

Zorgstandaard ADHD

EBRO Module

Combinatiebehandeling bij volwassenen

Deze EBRO-module is opgesteld ter onderbouwing van de Zorgstandaard ADHD en vormt een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij volwassenen (2015). De Zorgstandaard ADHD is geautoriseerd op 4 februari 2019 en gepubliceerd op GGZ Standaarden, deze EBRO-module is nog niet geautoriseerd.

04-02-2019

Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	Wetenschappelijke onderbouwing.....	4
2.1	Pharmacological treatment vs. non-pharmacological treatment in adults.....	5
2.2	Combination vs. non-pharmacological treatment in adults	5
2.3	Combination vs. pharmacological treatment in adults.....	6
2.5	Combination vs. no treatment/usual care in adults	7
3	Van bewijs naar aanbeveling.....	8
4	Aanbevelingen	10
	Referenties	11
	Bijlage 1 Review protocol	12
	Bijlage 2 Zoekstrategie	16
	Bijlage 3 Tabel van studie karakteristieken	21

1 Inleiding

Voor de behandeling van ADHD bij volwassenen kan gebruik gemaakt worden van medicatie en van niet-medicamenteuze interventies. Zowel in onderzoek als in de dagelijkse praktijk is medicatie vaak effectief. Toch is medicatie niet voor iedereen geschikt, bijvoorbeeld in het geval van onvoldoende effect, hinderlijke bijwerkingen, of moeite met dagelijks gebruik van medicatie.

Voor niet-medicamenteuze behandelingen is de wetenschappelijke ondersteuning beperkt, toch blijken deze interventies in de dagelijkse praktijk een belangrijke aanvulling. Hoewel dit uit het wetenschappelijk bewijs niet eenduidig te concluderen is, kan op theoretische grond aangenomen worden dat medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies effect hebben op verschillende aspecten van ADHD. Medicamenteuze behandelingen zijn waarschijnlijk meer effectief voor de stabilisatie van de primaire ADHD-symptomatie, en niet-medicamenteuze behandelingen zijn waarschijnlijk meer geschikt om het globale functioneren van ADHD-patiënten te verbeteren. Op grond van deze overwegingen moeten aan de interventie aangepaste uitkomstmaten gebruikt worden om het effect van de behandeling goed te kunnen evalueren. Hierbij valt op dat in onderzoek uitkomstmaten gericht op gedragsverandering en functioneren (en meer passend bij niet-medicamenteuze interventies) minder gerapporteerd worden dan ADHD-symptoom-scores.

Mede op grond van bovenstaande overwegingen is te verklaren waarom de meerderheid van ADHD-patiënten een combinatie van behandelingen aangeboden krijgt waaruit de patiënt kan kiezen; liefst op basis van een beredeneerde keuze ondersteund door voorlichting van de behandelaar (*shared decision making*).

Huidige praktijk

Het behandelaanbod in Nederland voor volwassenen met ADHD is gevarieerd (en helaas ook wisselend beschikbaar). Medicatie is vaak wel beschikbaar. Daarnaast worden naast voorlichting ook steunend-structurende interventies, gericht op (verbeteren van vaardigheden in) planning en organisatie aangeboden. Wat met name wisselend beschikbaar is, is een geïntegreerd behandelaanbod, waarbij deze interventies op elkaar afgestemd worden, in overleg met de patiënt. Hoewel vaak cognitieve gedragstherapeutische elementen in de behandeling gebruikt worden, is een specifiek CGT-aanbod voor volwassenen met ADHD zeker niet overal beschikbaar.

Definitie en doel van de interventie / het instrument / de organisatievorm

De interventie combinatiebehandeling voor volwassenen met ADHD bestaat uit meerdere interventies die voor ADHD ontwikkeld zijn; in de meeste gevallen betreft het een combinatie van medicamenteuze behandeling met niet-medicamenteuze interventies.

Uitgangsvraag

Wat is de meest effectieve combinatie behandeling (medicatie en niet-medicamenteus) voor volwassenen met ADHD?

2 Wetenschappelijke onderbouwing

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze en andere uitgangsvragen ((niet-)medicamenteuze behandeling) is er een reviewprotocol opgesteld (Bijlage 1) en is de volgende PICO voor het literatuuronderzoek geformuleerd:

- P: volwassenen met ADHD
- I: medicamenteuze (meerdere typen, stimulants [including methylphenidate, dexamphetamine and lisdexamfetamine], atomoxetine, guanfacine) en niet-medicamenteuze (CGT, DBT, psychoeducatie, cognitieve trainingen (aandacht, werkgeheugen, EF), neurofeedback, ontspanningstechnieken, planning- en organisatietrainingen of arbeid gerelateerde interventies, beweging, non-specific supportive therapy (NSST))
- C: elke medicamenteuze versus niet-medicamenteuze behandeling en elke gecombineerde behandeling versus (niet-)medicamenteuze behandeling of andere combinatiebehandeling of TAU
- O: ADHD klachten, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gedrag, of emotionele ontregeling.

NICE richtlijn ADHD

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen voor deze richtlijnmodule heeft het Trimbos-instituut in samenwerking met de Royal College of Physicians (RCP) een systematische review uitgevoerd. De review is tevens bedoeld om de NICE richtlijn ADHD (NICE 2017) te updaten.

