$ or symptom\$)).ti,ab. OR ("age of onset"/ AND di.fs.)
persistence	(persist\$ adj3 (adhd or attentiondeficit\$ or hyperactiv\$ or hyperkin\$ or minimal brain\$ or age or aging or adulthood)).ti,ab. OR persistence.mp. and (age factors or age of onset or aging).sh.

symptoms	comorbid\$.mp. OR ((dysfunction\$ or function) adj2 (chang\$ or executive\$ or deficit\$ or impair\$)).tw. OR (neuropsychopatholog\$ or psychopatholog\$ or pathophysiolog\$).mp. OR prevalen\$.mp. and (diagnos\$.mp. or di.fs.) OR exp Neuropsychological Tests/ OR exp Psychiatric Status Rating Scales/ OR exp Psychological Tests/ OR Psychometrics/ OR Mental Status Schedule/ OR ("diagnostic and statistical manual of mental disorders"/ OR "International Classification of Diseases"/ AND (diagnos\$.mp. or di.fs.)) OR "diagnostic and statistical manual of mental disorders"/ OR behavioral symptoms/ or affective symptoms/ OR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/di [Diagnosis] OR ((adhd or attention deficit\$ or hyperactiv\$ or hyperkin\$ or detect\$ or diagnos\$ or identif\$ or pattern\$ or recogni\$ or warning\$) adj2 (sign? or symptom?)).ti,ab. OR (clinical adj (feature\$ or characteristic\$) adj2 (adhd or attention deficit\$ or hyperactiv\$ or hyperkines\$)).ti,ab. OR (symptom\$ adj3 (impulsiv\$ or inattenti\$ or overactiv\$)).ti,ab.
validiteit dsm4	"diagnostic and statistical manual of mental disorders"/ AND ("reproducibility of results"/ OR validation studies/ OR (valid\$ or reproducib\$)).ti,ab.) OR (dsm-iv adj5 valid\$).ti,ab.
diagnostiek dsm4	"diagnostic and statistical manual of mental disorders"/ OR dsm-iv\$.ti,ab.

#### Limiteringen:

<b>op jaartal</b>	1990 tot huidig
<b>op taal</b>	Nederlandse, Duitse, Franse of Engelse taal
<b>op species</b>	zonder onderzoeken uitsluitend over dieren

#### Resultaten van deze search:

alle referenties zijn opgeslagen in Reference Manager-bestand 'ADHD – diagnostiek' met de bestandsnaam als trefwoord

database	bijgewerkt tot	bestandsnaam
<b>combinatie: P:smal AND P:volwassenen AND I:heteroanamnese</b>		
Medline	28-4-2010	med100429 P smal adult en heteroanamnese
Embase	week 17 2010	emb100503 P smal adult en heteroanamnese
PsycINFO	12-4-2010	psy100503 P smal adult en heteroanamnese
Cochrane	geraadpleegd 3-5-2010	coc100503 P smal adult en heteroanamnese clinical trials
<b>combinatie: P:smal AND P:volwassenen AND (O:predictive value OR O:persistence) AND (O:symptoms OR O:age of onset) AND O:diagnose AND O:diagnosis</b>		
Medline	3-5-2010	med100504 P smal age of onset
Embase	week 17 2010	emb100503 P smal age of onset



PsycINFO	12-4-2010	psy100503 P smal age of onset
Cochrane	geraadpleegd 4-5-2010	coc100504 P smal age of onset clinical trials
<b>combinatie: P:breed AND P:volwassenen AND O:validiteit dsm4</b> zonder de bij e gedownloadede referenties		
Medline	30-4-2010	med100503 P breed extra validiteit dsm4
Embase	week 17 2010	emb100503 P breed extra validiteit dsm4
PsycINFO	12-4-2010	psy100503 P breed extra validiteit dsm4
<b>combinatie: P:smal AND P:volwassenen AND O:symptoms AND O:diagnosis AND O:diagnostiek dsm4</b>		
Medline	30-4-2010	med100503 P smal dsm4 diagnostiek
Embase	week 17 2010	emb100503 P smal dsm4 diagnostiek
PsycINFO	12-4-2010	psy100503 P smal dsm4 diagnostiek
Cochrane	geraadpleegd 4-5-2010	coc100504 P smal dsm4 diagnostiek clinical trials

#### Algemene opmerkingen:

1. Het aantal referenties in Reference Manager én daardoor ook in de literatuurlijsten wijkt af van het gevonden aantal treffers doordat bij het importeren in Reference Manager de artikelen die al in het bestand staan zo veel mogelijk niet geïmporteerd worden.
2. De in dit verslag genoemde zoektermen zijn MeSH-trefwoorden als er een / achter de term staat. Als er 'exp' voor een MeSH-trefwoord staat, dan betekent dit dat ook naar de in de thesaurus onderliggende trefwoorden gezocht is. Als er een \* voor een MeSH-trefwoord staat dan is dit trefwoord als 'major MeSH' (in andere databases wel 'focus' genoemd) genomen. Voor de andere zoektermen geldt dat ze in de titel (ti), in het abstract (ab), in de tekst (tw), in alle velden (af), als publicatietype (pt), of als floating subheading (fs) moeten voorkomen. Daarbij is \$ een truncatie voor een oneindig aantal karakters, en? een truncatie voor geen of één karakter. Adj betekent adjacent, een operator waarmee de nabijheid van woorden aangegeven wordt (adj3 betekent dat de zoektermen met maximaal 3 woorden ertussen aan elkaar moeten grenzen, in beide richtingen).
3. Als een werkgroep lid aanwezig is bij de search dan is deze in elk geval aanwezig bij de search in Medline. De zoekstrategie zoals die in Medline opgezet is, is leidend voor de zoekstrategieën in andere databases. Aanpassingen zijn echter nodig omdat thesaurustermen en de zoektaal (bij CINAHL) niet hetzelfde zijn. In de andere databases worden trefwoorden gekozen die qua betekenis zo dicht mogelijk bij de MeSH-trefwoorden liggen.
4. De in dit verslag weergegeven zoekstrategieën zijn in elk geval voor de P, de I en de O voor database Medline exact weergegeven. Het is echter mogelijk dat in de

praktijk met niet-genoteerde zoektermen is gecombineerd om de opbrengst specifieker te maken of in te perken. In de bij resultaten genoemde bestanden zijn de gebruikte zoekstrategieën exact terug te vinden.

## Bijlage 9: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken

	Interventie	Onderzoek naar diagnostische accuratesse	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
<b>A1</b>	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk, dan geldt de classificatie voor interventies.

## Bijlage 10: Beschrijving van de in de richtlijn besproken medicijnen

### METHYLFENIDAAT

#### 5 Beschikbare preparaten/doseringen

	Methylfenidaat	Tablet 5 mg, 10 mg (werkingsduur 2-4 uur).
	Ritalin	Tablet 10 mg (werkingsduur 2-4 uur).
	Medikinet	Tablet 5 mg, 10 mg, 20 mg (werkingsduur 3-4 uur).
10	Equasym	Capsule met gereguleerde afgifte ('XL') (werkingsduur 6-8 uur) 10 mg, 20 mg, 30 mg.
	Medikinet	Capsule met gereguleerde werking ('CR') (werkingsduur 6-8 uur) 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg.
	Concerta	Tablet met verlengde werking (werkingsduur 8-12 uur) 18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg.
15		In Nederland is ook een magistraal bereid dexmethylfenidaatpreparaat, en methylfenidaatpreparaat met verlengde afgifte (werkingsduur 6 uur) beschikbaar.

#### Farmacologische eigenschappen

20 Methylfenidaat wordt binnen 30 minuten opgenomen uit het maag-darmkanaal, uitscheiding vindt plaats via de urine. Metabolisering: snel en extensief tot inactieve metaboliet. Eliminatie: vnl. met de urine als metaboliet.  $T_{1/2}$ =gewone tablet ca. 2 uur; Concerta ca. 3½ uur; Equasym XL gem. 2 uur; Medikinet CR 3,2 uur.

#### Aanbevolen dosering

25 De dosis en het doseringsinterval worden getitreerd op basis van effect en bijwerkingen, in een proefperiode van 4 tot 6 weken. De gebruikelijke startdosis van kortwerkend methylfenidaat is 4 x 10 mg; van langwerkend methylfenidaat een equivalente dosering. De gemiddelde dagdosering ligt tussen 40 en 100 mg. De maximum dosering van methylfenidaat bij volwassenen is onbekend; in de praktijk komen de meeste patiënten  
30 uit beneden een totale dosering van 150 mg per dag. Bij het gebruik van kortwerkende preparaten moet rekening gehouden worden met het optreden van rebound bij het uitwerken van de medicatie. Strikt regelmatige inname van de medicatie is daarom aangewezen.

