

Zorgstandaard ADHD

EBRO Module

Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD

Deze EBRO-module is opgesteld ter onderbouwing van de Zorgstandaard ADHD en vormt een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (2005). 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	Uitgangsvraag.....	3
2	Inleiding.....	4
3	Zoeken en selecteren	5
	3.1 Samenvatting literatuur	6
	3.2 Conclusies.....	7
	3.2.1 Effectiviteit en veiligheid van stimulantia	7
	3.2.2 Kortwerkend methylfenidaat versus langwerkend methylfenidaat	8
	3.2.3 Effectiviteit en veiligheid van atomoxetine en guanfacine	9
	3.2.4 Effectiviteit en veiligheid van clonidine, bupropion, modafinil, risperidone....	10
	3.2.5 Sequencing	11
4	Overwegingen.....	12
5	Aanbevelingen	15
6	Geldigheid en Onderhoud.....	16
	Literatuur.....	17
	Bijlagen bij module medicamenteuze behandeling	18

1 Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze behandeling is geïndiceerd bij kinderen en jongeren met ADHD?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van stimulantia (methylfenidaat en dexamfetamine) in de medicamenteuze behandeling van kinderen en jongeren met ADHD?
2. Heeft behandeling met langwerkend methylfenidaat de voorkeur boven behandeling met kortwerkend methylfenidaat?
3. Wat is de plaats van atomoxetine en guanfacine in de medicamenteuze behandeling van kinderen en jongeren met ADHD?
4. Wat is de plaats van andere middelen zoals clonidine, modafinil, of antidepressiva (TCAs, SSRIs, SNRIs, bupropion) en atypische antipsychotica zoals risperidon, bij kinderen en jongeren met ADHD?

2 Inleiding

Medicatie wordt, in samenspraak met ouders en kind/jongere, vaak ingezet in de behandeling van ADHD. Er is veel onderzoek verricht naar de effectiviteit en veiligheid van verschillende farmaca, wat ook tot registratie heeft geleid van verschillende middelen: de stimulantia methylfenidaat (zowel kort- als langwerkend) en dexamfetamine alsmede atomoxetine en guanfacine. Daarnaast worden ook diverse andere middelen bij ADHD gebruikt zoals kort en langwerkende dexmethylfenidaat, langwerkende dexamfetamine, clonidine, modafinil, diverse antidepressiva (TCAs, SSRIs, SNRIs, bupropion) en atypische antipsychotica zoals risperidon. Gezien deze verscheidenheid maar ook het kostenaspect is het van belang na te gaan welke farmaca gebruikt kunnen worden in de behandeling van ADHD en welke hiervan als eerste stap(pen) of juist pas als vervolgstappen ingezet zouden moeten worden. Hierbij gaat het niet alleen om symptoomreductie bij het kind/de jongere maar ook over de kwaliteit van leven bij het gebruik van farmaca.

3 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden zijn de volgende vragen voor literatuuronderzoek geformuleerd:

1. Wat zijn de effecten van behandeling met stimulantia (methylfenidaat en dexamfetamine) in vergelijking met placebo bij kinderen en jongeren met ADHD?

P: kinderen en/of jongeren met ADHD

I: stimulantia

C: placebo

O: ADHD klachten, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gedragsproblemen

2. Wat zijn de effecten van behandeling met langwerkend methylfenidaat in vergelijking met kortwerkend methylfenidaat bij kinderen en jongeren met ADHD?

P: kinderen en/of jongeren met ADHD

I: langwerkend methylfenidaat

C: kortwerkend methylfenidaat

O: ADHD klachten, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gedragsproblemen

3. Wat zijn de effecten van behandeling met atomoxetine of guanfacine in vergelijking met placebo of methylfenidaat bij kinderen en jongeren met ADHD?