Relevante uitkomstmaten

In de NICE reviews werden kwaliteit van leven, ADHD totale symptomen en globale ernst van de aandoening, gemeten met de Clinical Global Impressions scale, improvement version (CGI-I), gekozen als kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Ernstige bijwerkingen, gedragsproblemen, emotionele ontregeling en academische uitkomsten werden gekozen als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

De werkgroep van deze richtlijnmodule (niet-medicamenteuze behandeling) hanteerde dezelfde uitkomstmaten met uitsluiting van misbruik van middelen en automutilatie en heeft bepaald dat functioneren/gedragsproblemen en academische uitkomsten in de Nederlandse richtlijn ook als kritisch worden beschouwd.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de review zijn er zoekstrategieën verricht in Medline (OVID), Embase (OVID), Cochrane Library (Wiley) en PsycINFO (ProQuest) met brede zoektermen tot aan 28 april 2017 gezocht naar RCT's en systematische reviews van RCT's. (Bijlage 2).

Het literatuuronderzoek leverde 9054 treffers op (inclusief studies voor kinderen). Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: geblindeerde RCT's, ADHD diagnose gebaseerd op de DSM-III of ICD-9 of een latere versie en de in de PICO beschreven interventies. Cross-over trials met te korte wash-out periode (afgeleid uit farmacokinetiek van betreffende medicatie) en studies waarin de populatie bestond uit responders op de onderzochte medicatie werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 57 artikelen voorgeselecteerd.

Er zijn 10 studies geïncludeerd, in bijlage 3 staat het tabel van studie karakteristieken. De evidence tabellen van de studies, de forest-plots en GRADE tabellen zijn op te vragen bij Akwa GGZ.

Samenvatting literatuur

In 10 studies¹ werd de effectiviteit van combinatiebehandeling onderzocht deze werd in 5 RCT's vergeleken met een medicamenteuze behandeling, in 4 met een niet-medicamenteuze behandeling en in 1 RCT werd combinatie behandeling vergeleken met zowel een niet- medicamenteuze behandeling als een medicamenteuze behandeling.

Hieronder zijn de conclusies uit de review van NICE beschreven. *De conclusies zijn letterlijk overgenomen in het Engels.*

2.1 Pharmacological treatment vs. non-pharmacological treatment in adults

Stimulants + NSST versus CBT

The comparison consisted of one study. (Philipsen2015)

- No evidence for quality of life, clinical global impressions scale, discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, behavioural measures, literacy outcomes and numeracy outcomes.
- There were no clinically important benefits for ADHD symptoms total (PT self-rated; 1 study low quality) (PT observer rated; 1 study low quality), ADHD hyperactivity symptoms (PT observer rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (PT observer rated; 1 study moderate quality) and emotional dysregulation (PT self-rated; 1 study moderate quality).

2.2 Combination vs. non-pharmacological treatment in adults

Stimulants + CBT/DBT vs CBT/DBT alone

The comparison consisted of four studies. (Philipsen2015; Levin2007; Weiss2012; Konstenius2013)

- No evidence for quality of life, discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, behavioural measures, literacy outcomes and numeracy outcomes.
- There was a clinically important benefit for ADHD symptoms total (PT self-rated; 1 study low quality) (PT observer rated; 1 study moderate quality) and clinical global impressions scale (FU; 1 study high quality).
- There were no clinically important benefits for ADHD symptoms total (PT self-rated; 1 study low quality) (PT observer rated; 2 studies low quality), ADHD hyperactivity symptoms (PT observer rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (PT observer rated; 1 study low quality), emotional dysregulation (PT; 2 studies moderate quality) and clinical global impressions scale (PT; 1 study low quality).
- There was a clinically important harm for ADHD symptoms total (PT self-rated; 1 study low quality).

Stimulants + CBT/DBT + PT/FT vs NSST + PT/FT alone

The comparison consisted of one study. (Jans2015)

- No evidence for quality of life, clinical global impressions scale, discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, behavioural measures, literacy outcomes and numeracy outcomes.
- There was a clinically important benefit for ADHD hyperactivity symptoms (PT observer rated; 1 study low quality).

¹ In de tekst worden studies aangeduid met een CASE ID (naam van de auteur en datum publicatie), het is een verwijzing naar de primaire publicatie van de studie.

- There were no clinically important benefits for ADHD symptoms total (PT observer rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (PT observer rated; 1 study low quality), child ADHD symptoms total (PT parent rated; 1 study low quality) and emotional dysregulation (PT parent rated; 1 study moderate quality).

2.3 Combination vs. pharmacological treatment in adults

Stimulants + CBT/DBT vs stimulants + NSST alone

The comparison consisted of one study. (Philipsen2015)

- No evidence for quality of life, clinical global impressions scale, discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, behavioural measures, literacy outcomes and numeracy outcomes.
- There were no clinically important benefits for ADHD symptoms total (PT self-rated; 1 study moderate quality) (PT observer rated; 1 study moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (PT observer rated; 1 study moderate quality), ADHD inattention symptoms (PT observer rated; 1 study moderate quality) and emotional dysregulation (PT; self-rated 1 study moderate quality).