#### 35 Contra-indicaties

Onbehandelde cardiovasculaire aandoeningen (o.a. ernstige hypertensie, hartfalen, ernstige aritmieën, angina pectoris), onbehandelde bipolaire I-stoornis, psychose, hyperthyreoïdie, glaucoom, feochromocytoom, anorexia, psychose, ernstige depressie, angststoornis, cerebrovasculaire aandoeningen, epilepsie.

40

#### Zwangerschap en lactatie

Er zijn beperkte gegevens over teratogenese bij de mens. Hoewel eerste gegevens over blootstelling aan methylfenidaat tijdens het eerste trimester in de zwangerschap geen toename van risico op aangeboren afwijkingen laten zien, zijn meer casussen nodig om zeker te zijn van de veiligheid in de zwangerschap (Dideriksen e.a., 2013). Grootschalig  
45 Deens bevolkingsonderzoek toont vaker een Apgar-score <10 aan bij vrouwen met ADHD die ADHD-medicatie gebruiken in de zwangerschap, vergeleken met hen die dit niet

deden (Bro e.a., 2015). Voorlopig advies blijft: ontraden tijdens zwangerschap. Gaat over in moedermelk. Advies: ontraden tijdens borstvoeding.

### **Bijwerkingen**

5 Zeer vaak (>10%): slaapproblemen (met name inslaapproblemen), hoofdpijn, verminderde eetlust, gewichtsverlies.

Vaak (1-10%): hartkloppingen, droge mond, huiduitslag, psychose.

### **Interacties**

10 Hoewel onderzoeksgegevens hierover beperkt zijn, blijkt uit klinische ervaring dat methylfenidaat veilig gebruikt kan worden in combinatie met andere ADHD-medicatie en met de meeste andere psychofarmaca (Treurer 2013; Slatkoff & Greenfield, 2006). Combineren met antipsychotica kan de centraal stimulerende effecten van methylfenidaat tegengaan.

15 Gebruik van methylfenidaat kan het effect van alcohol versterken; omgekeerd kan het gebruik van alcohol de bijwerkingen van methylfenidaat versterken.

### **Waarschuwingen & voorzorgen**

20 Risico op misbruik (door derden) van met name de kortwerkende preparaten.

### **Opmerkingen**

Methylfenidaat valt onder de bepalingen van de Opiumwet. Dit geldt ook voor de langwerkende preparaten.

25

### **Nederlandse registratie** (SmPC<sup>10</sup> tekst CBG)

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn.

30

---

<sup>10</sup> SmPC: Summary of Product Characteristics: het hier vermelde citaat komt uit de registratietekst van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), dat voor Nederland de registratie van medicijnen verzorgt.

## DEXAMFETAMINE

### Beschikbare preparaten/doseringen<sup>11</sup>

Dexamfetamine Tablet 5 mg (werkingsduur 4-5 uur)

- 5 In Nederland is ook een magistraal bereid dexamfetamine-preparaat met verlengde afgifte (werkingsduur 8 uur) beschikbaar.

### Farmacologische eigenschappen

- 10 Goede resorptie in de darm. Metabolisering: deels in de lever, waarschijnlijk deels door CYP2D6. Eliminatie via de urine.

### Aanbevolen dosering

- 15 De dosis en het doseringsinterval worden getitreerd op basis van effect en bijwerkingen, in een proefperiode van 4 tot 6 weken. De gebruikelijke startdosis van kortwerkend dexamfetamine is 3 x 5 mg; van langwerkend een equivalente dosering. De gemiddelde dagdosering ligt tussen 15 en 40 mg. De maximum dosering van dexamfetamine bij volwassenen is onbekend; in de praktijk komen de meeste patiënten uit beneden een  
20 totale dosering van 80 mg per dag. Bij het gebruik van kortwerkende preparaten moet rekening gehouden worden met het optreden van rebound bij het uitwerken van de medicatie. Strikt regelmatige inname van de medicatie is daarom aangewezen.

### Contra-indicaties

- 25 Onbehandelde cardiovasculaire aandoeningen (o.a. ernstige hypertensie, hartfalen, ernstige aritmieën, angina pectoris), onbehandelde bipolaire I-stoornis, psychose, hyperthyreoïdie, glaucoom, feochromocytoom, anorexia, psychose, ernstige depressie, angststoornis, cerebrovasculaire aandoeningen, epilepsie.

### Zwangerschap en lactatie

- 30 Teratogenese: beperkte gegevens bij mensen, bij dieren aanwijzingen voor schadelijkheid bij hoge doseringen. Advies: Gebruik ontraden.  
Overgang in de moedermelk: Ja. Advies: Gebruik tijdens borstvoeding ontraden.

### Bijwerkingen

- 35 Zeer vaak (>10%): slaapproblemen (met name inslaapproblemen), hoofdpijn, verminderde eetlust, gewichtsverlies.  
Vaak (1-10%): hartkloppingen, droge mond, huiduitslag, psychose.

### Interacties

---

<sup>11</sup> In de Verenigde Staten zijn verschillende langwerkende amfetaminepreparaten beschikbaar:

- Dexedrine spansule (werkingsduur 6-8 uur)

- Adderall XR een gemengd amfetaminepreparaat (mixed amphetamine salts, werkingsduur 10-12 uur). Mixed amphetamine salts (MAS) is een combinatie van vier amfetaminezouten: racemisch amfetamineaspartaatmonohydraat, racemisch amfetaminesulfaat, dextroamfetaminesaccharide, en dextroamfetaminesulfaat.

- Elvanse, lisdexamfetamine (combinatie van L-lysine en D-amfetamine, werkingsduur 12-14 uur), een preparaat specifiek ontwikkeld om misbruik te voorkomen.

Lisdexamfetaminedimesylaat is een therapeutisch niet actief geneesmiddel zolang dextroamfetamine verbonden is met l-lysine, een natuurlijk voorkomend aminozuur. Het geneesmiddel wordt pas farmacologisch actief in het maag-darmkanaal, als dextroamfetamine wordt losgemaakt van l-lysine. Hierdoor is de mogelijkheid op misbruik van dit preparaat gering.

Dexamfetamine kan veilig gebruikt worden in combinatie met de meeste andere psychofarmaca. Combineren met antipsychotica kan de centraal stimulerende effecten van dexamfetamine tegengaan.

5 **Waarschuwingen & voorzorgen**

Risico op misbruik (door derden) van met name de kortwerkende preparaten.

**Opmerkingen**

Dexamfetamine valt onder de bepalingen van de Opiumwet.

10

**Nederlandse registratie** (SmPC tekst CBG)

Dexamfetamine is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.

15

## ATOMOXETINE

### Beschikbare preparaten/doseringen

Strattera capsule 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg

5

### Farmacologische eigenschappen

Darmresorptie: snel en bijna volledig. Plasma-eiwitbinding: 98%. Metabolisering: vnl. via CYP2D6 o.a. oxidatief tot de actieve metaboliet 4-hydroxyatomoxetine (die snel wordt geglucuronideerd) en de minder actieve N-demethylatomoxetine. Bij trage metaboliseerders is de plasmaconcentratie circa 5× hoger dan bij snelle metaboliseerders. Eliminatie: vnl. met de urine als 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide metaboliet.  $T_{1/2}$ =3,6 uur bij snelle metaboliseerders en 21 uur bij langzame metaboliseerders.

### 15 Aanbevolen dosering

De startdosis bij volwassenen is 40 mg. Na 1 tot 2 weken wordt de dosis verhoogd tot 80-100 mg. Het effect is pas adequaat te beoordelen na 6 weken gebruik. Maximale dosering 100 mg/dag. Eén dosering per dag is voldoende.

### 20 Contra-indicaties

Nauwe kamerhoekglaucoom.  
Ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen.

### Zwangerschap en lactatie

25 Teratogenese: geen gegevens voor mensen. Grootschalig Deens bevolkingsonderzoek toont vaker een Apgar-score <10 aan bij vrouwen met ADHD die ADHD-medicatie gebruiken in de zwangerschap, vergeleken met hen die dit niet deden (Bro e.a., 2015). Bij dieren geen aanwijzingen voor schadelijkheid. Advies: gebruik ontraden.  
Overgang in moedermelk: bij de mens onbekend, wel bij dieren. Advies: gebruik  
30 ontraden tijdens borstvoeding.

### Bijwerkingen

35 Zeer vaak (>10%): hoofdpijn, sedatie, moeheid, afgenomen eetlust, slapeloosheid, buikpijn, misselijkheid, braken, verhoogde bloeddruk (+ 2-4 mmHg), versnelde hartslag (+ 6-9 slagen/minuut).  
Vaak (1-10%): droge mond, seksuele disfunctie, urineretentie.  
In zeldzame gevallen is melding gemaakt van suïcidale ideatie.