P: kinderen en/of jongeren met ADHD

I: atomoxetine of guanfacine

C: placebo of methylfenidaat

O: ADHD klachten, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gedragsproblemen

4. Wat zijn de effecten van behandeling met clonidine, modafinil, of antidepressiva (TCAs, SSRIs, SNRIs, bupropion) en atypische antipsychotica, zoals risperidon in vergelijking met placebo of methylfenidaat bij kinderen en jongeren met ADHD?

P: kinderen en/of jongeren met ADHD

I: clonidine, modafinil, of antidepressiva (TCAs, SSRIs, SNRIs, bupropion) en atypische antipsychotica, zoals risperidon

C: placebo of methylfenidaat

O: ADHD klachten, bijwerkingen, kwaliteit van leven, gedragsproblemen

NICE richtlijn ADHD

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen voor deze richtlijnmodule is gebruik gemaakt van de systematische reviews die zijn uitgevoerd voor de update van de NICE richtlijn ADHD (NICE 2017). Voor deze richtlijnmodule over farmacologische behandeling zijn de systematische NICE reviews gebruikt betreffende de volgende onderzoeksvragen:

- Welke medicamenteuze behandeling is het meest klinisch effectief en doelmatig voor mensen met ADHD?
- Welke medicatie is het meest klinisch effectief en doelmatig voor kinderen, jongvolwassenen en volwassenen met ADHD die intolerant of onvoldoende responsief waren voor het middel van eerste keus?

Relevante uitkomstmaten

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

De werkgroep van deze richtlijnmodule hanteerde dezelfde uitkomstmaten met uitsluiting van misbruik van middelen en automutilatie en hanteerde de definities zoals gebruikt in de systematische review van NICE. De uitkomstmaat **gedragsproblemen** werd door de werkgroep ook als kritiek beschouwd.

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de NICE reviews is literatuur gezocht betreffende een groot aantal medicijnen, waaronder methylfenidaat, langwerkend methylfenidaat, dexamfetamine, lisdexamfetamine, atomoxetine, guanfacine, clonidine, TCA's, SSRIs, SNRIs, bupropion en modafinil. In het literatuuronderzoek is gezocht naar studies waarin placebo of een ander medicijn als vergelijkingsalternatief werd gehanteerd. Voor deze systematische review werd in de databases Medline (via OVID), Embase (via OVID), de Cochrane Library (via Wiley) en PsycINFO (ProQuest) op 28 april 2017 gezocht naar RCT's en systematische reviews van RCT's. Details van het literatuuronderzoek staan beschreven in hun rapport van de systematische review (NICE 2017).

Het literatuuronderzoek leverde 4940 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: geblindeerde RCT's, behandeling met medicatie gedurende minimaal twee weken, ADHD diagnose gebaseerd op de DSM-III of ICD-10 of een latere versie. Crossover trials met te korte washout 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 615 artikelen voorgeselecteerd.

In het literatuuronderzoek voor de NICE reviews werden enkele Cochrane reviews naar de effectiviteit van medicatie bij mensen met ADHD gevonden. Omdat deze Cochrane reviews ook studies geïnccludeerd hadden die niet relevant waren voor de systematische review van NICE, is besloten geen systematische reviews te includeren, maar alleen de individuele studies die voldoen aan het vooraf gestelde criteria in het reviewprotocol.

Na het lezen van de volledige tekst werden 99 artikelen (82 studies) definitief geselecteerd voor de vraag over de klinische effectiviteit, waarvan 4 RCT's betrekking hadden op kinderen tot 5 jaar en 70 RCT's betrekking op kinderen in de leeftijd 5-18 jaar. 56 van de 70 studies hadden betrekking op relevante medicatie (methylfenidaat, langwerkend methylfenidaat, dexamfetamine, atomoxetine, clonidine, TCA's, SSRIs, SNRIs, bupropion en modafinil). Negen artikelen met de resultaten van zes RCT's werden definitief geselecteerd voor de vraag over sequencing. Twee van de studies hadden betrekking op medicatie relevant voor de Nederlandse situatie.