Mixed medication + CBT/DBT vs mixed medication alone

The comparison consisted of three studies (Young2015 Safren2005 Emilsson2011)

- No evidence for discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, literacy outcomes and numeracy outcomes.
- There was a clinically important benefit for ADHD symptoms total (PT observer rated; 1 study low quality) (PT self-rated; 3 studies very low quality) (FU self-rated; 2 studies very low quality), ADHD hyperactivity symptoms (FU self-rated; 2 studies very low quality), ADHD inattention symptoms (PT self-rated; 2 studies very low quality)(FU self-rated; 2 studies very low quality), clinical global impressions scale (PT; 1 study low quality), emotional dysregulation (PT observer rated; 1 study low quality) (PT self-rated; 1 study very low quality) (FU self-rated; 1 study low quality) and behavioural outcomes (FU; 1 study very low quality).
- There were no clinically important benefits for quality of life (PT; 1 study very low quality) (FU; 1 study very low quality), ADHD hyperactivity symptoms (PT self-rated; 2 studies very low quality) and behavioural outcomes (PT; 1 study very low quality).

Mixed medication + CBT/DBT vs mixed medication + NSST

The comparison consisted of two studies. (Estrada2013 Safren2010)

- No evidence for discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, behavioural outcomes, literacy outcomes and numeracy outcomes.
- There was a clinically important benefit for clinical global impressions scale (PT; 1 study very low quality).
- There were no clinically important benefits for quality of life (PT; 1 study low quality), ADHD symptoms total (PT self-rated 2 studies very low quality) (FU self-rated 1 study very low quality), ADHD hyperactivity symptoms (PT self-rated; 1 study very low quality), ADHD inattention symptoms (PT self-rated; 1 study very low quality) and emotional dysregulation (PT self-rated; 1 study very low quality).

2.5 Combination vs. no treatment/usual care in adults

Stimulants + CBT/DBT compared to NSST alone

The comparison consisted of one study. (Philipsen2015)

- *No evidence for quality of life, clinical global impressions scale, discontinuation due to side effects, serious adverse events, minor adverse events, behavioural measures, literacy outcomes and numeracy outcomes.*
- *There were no clinically important benefits for ADHD symptoms total (PT self-rated; 1 study low quality) (PT observer rated; 1 study low quality), ADHD hyperactivity symptoms (PT observer rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (PT observer rated; 1 study low quality) and emotional dysregulation (PT self-rated; 1 study moderate quality).*

3 Van bewijs naar aanbeveling

Algemene conclusie

De hierboven besproken onderzoeken laten de onderstaande conclusies toe:

- Directe vergelijkingen van medicamenteuze behandeling met niet-medicamenteuze behandeling laten een voordeel zien van medicamenteuze behandeling, met name op het gebied van de ADHD-symptomatologie.
- Gecombineerde behandelingen hebben meer effect op de ADHD-symptomatologie dan alleen medicamenteuze behandeling, of alleen niet-medicamenteuze behandeling. Dit verschil in effect is weliswaar groter en meer consistent in de vergelijking met niet-medicamenteuze behandeling, maar is niet altijd klinisch relevant.
- Gecombineerde behandelingen hebben meer effect op de ADHD-symptomatologie in vergelijking met geen actieve behandeling of gebruikelijke zorg.
- Geen enkele van de beschikbare vergelijkingen tussen twee gecombineerde behandelingen laat een consistent en klinisch relevant verschil zien.

Hoewel het bovenstaande kan worden beschouwd als een redelijke samenvatting van het beschikbare bewijsmateriaal, moet benadrukt worden dat meerdere vergelijkingen in de besproken onderzoeken geen klinisch relevant verschil lieten zien, en dat het bewijsmateriaal relatief veel inconsistenties vertoont.

Op dit moment is nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs voorhanden om harde conclusies te kunnen trekken over verschillen in de effectiviteit van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies en de combinatie van beide.

Een gecombineerde behandeling met zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze behandeling, lijkt de beste aanpak om zowel de symptomen ADHD als de gevolgen in het functioneren van patiënten te verbeteren.

Kwaliteit van het bewijs

Het aantal onderzoeken dat meer rechtstreeks de uitgangsvraag beantwoordt, is beperkt in aantal. Het beschikbare bewijs is beperkt en van lage kwaliteit. Het is moeilijk te bepalen of conflicterende resultaten gerapporteerd door twee of meer onderzoeken werkelijk toe te schrijven zijn aan de onderzochte interventies, dan wel meer zeggen over de verschillen tussen deze onderzoeken.

Bovendien kunnen door de sterke variatie in opzet, uitvoering en kwaliteit, enkelvoudige onderzoeken (naar medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies) niet gelijk met elkaar vergeleken worden - bovendien speelt hier het eerder gerapporteerde probleem van de uitkomstmaten - en kan dit materiaal slechts beperkt gebruikt worden om op indirecte wijze de uitgangsvraag te beantwoorden. Het blijkt hierbij voor niet-medicamenteuze interventies veel moeilijker een geschikte controle (placebo)-interventie te vinden, die bovendien ook nog voldoende blindering in de onderzoeksevaluatie toelaat.