### Interacties

40 Atomoxetine kan veilig gecombineerd worden met methylfenidaat en dexamfetamine (Treuer e.a., 2013; Slatkoff & Greenfield, 2006).

### Waarschuwingen & voorzorgen

Geen.

45

### Nederlandse registratie (SmPC-tekst CBG)

Atomoxetine is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij jongeren tot 18 jaar en bij volwassenen als onderdeel van een breed behandelprogramma.

50



## **BUPROPION**

### **Beschikbare preparaten/doseringen**

Wellbutrin Tablet met gereguleerde afgifte ('XR') 150 mg, 300 mg.

5

### **Farmacologische eigenschappen**

Metabolisering: in de lever tot o.a. de actieve metabolieten hydroxybupropion (vnl. via CYP2B6) en threohydrobupropion en erythrohydrobupropion (niet via CYP-enzymen).

Eliminatie: vnl. met de urine, vnl. als metabolieten.  $T_{1/2}$ =ca. 20 uur (bupropion en hydroxybupropion), ca. 37 uur (threohydrobupropion), 33 uur (erythrohydrobupropion).

10

### **Aanbevolen dosering**

De startdosis bij volwassenen is 150 mg. De dosis wordt per week met 150 mg verhoogd, tot een maximale dagdosering van 450 mg. Het effect is pas na minimaal 4 weken gebruik te beoordelen. Eén dosering per dag is voldoende.

15

### **Contra-indicaties**

Ernstige levercirrose.

Manifeste epilepsie of een (voor)geschiedenis van convulsies.

20

Anorexie.

Abrupte onthouding van alcohol of benzodiazepinen.

### **Zwangerschap en lactatie**

Teratogenese: Er zijn geen aanwijzingen dat na blootstelling aan bupropion gedurende het eerste trimester het risico van aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen groter is dan van andere antidepressiva. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Advies: bupropion alleen overwegen indien de te verwachten voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's.

25

Overgang in de moedermelk: ja, zowel bupropion als de actieve metabolieten. Advies: ontraden tijdens borstvoeding.

30

### **Bijwerkingen**

(Zeer) vaak (>1%): slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, concentratiestoornissen, opwinding, onrust, angst, maag-darmstoornissen (zoals misselijkheid, braken, buikpijn en obstipatie), anorexie, acuut exantheem. Bij hogere doseringen (450 mg) is de kans op epileptische insulten verhoogd (4/1000).

35

### **Interacties**

Op basis van klinische ervaring kan bupropion veilig gecombineerd worden met methylfenidaat en dexamfetamine.

40

### **Waarschuwingen & voorzorgen**

Bupropion kan de epilepsiedrempel verlagen. Navragen van epileptische insulten in de voorgeschiedenis is aangewezen.

45

### **Nederlandse registratie (SmPC tekst CBG)**

Bupropion is bestemd voor de behandeling van depressieve episodes, en als een hulpmiddel bij het stoppen met roken in combinatie met ondersteuning van de motivatie om te stoppen met roken voor nicotineafhankelijke patiënten.

## MODAFINIL

### Beschikbare preparaten/doseringen

	Modafinil	Tablet 100 mg.
5	Modiodal	Tablet 100 mg.

### Farmacologische eigenschappen

Resorptie: goed, maar langzaam. Metabolisering: in de lever. De belangrijkste metaboliet (modafinilzuur) is niet werkzaam. Eliminatie: vnl. met de urine, 10% onveranderd.  
10  $T_{1/2}$ =na meerdere doses 15 uur.

### Aanbevolen dosering

Gebruikelijke dosering 200 mg/dag. Bij onvoldoende effect kunnen hogere doseringen geprobeerd worden. Eén dosering in de ochtend is voldoende.  
15

### Contra-indicaties

Ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie. Cardiale aritmieën.

### Zwangerschap en lactatie

20 Teratogenese: beperkte gegevens bij de mens, bij dieren toxische effecten op de voortplanting. Advies: niet gebruiken.  
Overgang in moedermelk: Ja. Advies: niet gebruiken bij borstvoeding.

### Bijwerkingen

25 Zeer vaak (>10%): hoofdpijn.  
Vaak (1-10%): verminderde eetlust, nervositeit, slapeloosheid, duizeligheid, misselijkheid, droge mond.

### Interacties

30 Geen bijzonderheden.

### Waarschuwingen & voorzorgen

Geen bijzonderheden.

35 **Nederlandse registratie** (SmPC-tekst CBG)

Modafinil is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van overmatige slaperigheid geassocieerd met narcolepsie met of zonder kataplexie.

## Bijlage 11: Reviewprotocol farmacotherapie

### Zoekstrategie

- 5 Er werd een uitvoerig literatuuronderzoek uitgevoerd naar medicamenteuze interventies voor volwassenen met ADHD. Dit onderzoek resulteerde in 1192 referenties die potentieel relevant waren voor dit review. Van de 1192 referenties werd van 136 referenties in verband met mogelijke inclusie de volledige tekst opgevraagd. 1056 referenties werden geëxcludeerd, met als meest voorkomende redenen voor uitsluiting:
- 10
- het gebruikte medicijn viel niet onder dit overzicht;
  - het onderwerp lag buiten het bestek van dit onderzoek;
- 15
- het artikel betrof geen patiëntgebonden onderzoek (bijv. een hoofdstuk uit een boek of commentaar, dan wel een secundaire analyse);
  - de onderzochte populatie viel buiten het bestek van dit onderzoek (bijv. kinderen, of geen patiënten met ADHD).
- 20
- Van de 116 referenties die mogelijk relevant waren, werden er 44 geïncludeerd en voldeden er 72 niet aan de inclusiecriteria, waardoor ze geëxcludeerd werden. Van de 44 geïncludeerde referenties die overbleven, betroffen 31 referenties oorspronkelijke onderzoeken ( $K=15$  over methylfenidaat,  $K=4$  over dexamfetamine,  $K=1$  over bupropion,  $K=9$  over atomoxetine,  $K=1$  over MAOI's (monoamine-oxidaseremmers) en  $K=1$  anders). Verdere details over de geëxcludeerde onderzoeken zijn te vinden in de Appendix.
- 25
- Daarnaast werden er 13 systematische reviews verkregen en werden de primaire gegevensbronnen van deze reviews beoordeeld op hun methodologische kwaliteit en op hun mogelijke inclusie in het review.
- 30
- Hetzelfde literatuuronderzoek werd ook gebruikt om referenties te ziften voor de zoekvragen over therapietrouw en het risico op misbruik. Waar mogelijk werden er ook referenties verkregen door handmatig zoeken en werden referenties aangeleverd door de leden van de richtlijncommissie.
- 35
- Op 5 maart 2013 vond een update van de literatuursearch plaats voor het hoofdstuk medicamenteuze behandeling. Deze update resulteerde in 403 referenties die potentieel relevant waren voor deze review. Van de 31 referenties die na de eerste zifting als mogelijk relevant werden beoordeeld, werden 6 RCT's en 1 systematic review geïncludeerd. 24 referenties voldeden niet aan de inclusiecriteria (vielen buiten de scope van de richtlijn, hadden geen placebogroep, waren open-labeltrials, waren post-hocanalyse van eerdere trials met uitkomstmaten buiten de scope van de richtlijn),
- 40
- waardoor ze geëxcludeerd werden.

### Reviewprotocol

- 45 Het reviewprotocol (hieronder in schema) beschrijft de criteria voor de onderzoekspopulaties, de interventies, de vergelijkingen en de uitkomstmaten, die bij dit

literatuuronderzoek naar medicamenteuze interventies bij volwassenen met ADHD gebruikt zijn.