De studiekarakteristieken en resultaten zijn uitgebreid beschreven in de evidence tabellen bij de NICE richtlijn (NICE 2017) De beoordeling van de studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de GRADE tabellen.

3.1 Samenvatting literatuur

Kinderen < 5 jaar

In twee studies is de effectiviteit van methylfenidaat vergeleken met een placebo.

Kinderen en jongeren 5-18 jaar

67 RCT's hebben betrekking op de effectiviteit van langwerkend of kortwerkend methylfenidaat, lisdexamfetamine, atomoxetine, guanfacine, clonidine, bupropion, risperidone of modafinil bij kinderen en jongeren met ADHD vanaf 5 jaar.

Twaalf studies vergeleken methylfenidaat met een placebo. Acht RCT's vergeleken kortwerkend methylfenidaat met placebo. Vier RCT's vergeleken langwerkend methylfenidaat met placebo. In één studie werd langwerkend methylfenidaat vergeleken met kortwerkend methylfenidaat.

Eén RCT vergeleek lisdexamfetamine met een placebo en één RCT vergeleek methylfenidaat met lisdexamfetamine.

In 53 studies werd de effectiviteit van één van de overige middelen onderzocht:

- 26 RCT's vergeleken atomoxetine met placebo;
- twee RCT's vergeleken atomoxetine met methylfenidaat;
- één RCT vergeleek guanfacine met placebo;
- acht RCT's vergeleken langwerkend guanfacine met placebo;
- vier RCT's vergeleken clonidine met placebo;
- één RCT vergeleek clonidine met methylfenidaat;
- twee RCT's vergeleken bupropion met placebo;
- twee RCT's vergeleken bupropion met methylfenidaat;
- drie RCT's vergeleken modafinil met placebo;
- één RCT vergeleek modafinil met methylfenidaat;
- drie RCT's vergeleken risperidone met placebo.

Twee gerandomiseerde trials werden geïnccludeerd in de review over de medicatie voor mensen met ADHD die intolerant waren voor de medicatie van eerste keus of bij wie de medicatie onvoldoende effectief was. Eén studie vergeleek toevoeging van clonidine met toevoeging van placebo bij kinderen (6-17 jaar) met ADHD en onvoldoende respons op behandeling met stimulantia; tijdens het onderzoek werd de behandeling met stimulantia voortgezet. In de andere studie werd toevoeging van methylfenidaat vergeleken met toevoeging van placebo bij kinderen met ADHD die niet reageerden op atomoxetine; tijdens het onderzoek werd behandeling met atomoxetine voortgezet.

De resultaten van het literatuuronderzoek zijn uitgebreid beschreven in de NICE review (link invoegen). In deze richtlijnmodules beperken we ons tot de conclusies. De conclusies zijn letterlijk overgenomen in het Engels.

3.2 Conclusies

3.2.1 Effectiviteit en veiligheid van stimulantia

In de hierna volgende tekst zijn de Engelstalige evidence statements van de NICE reviews letterlijk overgenomen

Kinderen jonger dan 5 jaar

Methylfenidaat versus placebo

- *No evidence was identified for **quality of life, CGI-I**, serious adverse events or discontinuation due to adverse events. No evidence was identified for any of the important outcomes except behavioural outcomes measured by the children's global assessment scale;*
- *There was a clinically important benefit of methylphenidate for **ADHD total symptoms** (parent-teacher composite; 1 study very low quality) (parent rated; 1 study low quality) and **behavioural symptoms** (1 study low quality).*

Kinderen en jongeren in de leeftijd van 5 tot 18 jaar

Kortwerkend methylfenidaat versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life**, or serious adverse events. No evidence for any of the important outcomes except behavioural outcomes measured by children's Global assessment scale;
- There was a clinically important benefit of methylphenidate for **ADHD total symptoms** (parent rated; 2 studies low quality) (teacher rated; 2 studies low quality) (teacher rated; 1 study moderate quality), ADHD inattention symptoms (parent rated; 1 study moderate quality) (teacher rated; 1 study moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (teacher rated; 3 studies low to moderate quality), CGI-I (3 studies moderate quality), **behavioural outcomes** (2 studies low quality);
- There was no clinical difference for **ADHD total symptoms** (parent rated; 3 studies moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (parent rated; 1 study low quality) (teacher rated; 1 study low quality), discontinuation due to adverse events (4 studies low quality) and serious adverse events (1 study moderate quality).