Mede op grond van deze overwegingen dient gesteld dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs ontoereikend is om sterke aanbevelingen te formuleren over specifieke combinaties van interventies.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Elke beschikbare interventie kan ongewenste effecten hebben. Hoewel deze van medicatie beter bekend zijn, en medicatie daarom als meer risicovol of belastend wordt beschouwd, geldt dit ook voor niet-medicamenteuze interventies; hierbij valt te denken aan verlies van tijd en moeite door ineffectieve behandelvoorzieningen tot stigmatisatie door het volgen van specifieke interventies.

Evenwel zijn de bekende ongewenste effecten goed controleerbaar, en biedt goed overleg met de patiënt de beste garantie op een adequate effectiviteitsbalans.

Patiëntenperspectief

Globaal kan worden gesteld dat bij een behandelaanbod met onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing en met verschillende voor- en nadelen van de beschikbare interventies, de keuze van de patiënt bijzonder belangrijk is. De ervaring is namelijk dat patiënten die zich echt engageren in een ADHD behandeling, het meeste kans maken om hier voordeel uit te halen, ongeacht het type van behandeling.

Professioneel perspectief

De beschikbare medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor ADHD sluiten aan bij de actuele wetenschappelijke en klinische ontwikkelingen in de geestelijke gezondheid. Van de meeste interventies zijn uitgewerkte en gestructureerde protocollen beschikbaar.

Middelenbeslag

Op dit gebied is nog te weinig onderzoek verricht om duidelijke uitspraken over kosten-effectiviteit toe te laten. Medicamenteuze behandeling is hierbij het meest onderzocht. Wel zijn er al voldoende aanwijzingen uit onderzoek dat behandeling van ADHD-patiënten een positief resultaat oplevert, niet alleen voor de patiënten, maar ook voor de maatschappij. Onderzoek naar de effectiviteit van (specifieke) combinatiebehandelingen ontbreekt nagenoeg volledig, zodat hierover geen verdere uitspraken mogelijk zijn.

Organisatie van zorg

Zoals in de inleiding aangegeven is het landelijk behandelaanbod nog gevarieerd en wisselvallig.

Omdat de beschreven interventies goed passen binnen het actuele behandelaanbod van de geestelijke gezondheidszorg, kan gesteld worden dat het voor elke GGz-instelling mogelijk moet zijn een basale combinatie van interventies voor volwassenen met ADHD aan te bieden, bestaande uit voorlichting, medicamenteuze behandeling en steunend-structurende contacten.

Maatschappelijk perspectief

Het huidige behandelaanbod, waarbij de keuze van de patiënt bepalend is in een combinatie van behandelingen, sluit aan bij het actuele maatschappelijk perspectief.

4 Aanbevelingen

Algemene aanbevelingen

Voor volwassenen met ADHD moeten medicatie én niet-medicamenteuze behandelingen (vaardigheidstraining en CGT) onderdeel zijn van het behandel aanbod.

Overweeg behandelingen niet gelijktijdig te starten, maar na elkaar. Dat biedt de beste mogelijkheid om het effect van beide behandelvormen te kunnen beoordelen.

Specifieke aanbevelingen

Start de behandeling van volwassenen met ADHD met psycho-educatie en het door middel van adviezen optimaliseren van de omgeving (thuis, op werk, enz.)

In het vervolg van de behandeling is de voorkeur van de patiënt medebepalend in de keuze voor specifieke interventies. De behandelaar dient de patiënt via adequate voorlichting te ondersteunen in het maken van zijn/haar keuze.

Bied volwassenen met ADHD de keuze uit medicatie, een niet-medicamenteuze behandelingen (vaardigheidstraining of CGT) of de combinatie van beide.

Overweeg medicatie zonder niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen met ADHD die:

- *een weloverwogen keuze hebben gemaakt om met medicatie te starten.*

Overweeg niet-medicamenteuze behandeling zonder medicatie bij volwassenen met ADHD die:

- *een weloverwogen keuze hebben gemaakt om niet met medicatie te starten.*
- *moeite hebben met regelmatig gebruik van medicatie.*
- *geen effect dan wel hinderlijke bijwerkingen van medicatie ondervinden.*

Overweeg de combinatie van medicatie met niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen met ADHD die:

- *een weloverwogen keuze hebben gemaakt om met de combinatie te starten.*
- *die weliswaar baat hebben van de medicatie, maar die toch nog steeds op één of meerdere levensgebieden beperkingen ondervinden door hun ADHD symptomen. (als toevoeging aan de medicatie).*