Component	Description
Objectives	To evaluate the clinical effectiveness of pharmacological interventions for adults with ADHD.
Population	Adults and adolescents aged 18 years and older with suspected ADHD  Excluded groups include: Children ( $\leq 18$ years of age)  For literature with a sample comprising of both children and adults, we should include when at least 50% of the sample population are adults.  For comorbidities, we should consider a sample to have comorbidities when at least 50% of the sample has a current comorbid diagnosis.
Intervention(s)	Pharmacotherapy
Comparison	Placebo, treatment as usual, control
Critical outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement on ADHD symptoms</li> <li>• Clinical improvement (on symptoms or severity, clinician rated)</li> <li>• Response (defined as improvement or reduction on a particular scale)</li> <li>• Adverse events</li> <li>• Leaving study early due to adverse events</li> <li>• Leaving study early due to any other reason</li> </ul>
Search Strategy	Databases: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane. Dates searched up until: March 5 <sup>th</sup> 2013
Minimum sample size	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT/Observational/Quasi-Experimental Studies: <math>N=10</math> per arm (ITT)</li> <li>• Exclude studies with <math>&gt;50\%</math> attrition from either arm of trial (unless adequate statistical methodology has been applied to account for missing data).</li> </ul>
Study setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary, secondary, tertiary, health and social care and healthcare settings (including prisons and forensic services)</li> <li>• Healthcare professionals working in multi-agency teams</li> </ul>
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs</li> <li>• Open-label studies (extensions of RCTs)</li> </ul>
Review strategy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The initial aim is to conduct a meta-analysis evaluating the clinical effectiveness of the interventions. However, in the absence of adequate data, the literature will be presented via a narrative synthesis of the available evidence.</li> <li>• Consider subgroup meta-analyses that takes into account the effectiveness of interventions as moderated by: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigator versus self-report measures</li> <li>• The presence of co-existing conditions</li> </ul> </li> <li>• Studies from the meta-analysis and the narrative review will be assessed for quality grouped by outcome with the GRADE methodology</li> </ul>
DSM=Diagnostic and Statistical Manual;	

ICD=International Classification of Diseases;  
RCT=Randomised Controlled Trial.  
ITT=Intention To Treat

## Bijlage 12: Evidentietabellen

	Table 1:	Evidence profile for methylphenidate vs. placebo for adults with ADHD
5	Table 2:	Continued outcomes for methylphenidate vs. placebo for adults with ADHD
	Table 3:	Open-label study of methylphenidate
	Table 4:	Adverse events: open-label study of methylphenidate
10	Table 5:	Adverse events for methylphenidate
	Table 6:	Evidence profile for amphetamines vs. placebo for adults with ADHD
15	Table 7:	Adverse events for amphetamines
	Table 8:	Open-label study mixed amphetamine salts evidence profile
	Table 9:	Evidence profile for modafinil vs. placebo in adults with ADHD
20	Table 10:	Evidence profile for atomoxetine vs. placebo in adults with ADHD
	Table 11:	Adverse events for atomoxetine vs. placebo
25	Table 12:	Evidence profile for open-label studies atomoxetine
	Table 13:	Evidence profile for bupropion
	Table 14:	Adverse events for bupropion
30	Table 15:	Table of evidence Caisley&Müller2012 sytematic review

Table 1: Evidence profile for methylphenidate vs. placebo for adults with ADHD

Outcome	ADHD Core Symptom Severity (CGI-S)	Core ADHD Symptoms (investigator rated)	Core ADHD Symptoms (self-report)	Overall improvement	Treatment Response
STUDYID	Medori2008 Kooij2004 Ginsberg2012	Adler2009b Jain2007 Medori2008 Reimherr2007 Spencer2007 Carpentier2005 Spencer2005 Ginsberg2012 Konstenius2010 Retz2012	Kooij2004 Jain2007 Medori2008 Bouffard2003 Konstenius2010 Ginsberg2012	Biederman2006 Jain2007 Reimherr2007 Rosler2009 Spencer2007  Comorbidities Levin2007 Schubiner2002 Spencer1995	Levin2006 Spencer2005 Levin2007 Biederman2010 Retz2012
Effect Size	ADHD population =-0.86 [-1.08, -0.64]  COMORBIDITIES SMD=-2.14 [-3.06, -1.22]  Pooled total: SMD=-1.10 [-1.73, -0.47]	ADHD population SMD=-1.13 [-1.29, -0.98]  COMORBIDITIES SMD=-0.82 [-1.52, -0.11]  Pooled total: SMD=-1.01 [-1.55, -0.46]	ADHD population SMD=-0.51 [-1.01, -0.01]  COMORBIDITIES SMD=-0.78 [-2.14, 0.58]  Pooled total: SMD=-0.58 [-1.02, -0.14]	ADHD population RR=1.84 [1.48, 2.29] COMORBIDITIES RR=3.35 [0.85, 13.24] Pooled total: RR=2.03 [1.49, 2.77]	Pooled total: RR=1.30 [0.80, 2.12]  1. Number of participants achieving a CGI ADHD improvement rating <3 at endpoint for comorbidities. RR=1.03 [0.25, 4.33]  2. Number of participants reporting >30% drop in AARS scores from baseline to endpoint for comorbidities (dichotomous outcome) RR=0.83 [0.60, 1.14]  3. Number of participants with comorbidities much or very much improved on CGI + >30% reduction in symptoms on AISRS at endpoint

					(dichotomous outcome) RR=4.06 [1.93, 8.55]  4. Number of participants much or very much improved on CGI + >30% reduction in symptoms on AISRS at endpoint (dichotomous outcome) RR=1.71 [1.28, 2.28]
GRADE of evidence	ADHD: High  Comorbidities: Moderate <sup>1</sup>	ADHD: Very low <sup>2 3</sup>  Comorbidities: Very low <sup>4 5 6 7 1</sup>	ADHD: Very Low <sup>8 9 10</sup>  Comorbidities: Very low <sup>11 12</sup>	ADHD: Moderate <sup>13</sup>  Comorbidities: Very low <sup>14 15 16</sup>	Response outcome 1: Very Low <sup>17 18 19</sup> Response outcome 2: Low <sup>20 21</sup> Response outcome 3: Moderate <sup>22</sup> Response outcome 4: Moderate <sup>22</sup>
Number studies/participants	(K=3, N=476)	(K=10, N=1403)	(K=6, N=554)	(K=8, N=1081)	(K=5, N=462)

N.B.: SMD=Standardized Mean Difference, RR=Relative Risk Ratio

<sup>1</sup> Patient group: Men in a high-security prison.

<sup>2</sup> Randomisation procedure unclear in Jain2007 and Spencer2007. Jain2007 was a cross-over trial and pre-cross-over data not reported, which could introduce bias into the analysis.

<sup>3</sup> Very high heterogeneity (I squared=96%).

<sup>4</sup> Carpentier2005 was a crossover trial with no pre-cross-over data, which could introduce bias to the analysis.

<sup>5</sup> Very high heterogeneity due to inconsistent results across two studies (I squared=84%).

<sup>6</sup> Participants had substance use disorders (Carpentier2005, Konstenius2010), and multiple comorbidities (mainly with major depressive disorder) in the Spencer2005

<sup>7</sup> Downgraded for imprecision due to wide confidence intervals which do not overlap.

<sup>8</sup> Randomisation procedure unclear in Jain2007 and was a cross-over trial and pre-cross-over data not reported, which could introduce bias into the analysis.

<sup>9</sup> Very high heterogeneity (I squared valued=82%) across four studies which found inconsistent results.

<sup>10</sup> Bouffard2003 was a crossover trial which did not report pre-cross-over data and randomization method was inappropriate (double-blinding was not successful). This could introduce bias into the analysis.

<sup>11</sup> Ginsberg2012 Patient group: Men in a high-security prison. KONSTENIUS2010 patient group: ADHD and addicted to amphetamine.

<sup>12</sup> Very broad CI (probably due to small patient numbers in the two studies).

<sup>13</sup> Randomisation procedure unclear in Jain2007 and was a cross-over trial and pre-cross-over data not reported, which could introduce bias into the analysis. Reimherr2007 cross-over trial potential for carry-over effects; unclear how long wash-out period was; statistics like mean dosage were not reported (and have to be obtained from the author; Biederman2006 did not have



an adequate explanation of randomisation or allocation concealment which could introduce selection bias.

<sup>14</sup> Randomisation procedure not described adequately, or allocation concealment which could introduce selection bias.

<sup>15</sup> Very high heterogeneity (I squared value=85%).

<sup>16</sup> One study has very wide confidence intervals and one study crosses line of no effect. Optimal information size < 400 limiting our confidence in the precision of the estimate of the effect.

<sup>17</sup> The majority of participants in Levin2006 had comorbid substance use or mood and anxiety disorders (100% opiate, other current conditions included 15-22% alcohol dependence, 15-24% marijuana dependence, 41-64% cocaine dependence, 16-18% affective disorders, 12-21% anxiety disorders, 27-33% lifetime affective disorders, 3-12% lifetime anxiety disorders.

<sup>18</sup> Small sample size.

<sup>19</sup> High heterogeneity 89%.

<sup>20</sup> Participants had comorbidities in both Levin2006 and Levin2007 (substance use disorders).

<sup>21</sup> Both studies (Levin2006 and Levin2007) 95% CI cross the line of no effect. Sample size is small across both studies and therefore does not meet optimal sample size criteria of 400 per outcome.

<sup>22</sup> Small amount of events.