OROS methylfenidaat versus placebo

- No evidence was identified for serious adverse events. No evidence was identified for any of the important outcomes except for behavioural outcomes and academic achievement.
- There was a clinically important benefit of methylphenidate for **quality of life** (1 study low quality), **ADHD total symptoms** (parent rated; 2 studies moderate quality) (teacher rated; 1 study moderate quality) (investigator rated 1 study moderate quality), ADHD inattention symptoms (parent rated; 2 studies moderate quality) (teacher rated; 2 studies low quality) (investigator rated; 1 study very low quality), ADHD hyperactivity symptoms (parent rated; 2 studies moderate quality) (teacher rated; 2 studies moderate quality) (investigator rated; 1 study very low quality), **CGI-I** (2 studies moderate quality), behavioural outcomes (1 study low quality) and academic achievement (1 study low quality).
- There was no clinical difference in the number of children discontinuing their medication due to adverse events (3 studies low quality).

Lisdexamfetamine versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life**, inattentive or hyperactivity ADHD symptoms or serious adverse events. No evidence for any of the important outcomes except behaviour outcomes as measured by the WFIRS-P scale and academic achievement as measured by the CHIP-CE academic achievement subscale.
- There was a clinically important benefit of lisdexamfetamine for **ADHD total symptoms** (investigator rated; 1 study moderate quality), **CGI-I**, academic achievement and **behaviour outcomes** (1 study moderate quality).
- There was no clinical difference for discontinuation due to adverse events (2 studies very low quality).

3.2.2 Kortwerkend methylfenidaat versus langwerkend methylfenidaat

IR methylphenidate versus OROS methylphenidate

- No evidence was identified for **quality of life**, serious adverse events or any of the important outcomes.
- There was no clinically important difference for ADHD inattention symptoms (teacher rated; 1 study moderate quality) (parent rated; 1 study moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (teacher rated; 1 study moderate quality) (parent rated; 1 study moderate quality), **CGI-I** (1 study low quality) and discontinuation due to adverse events (1 study low quality).

3.2.3 Effectiviteit en veiligheid van atomoxetine en guanfacine

Atomoxetine versus placebo

- No evidence for any of the important outcomes except behavioural outcomes measured by various scales and academic achievement measured by the CHIP-PRF achievement subscale.
- There was a clinically important benefit of atomoxetine for **quality of life** (2 studies moderate quality) (1 study low quality), treatment response (2 studies low quality), **ADHD total symptoms** (investigator rated; 3 studies low quality) (investigator rated; 6 studies moderate quality) (teacher rated; 5 studies moderate quality) (teacher rated; 1 study low quality) (parent rated; 9 studies high quality) (parent rated; 2 studies low quality) (parent rated; 3 studies moderate quality), ADHD inattention symptoms (investigator rated; 5 studies low quality) (teacher rated; 5 studies low quality) (parent rated; 9 studies low quality) (parent rated; 2 studies low quality) (parent rated; 3 studies moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated; 5 studies moderate quality) (teacher rated; 4 studies moderate quality) (teacher rated; 1 study low quality) (parent rated; 12 studies moderate quality) (parent rated; 2 studies very low quality), **CGI-I** (5 studies moderate quality) and **behavioural outcomes** (2 studies low quality).
- There was no clinical difference for behavioural outcomes (3 studies moderate quality), academic achievement (1 study low quality), discontinuation due to adverse events (16 studies moderate quality) (2 studies low quality) and serious adverse events (3 studies low quality).