Referenties

- Emilsson B, Gudjonsson G, Sigurdsson JF, Baldursson G, Einarsson E, Olafsdottir H et al. Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2011; 11:116.
- Estrada RV, Bosch R, Nogueira M, Gomez-Barros N, Valero S, Palomar G et al. Psychoeducation for adults with attention deficit hyperactivity disorder vs. cognitive behavioral group therapy: a randomized controlled pilot study. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2013; 201(10):894-900.
- Jans T, Jacob C, Warnke A, Zwanzger U, Gros-Lesch S, Matthies S et al. Does intensive multimodal treatment for maternal ADHD improve the efficacy of parent training for children with ADHD? A randomized controlled multicenter trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2015; 56(12):1298-1313.
- Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Guterstam J, Philips B, Beck O, Franck J. Methylphenidate for ADHD in adults with substance dependence: A 24-week randomized placebo-controlled trial. *European Psychiatry*. 2013; 28(Suppl 1):1.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007; 87(1):20-29.
- Philipsen A, Jans T, Graf E, Matthies S, Borel P, Colla M et al. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(12):1199-1210.
- Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behaviour Research and Therapy*. 2005; 43(7):831-842.
- Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(8):875-880.
- Weiss M, Murray C, Wasdell M, Greenfield B, Giles L, Hechtman L. A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. *BMC Psychiatry*. 2012; 12:30.
- Young S, Khondoker M, Emilsson B, Sigurdsson JF, Philipp-Wiegmann F, Baldursson G et al. Cognitive-behavioural therapy in medication-treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and co-morbid psychopathology: A randomized controlled trial using multi-level analysis. *Psychological Medicine*. 2015; 45(13):2793-2804.

Bijlage 1 Review protocol

Review protocol: Combination treatment

Review question: What is the most clinically and cost-effective combination of pharmacological and non-pharmacological treatment for people with ADHD?	
Objective: To identify the most clinically and cost-effective combination of pharmacological and/or non-pharmacological treatment for people with ADHD	
Population	Children, young people and adults with ADHD. Stratified by age: <5 years 5 to 18 years >18 years Note that papers will not be included if their population has been selected exclusively on the basis of response or tolerance to an intervention under investigation
Intervention	Pharmacological treatments (mixed, stimulants (including methylphenidate, dexamphetamine and lisdexamfetamine), atomoxetine) Non-pharmacological treatments (parent/family/carer training, CBT/DBT, psychoeducation, attention/memory/cognitive training, neurofeedback, relaxation techniques, organisational skills/school or workplace targeted interventions, exercise, outdoor activities) Combinations of pharmacological and non-pharmacological treatments
Comparison	Any pharmacological treatment vs any non-pharmacological treatment Any combined treatment vs any pharmacological/non-pharmacological treatment alone Any combined treatment vs any other combined treatment Any combined treatment vs usual care
Outcomes	Outcomes to be extracted for end of intervention and latest follow-up if both available. Outcomes to be stratified into short term (up to 3 months follow-up) and long term (>3 months follow-up). Where multiple timepoints are reported within each definition, the longest timepoint only will be extracted. Critical Quality of life [continuous] ADHD symptoms (total; parent/partner/carer) [continuous] ADHD symptoms (total; teacher) [continuous] ADHD symptoms (total; self-rated except for children <13) [continuous] ADHD symptoms (total; investigator) [continuous] ADHD symptoms (inattention; parent/partner/carer) [continuous]

Review question: What is the most clinically and cost-effective combination of pharmacological and non-pharmacological treatment for people with ADHD?	
	<p>ADHD symptoms (inattention; teacher) [continuous]</p> <p>ADHD symptoms (inattention; self- except for children <13) [continuous]</p> <p>ADHD symptoms (inattention; investigator) [continuous]</p> <p>ADHD symptoms (hyperactivity/impulsivity; parent/partner/carer) [continuous]</p> <p>ADHD symptoms (hyperactivity/impulsivity; teacher) [continuous]</p> <p>ADHD symptoms (hyperactivity/impulsivity; self-rated except for children <13) [continuous]</p> <p>ADHD symptoms (hyperactivity/impulsivity; investigator) [continuous]</p> <p>Clinical Global Impressions scale – improved (much improved or very much improved) [dichotomous]</p> <p>Important</p> <p>Discontinuation due to intervention (for example perceived lack of efficacy, adverse events) [dichotomous]</p> <p>Serious adverse events [dichotomous]</p> <p>Behavioural measures [continuous]</p> <p>Emotional dysregulation [continuous]</p> <p>Academic outcomes (literacy, numeracy or combined) [continuous]</p>
Exclusion	<p>Crossover trials with inappropriate washout period</p> <p>Pharmacological treatment received <2 weeks</p> <p>Trials that only include responders to treatment under investigation</p> <p>ADHD diagnosis made not using DSM-III/ICD-10 or later versions of these</p> <p>Studies published after the publication of DSM-III (1978) will be included if describe their population as having a formal diagnosis of ADHD</p> <p>Studies evaluating treatments for ADHD in a population of people with ASD will be included if no formal diagnosis of ADHD has been made, but evidence of moderate to severe symptoms of hyperactivity, impulsivity, and/or inattention is demonstrated according to validated symptom questionnaires)</p>
Search strategy	<p>Databases: Medline, Embase, the Cochrane Library, Psycinfo</p> <p>Date: All years</p> <p>Language: Restrict to English only</p> <p>Study designs: RCTs, systematic reviews of RCTs</p>
The review strategy	<p>Previous treatment and response of population will be used for subgroup analysis in the case of heterogeneity.</p> <p>Studies including dietary interventions will only be included where dietary interventions are combined with pharmacological treatment and compared to an intervention other than dietary interventions alone.</p>

Review question: What is the most clinically and cost-effective combination of pharmacological and non-pharmacological treatment for people with ADHD?