Table 2: Continued outcomes for methylphenidate vs. placebo for adults with ADHD

Outcome	Attrition from trial (any reason)	Attrition due to adverse events
STUDYID	Adler2009b Biederman2006 Biederman2010 Kooij2004 Levin2001 Medori2008 Reimherr2007 Rosler2009 Spencer2007  Comorbidities Ginsberg2012 Konstenius2010 Levin2007 Levin2006 Schubiner2002 Spencer1995 Spencer2005	Adler2009b Biederman2006 Biederman2010 Jain2007 Kooij2004 Medori2008 Rosler2009 Spencer2007  Comorbidities Ginsberg2012 Levin2007 Levin2006 Retz2012 Schubiner2002 Spencer2005
Effect Size	1.15 [0.90, 1.47]	RR=2.06 [1.40, 3.04]
GRADE of evidence	Overall Pooled: Very low <sup>1 2</sup>  Attrition ADHD: Very low <sup>1 3 4</sup>  Attrition comorbidities: Very low <sup>4 5 6</sup>	Overall pooled: Very low <sup>5 6 7</sup>  ADHD: Very low <sup>4 8</sup>  Comorbidities:  Very low <sup>4 5 6</sup>
Number studies/participants	(K=16, N=2302)	(K=14, N=2277)

<sup>1</sup> Several studies had unclear randomisation and concealment procedures.

<sup>2</sup> Moderate heterogeneity (I squared - 37%).

<sup>3</sup> High heterogeneity (I squared value=62%).

<sup>4</sup> Wide confidence intervals, many cross the line of no effect, limiting the precision of our estimate of the effect of methylphenidate.

<sup>5</sup> Randomisation procedure and concealment unclear in one study. One study does not specify reasons for attrition or number of participants lost to follow-up.

<sup>6</sup> Downgraded for indirectness as extrapolating from populations who have both ADHD and a comorbidity.

<sup>7</sup> Less than 300 events.

<sup>8</sup> Crossover trials in this outcome potential for carryover effects which affects the attrition rate. Several of the trials did not use ITT or explicit methods to account for missing data.

Table 3: Open-label study of methylphenidate

Outcome	Core ADHD symptoms	Core ADHD symptom severity	Improvement	Attrition	Attrition due to adverse events
STUDYID	Adler2009e	Adler2009e	Adler2009e	Adler2009e	Adler2009e
GRADE of evidence	Very low <sup>1 2</sup>	Very low <sup>1 2</sup>	Very low <sup>1 3 2</sup>	Very low <sup>1 4 2</sup>	Very low <sup>1 2</sup>
Number of studies/participants	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).

Efficacy data not extractable as no control group; results in effect size are taken from the trial.

<sup>1</sup> Downgraded for risk of bias as non-randomised and non-blinded open-label extension study.

<sup>2</sup> Optimal information size (N>400) not met.

<sup>3</sup> Only 7.8% of participants at the end of OLE trial were NOT rated as normal to mildly ill, but had more severe core symptoms.

<sup>4</sup> High percentage of population lost to follow-up and high attrition rate in those who switched from placebo to d-MPH-ER between the double-blind and open-label phases.

Table 4: Adverse events: open-label study of methylphenidate

Outcome	Headache	Insomnia	Decreased appetite	Cardiovascular Events	Attrition due to adverse events	Unconscious
STUDYID	ADLER 2009e	ADLER 2009e	ADLER 2009e	ADLER 2009e	ADLER 2009e	Ginsberg 2012
GRADE of evidence	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>123</sup>	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>24</sup>
Number of studies/participants	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=170).	(K=1, N=30)

Efficacy data not extractable as no control group; results in effect size are taken from the trial and reported in the text<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Downgraded for risk of bias as non-randomised and non-blinded open-label extension study

<sup>2</sup> Optimal information size (N>400) not met.

<sup>3</sup> Slight increase in SBP (2.3 +/- 12.6 mm Hg), DBP (11.6 +/- 9.8 mm Hg) and pulse (3.7 +/- 11.3 bpm).

<sup>4</sup> Downgraded for indirectness as extrapolating from populations who have both ADHD and a comorbidity.

Table 5: Adverse events for methylphenidate

Outcome	Headache	Decreased Appetite	Dry Mouth	GI symptoms	Anxiety	Nausea	Palpitations	Sleep problems
Effect Size	RR 1.25 [1.09, 1.43]	RR 2.88 [1.86, 4.46]	RR 3.33 [2.35, 4.72]	RR 1.17 [0.44, 3.11]	RR 3.80 [1.19, 12.10]	RR 2.69 [1.75, 4.13]	RR 2.24 [1.38, 3.65]	RR 1.70 [1.35, 2.13]
GRADE of evidence	Very low <sup>1 2</sup>	Very low <sup>1 2 3 4</sup>	Low <sup>2 3</sup>	Very low <sup>2 5 6</sup>	Very low <sup>2 3 6</sup>	Low <sup>6 7</sup>	Low <sup>2 6</sup>	Very low <sup>3 6 7</sup>
Number studies/ participants	K=13, N=1958	K=12, N=2049	K=10, N=2021	K=7, N=1182	K=7, N=1221	K=7, N=1424	K=6, N=1416	K=13, N=2155
Study IDs	Adler2009b, Levin2007, Biederman2006, Biederman2010, Bouffard2003, Jain2007, Kooij2004, Medori2008, Reimherr2007, Retz2012, Schubiner2002, Spencer2005, Spencer2007b	Adler2009b, Biederman2006, Biederman2010, Bouffard2003, Jain2007, Kooij2004, Medori2008, Reimherr2007, Rosler2009, Schubiner2002, Spencer2005, Spencer2007b	Adler2009b, Biederman2006, Biederman2010, Jain2007, Kooij2004, Medori2008, Rosler2009, Retz2012, Spencer2005, Spencer2007	Biederman2006, Biederman2010, Kooij2004, Levin2007, Retz2012, Rosler2009, Spencer2005	Adler2009b, Biederman2006, Biederman2010, Jain2007, Medori2008, Reimherr2007, Schubiner2002	Adler2009b, Medori2008, Reimherr2007, Rosler2009, Retz2012, Schubiner2002, Spencer2005	Adler2009, Biederman2010, Kooij2004, Medori2008, Retz2012, Rosler2009	Adler2009b, Biederman2006, Biederman2010, Bouffard2003, Jain2007, Kooij2004, Medori2008, Levin2007, Reimherr2007, Rosler2009, Schubiner2002, Spencer2005, Spencer2007b

<sup>1</sup> Wide confidence intervals, many cross the line of no effect, limiting the precision of our estimate of the effect of methylphenidate.

<sup>2</sup> Downgraded for indirectness as some of the studies included populations with both ADHD and comorbidities.

<sup>3</sup> Crossover trials in this outcome potential for carryover effects which affects the attrition rate. Several of the trials did not use ITT or explicit methods to account for missing data.

<sup>4</sup> High heterogeneity (I squared value=61%).

<sup>5</sup> High heterogeneity (I squared value=87%).

<sup>6</sup> 95% CI shows includes both appreciable benefit and appreciable harm (confidence intervals cross line of no effect).

<sup>7</sup> Downgraded for indirectness as extrapolating from populations who have both ADHD and a comorbidity.

Table 6: Evidence profile for amphetamines vs. placebo for adults with ADHD

Outcome	ADHD Core Symptoms at endpoint	Improvement	Attrition (any reason)	Attrition due to adverse events
STUDYID	Adler2008 Spencer2001 Spencer2008 Taylor2000 Taylor2001 Weiss2006	Adler2008 Paterson1999 Spencer2001 Weisler2006	Spencer2008 Taylor2000 Adler2008 Weisler2006 Weiss2006	Adler2008 Spencer2008 Weisler2006 Weiss2006
Effect Size	Dexamfetamine SMD=-0.60 (-1.01, -0.20)  Lisdexamfetamine SMD=-0.80 (-1.07, -0.53)  MAS SMD=-0.72 (-0.91, -0.53)	Dexamfetamine RR=4.28 (1.95, 9.40)  Lisdexamfetamine RR=1.98 (1.33, 2.95)  MAS RR=2.35 (1.77, 3.13)	Dexamfetamine RR=1.61 [0.71, 3.69] Lisdexamfetamine: RR=1.06(0.57, 1.95)  MAS: RR=0.72 (0.57, 0.93)	Dexamfetamine; RR=1.70 (0.31, 9.27)  Lisdexamfetamine: RR=3.64 (0.50, 26.55)  MAS: RR=3.36 [1.48, 7.63]
Overall GRADE of evidence	Dexamfetamine; Very Low <sup>1 2 3</sup> Lisdexamfetamine: Moderate <sup>1</sup> MAS: Low <sup>1</sup>	Dexamfetamine: Very low <sup>4 5</sup> Lisdexamfetamine: Moderate <sup>4</sup> MAS: Low <sup>1</sup>	Dexamfetamine: Very low <sup>4 6 7</sup> Lisdexamfetamine: Moderate <sup>4</sup> MAS: Very low <sup>4 8</sup> <sup>9</sup>	Dexamfetamine: Low <sup>4 6</sup> <sup>10</sup> Lisdexamfetamine: Moderate <sup>4</sup> MAS: Low <sup>4 8</sup>
Number of studies/participants	(K=6, N=836)	(K=4, N=767)	(K=5, N=1042)	(K=4, N=998)

<sup>1</sup> Unclear sequence generation, allocation concealment, reporting. Could introduce selection bias, and reporting bias.