Atomoxetine versus methylphenidate

- No evidence was identified for **CGI-I** or serious adverse events. No evidence for any of the important outcomes except behavioural outcomes measured on the CPRS oppositional subscale.
- There was no clinical differences for **quality of life** (1 study moderate quality), total, inattentive and hyperactivity ADHD symptoms (parent rated; 2 studies moderate quality) or **behavioural outcomes** (1 study moderate quality). More children discontinued atomoxetine due to adverse events compared to methylphenidate (1 study moderate quality).

Guanfacine versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life**, discontinuation due to adverse events or serious adverse events. No evidence for any of the important outcomes.
- There was a clinically important benefit of guanfacine for **total ADHD symptoms** and hyperactivity ADHD symptoms (investigator rated; 1 study moderate quality) and **CGI-I** scores (1 study high quality).
- There was no clinically important difference for ADHD inattention symptoms (investigator rated; 1 study moderate quality).

Extended release Guanfacine versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life**. No evidence for any of the important outcomes except for academic achievement as measured by the WFIRS academic performance subscale.
- There was a clinically important benefit of extended release guanfacine for **ADHD total symptoms** (investigator rated; 6 studies low quality), ADHD inattention symptoms (investigator rated; 4 studies low quality), ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated; 5 studies high to moderate quality) and **CGI-I** scores (5 studies moderate quality).
- There was clinically important harm of extended release guanfacine for serious adverse events (1 study very low quality); 1 participant in the guanfacine arm had a serious adverse event, compared to zero in the placebo arm.
- There was no clinically important difference for academic outcomes (1 study high quality) and discontinuation due to adverse events (8 studies high quality).

3.2.4 Effectiviteit en veiligheid van clonidine, bupropion, modafinil, risperidone

Clonidine versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life** or **CGI-I**. No evidence for any of the important outcomes except for behavioural outcomes, as measured by CGAS.
- There was a clinically important benefit of clonidine for **ADHD total symptoms** (parent rated; 2 studies low quality) (teacher rated; 2 studies low quality) (investigator rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (investigator rated; 1 study low quality) and ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated, 1 study low quality) (parent/teacher rated; 1 study high quality) and **behaviour outcomes** (2 studies very low quality).
- There was no clinical difference for discontinuation due to adverse events (2 studies moderate quality) or serious adverse events (1 study high quality).

Clonidine versus methylphenidate

- The only evidence identified was on **ADHD total symptoms**, discontinuation due to adverse events and behavioural outcomes, as measured by CGAS.
- There was a clinically important benefit of methylphenidate for **ADHD total symptoms** (teacher rated; 1 study very low quality) (parent rated; 1 study very low quality).
- There was no clinical difference for **behavioural outcomes** (1 study low quality) or in discontinuation rates due to adverse events (1 study very low quality).

Bupropion versus placebo

- The only evidence identified was for **ADHD total symptoms** and discontinuation due to adverse events.
- There was a clinically important benefit of bupropion for **ADHD total symptoms** (parent and teacher rated, 2 studies moderate quality).
- There was clinically important harm of bupropion for discontinuation due to adverse events (2 studies low quality).

Bupropion versus methylphenidate

- The only evidence identified was for ADHD symptoms, serious adverse events and discontinuation due to adverse events.
- There was a clinically important benefit of methylphenidate for **ADHD total symptoms** (parent rated; 2 studies low quality) (teacher rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (parent rated; 1 study low quality).
- There was no clinical difference for **ADHD total symptoms** (teacher rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (parent rated; 1 study low quality) (teacher rated, 1 study low quality), ADHD hyperactivity symptoms (parent rated; 1 study very low quality) (teacher rated; 1 study low quality), discontinuation due to adverse events (1 study low quality) and serious adverse events (1 study low quality).