	<p>Dichotomous data for ADHD symptom scales other than CGI-I, will only be extracted if continuous data is not available and the definition of improved used is consistent with at least a 20% reduction in symptoms from baseline.</p> <p>Appraisal of methodological quality: The methodological quality of each study will be assessed using NICE checklists and GRADE.</p>
<p>Analysis</p>	<p>Stratification</p> <p>Age</p> <p>Pre-schoolers (under 6 years)</p> <p>Children and young people (6-17 years)</p> <p>Adults (>18 years)</p> <p>Subgroups:</p> <p>Comorbidities</p> <p>Intellectual disability (</>70 IQ)</p> <p>Autism spectrum (including aspergers, PDD, NOS/atypical)</p> <p>Neurological disorder (epilepsy)</p> <p>Affective disorder (depression and anxiety all combined)</p> <p>Tic disorder and tourettes</p> <p>Personality disorder</p> <p>Addiction</p> <p>Age</p> <p>Adults (18-65 years)</p> <p>Older adults (>65 years)</p> <p>Severity</p> <p>Mild, moderate and severe</p> <p>Population</p> <p>Previous use of interventions, degree of response</p> <p>Secure estate</p> <p>Other adults</p> <p>Dose</p> <p>Low</p> <p>Medium</p> <p>High</p> <p>Method of titration</p> <p>Fixed dosage</p> <p>Titrate to optimal dose</p> <p>Diagnostic method</p> <p>DSM-III+</p> <p>ICD-10</p> <p>Country</p>

Review question: What is the most clinically and cost-effective combination of pharmacological and non-pharmacological treatment for people with ADHD?

UK, Europe, USA, Japan. Other countries to allocate as appropriate.

For non-pharmacological interventions:

Mode of delivery

Self-help

Facilitated remotely (i.e. online, telephone support)

Face to face (1 on 1)

Face to face (group interventions)

Place of delivery

In educational setting (children or young adults)

Home setting

Clinic setting

Secure estate

Bijlage 2 Zoekstrategie

Searches for were constructed using a PICO framework where population (P) terms were combined with Intervention (I) and in some cases Comparison (C) terms. Outcomes (O) are rarely used in search strategies for interventions as these concepts may not be well described in title, abstract or indexes and therefore difficult to retrieve. Search filters were applied to the search where appropriate.

Database date parameters and filters used

Database	Dates searched	Search filter used
Medline (OVID)	01 October 2007 – 28 April 2017	Exclusions Randomised controlled trials Systematic review studies
Embase (OVID)	01 October 2007 – 28 April 2017	Exclusions Randomised controlled trials Systematic review studies
The Cochrane Library (Wiley)	Cochrane Reviews 2007 to 2017 Issue 4 of 12 CENTRAL 2007 to 2017 Issue 3 of 12 DARE and NHSEED 2007 to 2015 Issue 1 of 4 HTA 2007 to 2017 Issue 1 of 4	None
PsycINFO (ProQuest)	01 October 2007 – 28 April 2017	Exclusions Randomised controlled trials Systematic review studies

Medline (Ovid) search terms

1.	"attention deficit and disruptive behavior disorders"/ or attention deficit disorder with hyperactivity/
2.	((attenti* or disrupt*) adj3 (adolescent* or adult* or behav* or child* or class or classes or classroom* or condition* or difficult* or disorder* or learn* or people or person* or poor or problem* or process* or youngster*)).ti.
3.	((attenti* or disrupt*) adj3 disorder*).ab.
4.	(adhd or addh or ad hd or ad??hd).ti,ab.
5.	(attenti* adj3 deficit*).ti,ab.
6.	((hyperkin* or hyper kin*) adj1 (syndrome* or disorder*)) or hkd).ti,ab.
7.	(minimal brain adj2 (dysfunct* or disorder*)).ti,ab.
8.	or/1-7
9.	exp Child Development Disorders, Pervasive/
10.	(autistic or autism or asperger*).ti,ab.
11.	pervasive developmental disorder*.ti,ab.
12.	(asd or pdd or pdd-nos).ti,ab.
13.	or/9-12
14.	hyperkinesis/

15.	(hyperactiv* or inattent* or hyperkin* or hyper-kin*).ti,ab.
16.	14 or 15
17.	13 and 16
18.	8 or 17
19.	limit 18 to English language
20.	letter/
21.	editorial/
22.	news/
23.	exp historical article/
24.	Anecdotes as Topic/
25.	comment/
26.	case report/
27.	(letter or comment*).ti.
28.	or/20-27
29.	randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.
30.	28 not 29
31.	animals/ not humans/
32.	Animals, Laboratory/
33.	exp animal experiment/
34.	exp animal model/
35.	exp Rodentia/
36.	(rat or rats or mouse or mice).ti.
37.	or/30-36
38.	19 not 37
39.	randomized controlled trial.pt.
40.	controlled clinical trial.pt.
41.	randomi#ed.ab.
42.	placebo.ab.
43.	drug therapy.fs.
44.	randomly.ab.
45.	trial.ab.
46.	groups.ab.
47.	or/39-46
48.	Clinical Trials as topic.sh.
49.	trial.ti.
50.	or/39-42,44,48-49
51.	Meta-Analysis/
52.	Meta-Analysis as Topic/
53.	(meta analy* or metanaly* or metaanaly* or meta regression).ti,ab.
54.	((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.
55.	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.