<sup>2</sup> Moderate heterogeneity identified (I squared value=44%).

<sup>3</sup> 95% CI is wide, and cross the line of no effect in some studies, suggesting that the intervention effect (amphetamine, all derivatives) ranges in its benefit, from small to large.

<sup>4</sup> Unclear sequence generation, allocation concealment, reporting. Could introduce selection bias, and reporting bias. Randomisation procedure in Patterson1999 unclear although intention is double-blind.

<sup>5</sup> Moderate heterogeneity identified (I squared value=46%)

<sup>6</sup> Unclear how authors dealt with incomplete outcome data, which poses the risk for attrition bias.

<sup>7</sup> 95% CI wide across both studies and do not overlap, and in both studies, the CI crosses the line of no effect, making the relative benefit of the intervention compared to placebo unclear.

Optimal information size also less than 400, suggesting small numbers of events and reducing our confidence in estimate of the true effect.

<sup>8</sup> Spencer2008 had a significantly higher attrition rate in the intervention group compared to the placebo group. Potential for attrition bias, as it is unclear how the authors dealt with incomplete outcome data.

<sup>9</sup> 95% CI crosses line of no effect in the Weisler2006 trial. Optimal information size < 400, thus a small number of events, reducing our confidence in the estimate of the true effect of the intervention.

<sup>10</sup> Optimal information size < 400, thus a small number of events, reducing our confidence in the estimate of the true effect of the intervention.

Table 7: Adverse events for amphetamines

Outcome	Sleep disturbances/insomnia	Dry mouth	Anorexia	Weight loss	Decreased appetite
Effect Size	RR 2.55 [1.48, 4.42]	RR 6.10 [2.89, 12.86]	RR 9.60 [2.79, 33.06]	RR 4.01 [0.41, 38.97]	RR 13.59 [2.71, 68.17]
Overall GRADE of evidence	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>12</sup>	Very low <sup>123</sup>	Very low <sup>12</sup>
Number of studies/participants	K=4, N=763	K=3, N=719	K=2, N=675	K=2, N=299	K=2, N=464

<sup>1</sup> 95% CI is wide, and cross the line of no effect in some studies, suggesting that the intervention effect (amphetamine, all derivatives) ranges in its benefit, from small to large

<sup>2</sup> Sequence generation and allocation concealment is unclear across the studies and could introduce selection bias.

<sup>3</sup> Optimal information size (N>400) not met



Table 8: Open-label study mixed amphetamine salts evidence profile

Outcome	Core ADHD symptoms	Attrition	Attrition due to adverse events	Cardiovascular Adverse events
STUDYID	Biederman2005	Biederman2005 Weisler2005	Weisler2005	Weisler2005
Effect Size	Efficacy data not available	Effect Size	Efficacy data not available	Effect Size
Overall GRADE of evidence	Very low <sup>1 2</sup>	Very low <sup>2 3 4</sup>	Very low <sup>1 2 3 4</sup>	Blood pressure: Systolic: Very low <sup>2 3</sup> Diastolic: Very low <sup>2 3</sup> Pulse: Very low <sup>1 2</sup>
Number of studies/participants	K=1, N=221	K=2, N=221	K=2, N=221	K=2, N=221

<sup>1</sup> The study did not control for potential biases due to differential dropout rates between responders and non-responders (Attrition bias). Open-label study was not blinded and treatment allocation was not concealed (selection bias, observation bias).

<sup>2</sup> Optimal information size < 400, thus with few reported events, reduces our confidence in the precision of the estimate of the effect of MAS.

<sup>3</sup> No blinding, randomisation, or concealment of allocation which introduces selection bias

<sup>4</sup> Very high attrition rate (65%)

Table 9: Evidence profile for modafinil vs. placebo in adults with ADHD

Outcome	ADHD Core symptoms at endpoint (self-report ADHD rating scales)	Adverse events Insomnia	Irritability	Muscle Tension	Appetite Suppression
STUDYID	Taylor2000	Taylor2000	Taylor2000	Taylor2000	Taylor2000
Effect Size	SMD=-1.29 (-1.94 - -0.64)	RR 1 (0.29 to 3.5)	RR 2 (0.41 to 9.82)	RR 4 (0.48 to 33)	RR 9 (0.51 to 157.78)
Overall GRADE of evidence	Low <sup>1 2</sup>	Moderate <sup>3</sup>	Moderate <sup>2 3</sup>	Moderate <sup>2 3</sup>	Moderate <sup>2 3</sup>
Number of studies/participants	(K=1, N=22)	(K=1, N=22)	(K=1, N=22)	(K=1, N=22)	(K=1, N=22)

<sup>1</sup> Randomisation procedure, concealment allocation, blinding unclear so could introduce selection and performance bias

<sup>2</sup> Optimal information size (>400) not met

<sup>3</sup> 95% CI includes both appreciable benefit and appreciable harm (95% CI crosses line of no effect)

Table 10: Evidence profile for atomoxetine vs. placebo in adults with ADHD

Outcome	ADHD core symptoms (investigator-rated scales), Mean change from baseline to endpoint	ADHD Core symptoms at endpoint (investigator-rated scales)	ADHD core symptoms (self-report scales) mean change baseline to endpoint	Response (30% reduction in ADHD Rating scale, self-report scale)	Attrition (any reason)	Attrition due to adverse events
STUDYID	Adhd Adler2009c Michelson2003a Michelson2003b Wernicke2004a Wernicke2004b Young2011 <u>Comorbidities</u> Mcrae-Clark2010 Wilens2008	Spencer1998 Sutherland2012	Adler2009c Michelson2003a Michelson2004b  Comorbidities Mcrae-Clark2010	Spencer1998 Sutherland2012 Young2011	Adhd Adler2009c Michelson2003a Michelson2003b Spencer1998 Sutherland2012 Young2011  Comorbidities Wilens2008 Mcrae-Clark2010	Adhd Michelson2003a Michelson2003b Spencer1998 Sutherland2012 Young2011  Comorbidities Wilens2008 Mcrae-Clark2010
Effect size	SMD=-0.40 [-0.49, -0.31]	SMD=-0.51 [-1.02, -0.01]	ADHD SMD: -0.40 [-0.52, -0.27]  Comorbidities SMD: -0.32 [-0.96, 0.32]	RR=1.70 [1.25, 2.32]	Pooled RR: 1.13 [0.97, 1.33]  ADHD RR=1.10 [0.91, 1.34] Comorbidities RR=1.22 [0.84, 1.77]	Pooled: RR=2.39 [1.64, 3.48] ADHD RR=2.31 [1.57, 3.42] Comorbidities RR=2.39 [1.64, 3.48]
Quality of evidence (GRADE)	Pooled: Very low <sup>1 2 3 4 5</sup> ADHD: Very low <sup>1 2</sup>  Comorbidities: Very low <sup>3 4 5</sup> <sub>6</sub>	Very low: <sup>6 7 8</sup>	ADHD: Moderate <sup>9</sup> Comorbidities: Very low <sup>4 5</sup> <sub>6</sub>	Pooled: Very low <sup>7 10 11 12</sup>	Pooled: Very low <sup>4 11 13 14 15</sup>  ADHD: Very Low <sup>13 16 17</sup> Comorbidities: Very low <sup>18</sup> <sub>19 20</sub>	Pooled: Very Low <sup>5 11 17 19</sup>  ADHD: Very Low <sup>11 17 21</sup>  Comorbidities: Very low <sup>5</sup> <sub>17 18 19 22</sub>
Number of studies / participants	(K=8, N=2080)	(K=2, N=186)	(K=3, N=1054)	(K=3, N=294)	(K=8, N=1918)	(K=7, N=1265)