Modafinil versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life** or ADHD hyperactivity or inattention symptoms. No evidence for any important outcomes.
- There was a clinically important benefit of modafinil for **ADHD total symptoms** (parent rated; 1 study low quality) (teacher rated; 2 studies very low quality) and **CGI-I** (1 study low quality).
- There was no clinical difference for serious adverse events (1 study low quality).
- There was clinically important harm of modafinil for discontinuation due to adverse events (1 study very low quality).

Modafinil versus methylphenidate

- The only evidence identified was for **ADHD total symptoms**.
- There was no clinical difference for **ADHD total symptoms** (parent and teacher rated; 1 study low quality).

Risperidone versus placebo

- No evidence was identified for **quality of life**, **CGI-I**, **ADHD total symptoms** and discontinuation due to adverse events. No evidence for any of the important outcomes except for behavioural outcomes as measured by multiple scales including CGAS.
- There was a clinically important benefit of risperidone for **behaviour outcomes** (1 study moderate quality) and serious adverse events (1 study low quality).
- There was no clinical difference for ADHD inattention and hyperactivity symptoms (parent rated; 1 study moderate quality) or behavioural outcomes measured by the ABC and CPRS oppositional subscale (2 studies moderate quality).

3.2.5 Sequencing

Clinical evidence statements

- No quality of life data was found for any age group in this evidence report.
- No clinical evidence was found in the pre-school children age group for any interventions .

Methylphenidate versus placebo (augmentation of atomoxetine)

- No clinical difference for discontinuation due to adverse events and serious adverse events (1 study very low quality, children and young people).

Clonidine versus placebo (augmentation of CNS stimulants)

- No clinically difference in investigator rated **ADHD total symptoms**, inattention symptoms and hyperactivity symptoms and no clinical difference in discontinuing treatment due to adverse events (1 study very low quality, children and young people)

4 Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De in Nederland geregistreerde geneesmiddelen bij ADHD bij kinderen van 6-18 jaar zijn methylfenidaat, dexamfetamine, atomoxetine en guanfacine. De meeste gevonden studies waarin behandeling met methylfenidaat, lisdexamfetamine of atomoxetine is vergeleken met een placebo. Hierbij is de kwaliteit van het bewijs voor de meeste uitkomstmaten laag tot matig. Er is slechts één studie geïdentificeerd waarin kortwerkend methylfenidaat is vergeleken met langwerkend methylfenidaat. In deze studie werd geen verschil in effectiviteit gevonden uitgedrukt in reductie van ADHD symptomen. Zelden werd in de studies naast symptoomreductie ook gerapporteerd over het functioneren of de kwaliteit van leven. Andere geneesmiddelen, zoals clonidine en nortriptyline, zijn niet expliciet onderzocht in de review van de NICE guidelines, maar worden soms toch ingezet op basis van clinical best practice als voorgaande stappen ontoereikend waren

Maatschappelijk perspectief

In de afgelopen jaren is er een brede maatschappelijke discussie gevoerd over het gebruik van medicatie van kinderen en jongeren met ADHD. In het algemeen wordt geadviseerd om **niet** direct na het vaststellen van de diagnose ADHD te starten met medicatie. De eerste stap in de begeleiding is het aanpassen van de omgevingsfactoren. Daarnaast wordt geadviseerd om altijd te starten met psycho-educatie aan ouders en/of de kinderen met als doel het geven van voorlichting en kennisoverdracht.

Het is van belang om psycho-educatie (voortdurende voorlichting over indicatie voor medicatie danwel niet medicamenteuze behandeling, effect en bijwerkingen van medicatie, opvoedingsvragen, slaaphygiëne etc. ([Link invoegen naar Module niet medicamenteuze behandeling](#)) te herhalen bij elke stap in de medicamenteuze behandeling en tevens bij de overstap naar een volgende levensfase (bijvoorbeeld middelbare school).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De stimulantia blijken effectief te zijn vergeleken met placebo. In de klinische praktijk worden deze ook het meest gebruikt door hun snelle effect.