56.	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.
57.	(search* adj4 literature).ab.
58.	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.
59.	cochrane.jw.
60.	((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.
61.	or/51-60
62.	38 and (50 or 61)

Embase (Ovid) search terms

1.	attention deficit disorder/
2.	((attenti* or disrupt*) adj3 (adolescent* or adult* or behav* or child* or class or classes or classroom* or condition* or difficult* or disorder* or learn* or people or person* or poor or problem* or process* or youngster*).ti.
3.	((attenti* or disrupt*) adj3 disorder*).ab.
4.	(adhd or addh or ad hd or ad??hd).ti,ab.
5.	(attenti* adj3 deficit*).ti,ab.
6.	((hyperkin* or hyper kin*) adj1 (syndrome* or disorder*)) or hkd).ti,ab.
7.	(minimal brain adj2 (dysfunct* or disorder*).ti,ab.
8.	or/1-7
9.	exp autism/
10.	(autistic or autism or asperger*).ti,ab.
11.	pervasive developmental disorder*.ti,ab.
12.	(asd or pdd or pdd-nos).ti,ab.
13.	or/9-12
14.	hyperactivity/
15.	hyperkinesia/
16.	(hyperactiv* or inattent* or hyperkin* or hyper-kin*).ti,ab.
17.	or/14-16
18.	13 and 17
19.	8 or 18
20.	limit 19 to English language
21.	letter.pt. or letter/
22.	note.pt.
23.	editorial.pt.
24.	case report/ or case study/
25.	(letter or comment*).ti.
26.	or/21-25
27.	randomized controlled trial/ or random*.ti,ab.
28.	26 not 27
29.	animal/ not human/

30.	nonhuman/
31.	exp Animal Experiment/
32.	exp Experimental Animal/
33.	animal model/
34.	exp Rodent/
35.	(rat or rats or mouse or mice).ti.
36.	or/28-35
37.	20 not 36
38.	random*.ti,ab.
39.	factorial*.ti,ab.
40.	(crossover* or cross over*).ti,ab.
41.	((doubl* or singl*) adj blind*).ti,ab.
42.	(assign* or allocat* or volunteer* or placebo*).ti,ab.
43.	crossover procedure/
44.	single blind procedure/
45.	randomized controlled trial/
46.	double blind procedure/
47.	or/38-46
48.	systematic review/
49.	meta-analysis/
50.	(meta analy* or metanaly* or metaanaly* or meta regression).ti,ab.
51.	((systematic or evidence) adj3 (review* or overview*)).ti,ab.
52.	(reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab.
53.	(search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab.
54.	(search* adj4 literature).ab.
55.	(medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab.
56.	cochrane.jw.
57.	((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab.
58.	or/48-57
59.	37 and (47 or 58)

Cochrane Library (Wiley) search terms

#1.	[mh ^"attention deficit and disruptive behavior disorders"]
#2.	[mh ^"attention deficit disorder with hyperactivity"]
#3.	((attenti* or disrupt*) near/3 (adolescent* or adult* or behav* or child* or class or classes or classroom* or condition* or difficult* or disorder* or learn* or people or person* or poor or problem* or process* or youngster*)):ti
#4.	((attenti* or disrupt*) near/3 disorder*):ab
#5.	(adhd or addh or ad next hd or ad-hd):ti,ab

#6.	(attenti* near/3 deficit*):ti,ab
#7.	((hyperkin* or (hyper near/1 kin*)) near/1 (syndrome* or disorder*)) or hkd):ti,ab
#8.	(minimal near/1 brain near/2 (dysfunct* or disorder*)):ti,ab
#9.	(or #1-#8)
#10.	[mh "Child Development Disorders, Pervasive"]
#11.	(autistic or autism or asperger*):ti,ab
#12.	(pervasive next developmental next disorder*):ti,ab
#13.	(asd or pdd or pdd-nos):ti,ab
#14.	(or #10-#13)
#15.	[mh ^hyperkinesia]
#16.	(hyperactiv* or inattent* or hyperkin* or hyper-kin*):ti,ab
#17.	#15 or #16
#18.	#14 and #17