- <sup>1</sup> Unclear randomisation procedure WERNICKE2004, allocation concealment unclear which could lead to selection bias, unclear how authors dealt with incomplete data (attrition bias), partial blinding in WERNICKE2004 trials (efficacy raters were blind to treatment allocation but investigative sites were not), YOUNG2011 Large loss to follow-up,
- <sup>2</sup> WERNICKE2004 had both children and adults in the sample population although data was reported separately for both groups. WILENS2008: ADHD population with comorbidities
- <sup>3</sup> Unclear randomisation procedure WILENS2008
- <sup>4</sup> MCRAE-CLARK2010 patient population: marijuana-dependent adults
- <sup>5</sup> Mcrae-Clark2010 a per protocol analysis with high dropout
- <sup>6</sup> Optimal information size < 400 is too small of events (<300) or participants (<400) limit our confidence in the precision of the estimate of the effect.
- <sup>7</sup> Spencer1998 Crossover trial did not report any pre-cross over data.
- <sup>8</sup> Moderate heterogeneity (I square=52%)
- <sup>9</sup> Both trials had intended to be double-blind; however partial blinding was observed in the trials, meaning that efficacy raters were blinded but investigative sites were not.
- <sup>10</sup> SUTHERLAND2012 Large loss to follow-up in placebo group (in comparison to atomoxetine). Missing were imputed.
- <sup>11</sup> Moderate heterogeneity (I square=43%)
- <sup>12</sup> Young2011 Large loss to follow-up
- <sup>13</sup> Unclear allocation concealment and sequence generation; partial blinding in Michelson2003a and Michelson2003b, no pre-cross over data in Spencer1998 cross over trial, all could introduce bias to the analysis.
- <sup>14</sup> All participants in the Wilens2008 trial had comorbid ADHD and alcohol use disorders.
- <sup>15</sup> 95% CI are wide and cross line of no effect in all 5 trials.
- <sup>16</sup> Moderate heterogeneity (I square=53%)
- <sup>17</sup> 95% CI includes both appreciable benefit and appreciable harm (95% CI cross line of no effect in several studies)
- <sup>18</sup> WILENS2008 Of those who discontinued treatment, over 50% were lost to follow-up (37/60) in the placebo and atomoxetine group
- <sup>19</sup> Downgraded for indirectness as extrapolating from populations with both ADHD and a comorbidity
- <sup>20</sup> Moderate heterogeneity (I square=38%)
- <sup>21</sup> Crossover trial (Spencer1998) potential for carryover effects, as no details about washout period or placebo intervention, which skew the attrition rate
- <sup>22</sup> Wide 95% CI

Table 11: Adverse events for atomoxetine

Outcome	Headache	Insomnia	Dry mouth	Nausea	Dizziness	Decreased Appetite
Effect size	RR 1.17 [0.81, 1.71]	RR 1.72 [1.14, 2.60]	RR 3.21 [2.34, 4.39]	RR 3.73 [2.87, 4.83]	RR 2.36 [1.64, 3.42]	RR 4.59 [2.95, 7.14]
Quality of evidence (GRADE)	Very low <sup>1 2 3 4 5</sup>	Very low <sup>2 3 4 6</sup>	Very low <sup>2 3 4 7 8</sup>	Very low <sup>2 4 7 8</sup>	Very low <sup>2 3 4 7 8</sup>	Very low <sup>2 4 7 8</sup>
Number of studies / participants	K=5, N=1553	K=7, N=2127	K=6, N=1852	K=5, N=1814	K=6, N=1852	K=2, N=1282

In two studies (SUTHERLAND2012,, YOUNG2011) of N=597 there were no cases of death/suicide.

<sup>1</sup> 95% CI includes both appreciable benefit and appreciable harm (95% CI cross line of no effect in several studies)

<sup>2</sup> Sutherland2012 Large loss to follow-up in placebo group (in comparison to atomoxetine). Young2011 Large loss to follow-up

<sup>3</sup> Mcrae-Clark2010 a per protocol analysis with high dropout

<sup>4</sup> Adler2009 and/or Wenicke2005b Open ended questioning to assess AE's which could introduce reporting bias from the participants

<sup>5</sup> Moderate heterogeneity (I square=51%)

<sup>6</sup> Moderate heterogeneity (I squared=47%)

<sup>7</sup> Of those who discontinued treatment, over 50% were lost to follow-up (37/60) in the placebo and atomoxetine group

<sup>8</sup> Downgraded for indirectness as extrapolating from populations with both ADHD and a comorbidity

*Table 12: Evidence profile for open-label studies atomoxetine*

Outcome	Core ADHD Symptoms	Cardiovascular Adverse events
STUDYID	Adler2005	Wernicke2003
Effect size	Effect size not extractable	Effect size not extractable
Overall GRADE of evidence	Very low <sup>1</sup>	Very low <sup>1,2</sup>
Number of studies/participants	K=1, N=372	K=1, N=516

<sup>1</sup> No blinding, randomisation, or concealment of allocation which introduces selection bias

<sup>2</sup> Optimal information size not met  $N > 400$

Table 13: Evidence profile for bupropion

Outcome	ADHD Core symptoms at endpoint	ADHD Core symptoms (mean change)	Overall symptom severity/improvement at endpoint	Response (30% reduction in ADHD Rating scale, self-report scale)	Improvement	Attrition (any reason)	Attrition due to adverse events
STUDYID	Wilens2005	Wilens2001 Reimherr2005	Wilens2001 Wilens2005	Levin2006	Adhd Reimherr2005 Wilens2001 Wilens2005 Comorbidities Levin2006	Adhd Population Wilens2001 Wilens2005  Comorbidities Levin2006	Adhd Population Wilens2001 Wilens2005  Comorbidities Levin2006
Effect size	SMD=-0.40 (-0.72, -0.09)	SMD=-0.36 (-0.79, -0.07)	SMD 0.53 lower (0.9 to 0.15 lower)	RR 1.07 (0.64 to 1.78)	ADHD: OR 0.34 (0.19 to 0.61)  COMORBIDITIESOR 0.67 (0.24 to 1.85)	ADHD RR=1.31 [0.68, 2.50]COMORBIDITIES RR=1.25 (0.56,2.77) Pooled; RR=(1.29 [0.78, 2.12])	ADHD RR=8.39 (1.02, 69.16) COMORBIDITIES RR=0.19 (0.01, 4.07) Pooled RR=2.42 (0.21, 28.38)
Quality of evidence (GRADE)	Low <sup>12</sup>	Very low <sup>34</sup>	Very low <sup>56</sup>	Very low <sup>56713</sup>	ADHD: Low <sup>167</sup>  Comorbidities: Very low <sup>5678</sup>	Pooled: Very low <sup>568</sup> ADHD: very low <sup>569</sup> Comorbidities: <sup>5678</sup>	Pooled: Very low <sup>56101112</sup> ADHD: Low <sup>5612</sup> Comorbidities: Very low <sup>5678</sup>
Number of studies / participants	(K=1, N=162)	(K=2, N=87)	(K=2, N=202)	(K=1, N=66)	K=3, N=261(ADHD) K=1, N=66(ADHD + comorbidities)	(K=2, N=202)  (K=1, N=66)  Pooled: (K=3, N=268)	(K=2, N=202)  (K=1, N=66)  Pooled: (K=3, N=268)

<sup>1</sup> Unclear allocation concealment

<sup>2</sup> Optimal information size < 400 and with small numbers of events, less confident in the precision of the estimate of the effect.

<sup>3</sup> Randomisation procedure unclear in both trials (selection bias), and unclear allocation concealment in the REIMHERR2005 trial.

<sup>4</sup> 95% CI crosses line of no effect in both studies, and optimal information size < 400 (few reported events), thus reducing our confidence in the precision of the estimate of the true effect of bupropion

<sup>5</sup> Unclear randomisation procedures and unclear allocation concealment.

<sup>6</sup> Optimal information size not met, participants < 400 for this outcome thus reducing confidence in the precision of the estimate of the effect of bupropion. WILENS2012 confidence intervals wide, crosses line of no effect.

<sup>7</sup> 95% CI crosses line of no effect in 1 study.

<sup>8</sup> Population all had ADHD with a comorbidity

<sup>9</sup> 95% CI crosses line of no effect in both studies, CI's of 1 study very wide.

<sup>10</sup> Moderate heterogeneity identified (I squared value=50%)

<sup>11</sup> Population had ADHD and comorbidity in 1 study

<sup>12</sup> 95% CI crosses line of no effect in all studies



Table 14: Adverse events for bupropion

Outcome	Headache	Dry mouth	Insomnia
Effect size	RR 1.26 (0.66 to 2.39)	RR 1.83 [0.73, 4.59]	RR 1.93 [0.92, 4.07]
Quality of evidence (GRADE)	Low <sup>1 2</sup>	Low <sup>2 3</sup>	Low <sup>1 4</sup>
Number of studies / participants	K=2, N=202	K=2, N=202	K=2, N=202

<sup>1</sup> Optimal information size not met, participants < 400 for this outcome thus reducing confidence in the precision of the estimate of the effect of bupropion. WILENS2012 confidence intervals wide,

<sup>2</sup> 95% CI crosses line of no effect in all studies

<sup>3</sup> Optimal information size < 400 and with small numbers of events, less confident in the precision of the estimate of the effect.. crosses line of no effect.

<sup>4</sup> 95% CI crosses line of no effect in both studies, CI's of 1 study very wide.