Dexamfetamine is betrekkelijk weinig onderzocht maar wel de 'prodrug' lisdexamfetamine. In de NICE guideline wordt dexamfetamine nauwelijks besproken, mede ook omdat dit middel daar niet geregistreerd is voor de behandeling van ADHD terwijl dit in Nederland wel zo is. Anderzijds wordt in de NICE guideline wel lisdexamfetamine geadviseerd. Dit middel is juist beschikbaar in het Verenigd Koninkrijk, maar niet in Nederland.

Naast de stimulantia (methylfenidaat en dexamfetamine) laten ook atomoxetine en guanfacine een overtuigend en belangrijk klinisch voordeel zien.

De ongewenste effecten van bovengenoemde middelen zijn enkel gemeten op de korte termijn. Er is tot op heden nog weinig onderzoek gedaan naar de veiligheid op de lange termijn. Een belangrijk aandachtspunt is de verminderde lengtegroei (gemiddeld enkele cm bij langdurig gebruik (Swanson et al., 2017)), met name bij relatief kleine kinderen en jongeren. De veiligheid op de korte termijn is bovendien enkel op te maken uit het discontinueren van de medicatie waarbij meestal niet helder is of dit was vanwege bijwerkingen, vanwege gebrek aan werking of omdat doorgebruiken door betrokkenen, ouders of behandelaar niet meer wenselijk werd geacht.

Overigens is het van groot belang om aandacht te hebben voor mogelijk misbruik door jongeren of personen uit de omgeving van kind of jongere. Verminder het risico door flankerend beleid gericht op verslaving van gezinsleden/naasten en terughoudendheid bij voorschrijven van middelen.

Middelenbeslag

Langwerkend methylfenidaat, atomoxetine, guanfacine, dex-methylfenidaat en langwerkende dexamfetamine worden op het moment van het schrijven van deze module niet voor alle kinderen met ADHD vergoed. Met het opnemen van deze in Nederland voor ADHD geregistreerde middelen én hun plaats in de behandeling als eerste stap of vervolgstap in deze richtlijnmodule (en de zorgstandaard) hoopt de commissie dat de genoemde middelen wel allemaal vergoed zullen worden in het basispakket.

Patiëntperspectief

Specifieke voorkeuren van de ouders over het wel of niet starten van medicatie worden altijd meegenomen in het beslissingsproces. Daarbij dient er ook ruimte te zijn om af te wijken van de voorkeur voor eerste stap versus vervolgstappen zoals hieronder besproken. Een middel dat bij de meeste patiënten effectief is, hoeft niet bij alle patiënten effectief te zijn waardoor een ander middel de voorkeur kan krijgen.

Uit het onderzoek komt naar voren dat er geen duidelijk verschil gevonden wordt in effectiviteit van langwerkend versus kortwerkend methylfenidaat. In de klinische praktijk komt naar voren dat de therapietrouw bij het gebruik van kortwerkend methylfenidaat bij een deel van de gebruikers een probleem kan zijn, terwijl dat bij het gebruik van langwerkend methylfenidaat (en ook andere langwerkende middelen (zoals atomoxetine, guanfacine en langwerkende dexamfetamine) beter kan zijn. Daarbij komt dat langwerkend methylfenidaat en langwerkende dexamfetamine alsmede atomoxetine en guanfacine niet voor alle kinderen met ADHD worden vergoed zodat de kosten een belemmering kunnen zijn bij het voorschrijven van deze middelen. De keuze van de ouders speelt hierin een grote rol.

Therapietrouw speelt een belangrijke rol, met name bij jongeren. Ondanks dat regelmatig gebruik de therapietrouw kan bevorderen is het van belang om in overleg met ouders en kinderen en jongeren te bekijken welke behoefte er speelt met betrekking tot tijdelijk stoppen van de medicatie (zogenaamde drug-holidays) en niet of in lagere dosering gebruiken in de weekenden.