PsycINFO (ProQuest) search terms

1.	(SU.EXACT.EXPLODE("Attention Deficit Disorder") OR TI((attenti* OR disrupt*) NEAR/3 (adolescent* OR adult* OR behav* OR child* OR class OR classes OR classroom* OR condition* OR difficult* OR disorder* OR learn* OR people OR person* OR poor OR problem* OR process* OR youngster*)) OR AB((attenti* OR disrupt*) NEAR/3 disorder*) OR TI,AB(adhd OR addh OR ad-hd OR ad??hd) OR TI,AB(attenti* NEAR/3 deficit*) OR TI,AB(((hyperkin* OR (hyper-kin*)) NEAR/1 (syndrome* OR disorder*)) OR hkd) OR TI,AB(minimal NEAR/1 brain NEAR/2 (dysfunct* OR disorder*))) OR ((SU.EXACT.EXPLODE("Autism Spectrum Disorders") or TI,AB(autistic or autism or asperger*) or TI,AB(pervasive-developmental-disorder*) or TI,AB(asd or pdd or pdd-nos)) AND (SU.EXACT("Hyperkinesia") or TI,AB(hyperactiv* or inattent* or hyperkin* or hyper-kin*)))
2.	(su.exact.explode("clinical trials") OR ti,ab((clinical OR control*) NEAR/3 trial*) OR ti,ab((single* OR double* OR treble* OR triple*) NEAR/5 (blind* OR mask*)) OR ti,ab(volunteer* OR control-group OR controls) OR su.exact("placebo") OR ti,ab(placebo*))
3.	((SU.EXACT("Literature Review") or RTYPE(review) or ti(review) or me(literature review)) AND (ti,ab(systematic or evidence or methodol* or quantitative*))) or (SU.EXACT("Meta Analysis") or ti,ab(meta-analys* or metanalys* or metaanalys* or meta analys*) or ti,ab((systematic or evidence* or methodol* or quantitative*) near/3 (review* or overview*)) or ti,ab((pool* or combined or combining) near/2 (data or trials or studies or results)) or RTYPE(systematic or meta*) or ME(meta analysis or systematic review))
4.	1 AND (2 OR 3)
5.	Limit to English
6.	NOT (Dissertations & Theses AND Books)

Bijlage 3 Tabel van studie karakteristieken

Study	Intervention and comparison	Population	Outcomes	Comments
Emilsson 2011 ¹²	Mixed medication + CBT (n = 15), 8 weeks Mixed medication (n = 17), 8 weeks Follow-up to ~5 months	Mean age 33.88 (SD 11.47) Participants were previously treated with ADHD medication, with persistent symptoms Iceland	ADHD symptoms	General ADHD population
Estrada 2013 ¹³	Mixed medication + CBT (n = 15) Mixed medication + non-specific supportive therapy (n = 17) Follow-up and intervention duration 3 months	Mean age 39.47 (SD 7.68) Participants were previously treated with ADHD medication, partially responsive Spain	Quality of life ADHD symptoms Emotional dysregulation	General ADHD population
Jans 2015 ²⁶	Stimulants + CBT + parent/family training (n = 77) Non-specific supportive therapy + parent/family training (n = 66) Follow-up and intervention duration 1 year	Mean age 38.32 (SD 5.69) Participants were not previously treated with methylphenidate or psychotherapy Germany	ADHD symptoms (maternal) ADHD symptoms (child) Emotional dysregulation	Mothers with ADHD, with children with ADHD (treatment aimed at mothers) Both groups received parent/family training after a period of either stimulant and CBT treatment or non-specific supportive treatment
Konstenius 2014 ³⁴	Stimulants + CBT (n = 27) CBT (n = 26)	Mean age 41.5 (SD 9.83) Not selected based on previous	ADHD symptoms	Participants from medium security prisons with comorbid amphetamine dependence

	Follow-up and intervention duration 6 months	treatment or response Sweden		
Levin 2007 ³⁷	Stimulants + CBT (n = 53) CBT (n = 53) Follow-up and intervention duration 14 weeks	Mean age 37 (SD 6.5) Not selected based on previous treatment or response USA	ADHD symptoms Responders by CGI-I	Comorbid cocaine dependence
Philipsen 2015 ⁴⁹	Stimulants + CBT (n = 103) Stimulants + non-specific supportive therapy (n = 110) Placebo + CBT (n = 107) Placebo + non-specific supportive therapy (n = 103) Follow-up and intervention duration 1 year	Mean age 35 (SD 10.26) Participants had not used stimulants for ADHD or psychotherapy aimed at ADHD in preceding 6 months Germany	ADHD symptoms Emotional dysregulation	General ADHD population
Safren 2005 ⁵¹	Mixed medication + CBT (n = 16) Mixed medication (n = 15) Follow-up and intervention duration 15 weeks	Mean age 45.5 (SD 10.6) Participants were previously using ADHD medication and responsive but with persistent symptoms USA	ADHD symptoms Emotional dysregulation	General ADHD population
Safren 2010 ⁵²	Mixed medication + CBT (n = 38), 15 weeks	Mean age 43.2 (SD 11.3)	ADHD symptoms CGI-I responders	General ADHD population

	Mixed medication + non-specific supportive therapy (n = 32), 15 weeks Follow-up to ~18 months	Participants were previously using medication for ADHD and had persistent symptoms USA		
Weiss 2012 ⁶⁶	Stimulants + CBT (n = 23), 14 weeks CBT (n = 25) Follow-up to 5 months, 14 weeks	Mean age 35.6 (SD 9.9) Not selected based on previous treatment or response USA and Canada	ADHD symptoms Responders by CGI-I Emotional dysregulation	General ADHD population
Young 2015 ^{67,68}	Mixed medication + CBT (n = 25) Mixed medication (n = 32) Follow-up and intervention duration 3 months	Mean age 35.2 (SD 11.7) Previously on medication for ADHD, response not specified Iceland	Quality of life ADHD symptoms Emotional dysregulation Behaviour/function	General ADHD population