Table 15 Table of evidence Caisley & Müller 2012 Systematic Review

Methods	Patients	Outcome	Results	Quality Assessment
<p><b>Caisley H, Müller U. Adherence to medication in adults with attention deficit hyperactivity disorder and pro re nata dosing of psychostimulants: a systematic review. Eur Psychiatry. 2012 Jul;27(5):343-9.</b></p>	<p>Number of studies: 14 (12 on adherence and 2 on PRN).  Design: Different study designs were included, mostly longitudinal cohort studies. Also results from other SRs were used. Clinical trials of medication were not included.</p>	<p>1. Rate of adherence 2. Reasons for poor adherence 3. Consequences of poor adherence 4. Pro re nata (PRN) dosing of psychostimulants for attention deficit hyperactivity disorder</p>	<p>Outcome 1 (4 articles with original data) - Relatively poor adherence was reported in two naturalistic studies<sup>1</sup>, Christensen2010 (mean adherence rate of 62% for long-acting amphetamines and 52% for long-acting methylphenidate (MPH)) and Perwien2004 (88% of adults compliant for &lt; 2 months over period they were refilling prescriptions. Adults compliant for an average of 49.5 days). - High adherence was reported by Safren2007 (87% for a variety of medications) and Ramos-Quiroga2008 (For Immediate release (IR) methylphenidate: 37.1% mildly non-compliant; 11.4% moderately non-compliant; 4.7% highly non-compliant. For Osmotic controlled-release oral delivery system (OROS) methylphenidate: 2.9% mildly non-compliant; 0% moderately non-compliant; 0% highly non-compliant). But the high number of these two studies could be due to bias in the study design.  Outcome 2 (discussion parts of 7 reviews and 3 articles with original data) The following reasons are suggested:</p>	<p>Study question: + (aim reported)  Search: + (A search in Embase, Medline and Psycinfo, with clearly defined terms)  Selection: + (In-/exclusion criteria clearly defined. Not reported how many people rated the studies. Flowchart of in and excluded studies.)  Quality assessment: - (No complete quality assessment.)  Data extraction: - (Not reported how many reviewers extracted. Not</p>

<sup>1</sup> Naturalistic studies are more representative of the clinical populations. In these studies the assumption is that patients take dispensed medications as prescribed. If, rather than taking their medication, patients store it, divert it to friends or sell it, true compliance rates may be even lower than those recorded in these studies. Compliance could also be higher due to access to other sources.

Methods	Patients	Outcome	Results	Quality Assessment
<p>Study aim: Establish the rate of adherence<sup>2</sup> to, and the reasons for and consequences of non-adherence to medication for ADHD in adults, and to review the literature on PRN<sup>3</sup> dosing of psycho stimulants in these patients.</p> <p>Study design: Systematic Rev.</p> <p>Analysis: Narrative</p>	<p>Number of patients: 25,223 (from 4 articles with original data, 1 had 24,964 participants)</p> <p>Patients: Adults (18 and older) with ADHD</p>	(ADHD) in adults	<p><i>Patient-related factors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical features of ADHD (e.g. impaired attention, remembering to take medication, organisation and planning skills)</li> <li>- Comorbid oppositional or defiant behaviour.</li> <li>- Greater ADHD symptom severity. Or is the poor response to medication the underlying reason. (Safren2007)</li> <li>- Conscious reluctance to take medication.</li> </ul> <p><i>Drug-related factors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The type of medication: better adherence to long acting amphetamine than long-acting MPH. But this may be caused by the characteristics of patients that were prescribed amphetamine or MPH. Patients at risk of substance misuse or diversion are less likely to receive amphetamine, but may at the same time be less likely to be adherent. (Christensen2010).</li> <li>-Traditional dosing regimens requiring medication to be taken several times per day</li> <li>-Compounding problems of disorganisation and forgetfulness (Creating problems due to need to take medication at work, including confidentiality and privacy difficulties)</li> <li>-Raising concerns about privacy contributed to by prevailing social attitudes resulting in embarrassment and stigmatisation</li> <li>-Long-term nature of ADHD medication</li> <li>-Adverse effects/concerns over long-term side effects or safety of treatment (may be compounded by media coverage and the fact that stimulants are controlled substances)</li> </ul>	<p>clearly described which data was extracted.)</p> <p>Description of original studies:? Not all studies were clearly described, only the four studies with original data.</p> <p>Handling heterogeneity: + Narrative summary, Large differences between study methods and inclusions</p> <p>Statistical pooling: NVT only 2 studies could be directly compared</p> <p>Funding / conflicts of interest: H. Caisley: no conflict of interest. U. Muller: board member of the UK Adult ADHD Network (UKAAN) that received educational grants from Janssen-Cilag, UK; received funding from the West Anglia Comprehensive Local Research Network for this project.</p>

<sup>2</sup> The extent to which patients take medication, as prescribed by their healthcare provider, over the time period when they are persistent with medication

<sup>3</sup> Pro re nata (PRN) - A form of dosing in which the patient determines whether or not to take medication and/or the dose of medication to be taken, dependent on the circumstances at a particular time. The maximum dose to be taken on an occasion and the maximum frequency is usually specified by the healthcare provider.

Methods	Patients	Outcome	Results	Quality Assessment
<p>description of the studies. Studies could not be directly compared, because of differences in methods or definitions of adherence.</p>			<p>-Lack of drug effect on comorbid anxiety or depression</p> <p><i>Other</i></p> <p>-Absence of effective therapeutic relationship (thorough clinical evaluation may increase patient confidence in clinician's understanding and concern)</p> <p>Outcome 3</p> <p>It has been suggested that in clinical practice, poor adherence may result in worse clinical outcomes. However, there is only limited evidence to support this assertion in adults with ADHD.</p> <p>Outcome 4</p> <p>There are acknowledgements in peer-reviewed literature that patients do adjust the amount of medication they take and/or the timing of doses according to their needs (Dodson2005, Newcorn2007). IR-medication favours this kind of control. Psychostimulants are immediately effective and have no cumulative effects [Dodson2005]. Medication can therefore be used to treat</p>	<p>Quality of evidence: B-level quality. The review has been reasonably conducted. Included studies had methodological limitations and differences between studies made drawing meaningful conclusions difficult.</p> <p>General conclusion: Adherence to medication in ADHD has been investigated, but there is a need for better quality research.</p>

Methods	Patients	Outcome	Results	Quality Assessment
			<p>symptoms during more demanding tasks or times of day (Dodson2005, Newcorn2007). It has been suggested that most patients alternate between this treatment pattern and a pattern in which medications are used consistently throughout the day, everyday (Dodson2005).</p>	

## **Bijlage 13: Toelichting Off label medicatie voorschrijven**

ADHD wordt bij volwassenen door psychiaters gediagnosticeerd volgens vastgestelde criteria en veroorzaakt significant lijden en disfunctioneren. Patiënten melden zich aan voor behandeling omdat zij lijdensdruk ervaren.

De arts/psychiater en patiënt komen voor een dilemma te staan als psychosociale behandeling, die altijd gegeven wordt, niet voldoende werkt. In Nederland is als medicamenteuze behandeling van ADHD bij volwassenen alleen atomoxetine geregistreerd, terwijl stimulantia op basis van onderzoek de eerste keus medicijnen voor ADHD bij volwassenen zijn. De Nederlandse richtlijn ADHD bij volwassenen (fase 1) noemt stimulantia als behandel mogelijkheid en is hierin in overeenstemming met internationale richtlijnen. Onder andere de Amerikaanse FDA heeft vier stimulantia en een non-stimulans erkend voor de behandeling van ADHD bij volwassenen.

In situaties, waar een medicijn wel door de overheid voor menselijk gebruik is toegelaten, maar niet voor een specifieke indicatie terwijl het medicijn toch de beste behandelkeuze is, is het in de klinische praktijk gebruikelijk dat artsen op basis van wetenschappelijk bewijs en na afweging van werkzaamheid en veiligheid "off-label" voorschrijven. De commissie medicatiebeleid ondersteunt dit behandelbeleid volledig.

Artsen/psychiaters bespreken de voors en tegens van dit medicatiegebruik met hun patiënt, die uiteindelijk zelf besluit of hij/zij het voorgestelde medicijn wil proberen. Er is steeds sprake van zorgvuldige evaluatie van effect en bijwerkingen. Bij ADHD behandeling van volwassenen met stimulantia komen patiënt en arts/psychiater binnen enkele weken tot de conclusie of het medicijn de klachten voldoende verlicht en of het voortgezet of gestopt wordt.

Commissie Medicatiebeleid, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

de heer Prof.dr. E. Hoencamp (voorzitter)

mevrouw Dr. C.G. Reichart

de heer Dr. P.F.J. Schulte

de heer W. Snelleman