Professioneel perspectief

In de behandeling van ADHD gaan we uit van *shared decision making*. De verschillende behandelopties worden met elkaar besproken. Psycho-educatie heeft in het presenteren van de behandelopties een belangrijke rol. Afhankelijk van de ervaren ernst van de problematiek, de wens en de (ook financiële) mogelijkheden van ouders (en kind) en de aanwezigheid van een eventuele comorbide gedragsproblematiek, kan naast de psycho-educatie gekozen worden voor medicatie, voor een non-farmacologische behandeling of voor een combinatie van beide opties (Beslisboom behandeling: [link naar website zorgstandaard invoegen](#))

In de NICE guideline wordt een onderscheid gemaakt tussen behandeladviezen voor kinderen onder de vijf jaar en kinderen vanaf 5 jaar en ouder (tot 18 jaar). In Nederland leggen we de scheidslijn bij 6 jaar omdat alle aanbevolen geneesmiddelen pas vanaf de leeftijd van 6 jaar zijn geregistreerd.

Ondanks dat regelmatig gebruik de therapietrouw kan bevorderen is het van belang om te adviseren tijdelijk te stoppen met de medicatie (zogenaamde drug-holidays) of in lagere dosering gebruiken in de weekenden.

Organisatie van zorg

Het voorschrijven van medicatie mag enkel als een ADHD diagnose is vastgesteld volgens de richtlijn (invoegen link naar: Module vragenlijsten bij diagnostiek). Alle artsen zijn bevoegd om medicatie voor te schrijven. Naast bevoegdheid vraagt het voorschrijven van medicatie voor ADHD echter ook dat men daarin bekwaam is. De betreffende expertise dient groter te zijn bij het instellen van kinderen op deze middelen dan in de vervolghandeling als de patiënt eenmaal is ingesteld en duidelijk is hoe hij reageert wat betreft effect en eventuele bijwerkingen. Het voorschrijven van vervolgrecepten gebeurt wat betreft de stimulantia dan ook vaak door de huisarts, die zo nodig de specialistische jeugd ggz

kan consulteren. De verpleegkundig specialist (VS GGZ) is ook wettelijk bevoegd tot het voorschrijven van geneesmiddelen.

Atomoxetine en vooral guanfacine zijn middelen die nog maar relatief kort in Nederland verkrijgbaar zijn, en daarmee middelen die niet alleen slechts als vervolgstap worden aanbevolen maar die alleen door de specialistische jeugd ggz worden voorgeschreven.

Risperidon en andere antipsychotica hebben geen plaats in de behandeling van ADHD. Voor hun plaats in de medicamenteuze behandeling van gedragsstoornissen bij kinderen en jongeren met ADHD verwijzen we naar de richtlijn Oppositionele stoornis en gedragsstoornis (*link invoegen*).

Niet alle onderzochte middelen zijn in Nederland ook voor ADHD geregistreerd en zeker niet voor alle leeftijdscategorieën; indien ze dan toch gebruikt worden is sprake van 'off-label gebruik' met alle regelgeving daaraan verbonden waaronder expliciete informatie een patiënt en ouders en noodzakelijk overleg vooraf met de apotheker (dit laatste met name als een middel voor de betreffende patiëntencategorie niet een plaats heeft in de richtlijn). Dit betreft alle aanbevelingen bij kinderen jonger dan 6 jaar en risperidon bij kinderen en jongeren van 6-18 jaar.

5 Aanbevelingen

Overweeg medicamenteuze behandeling bij kinderen van 6 jaar en ouder of jongeren met matige of ernstige ADHD die ondanks psycho-educatie en adviezen persisteert, waarbij ouders (en jongere) op basis van voldoende informatie kunnen kiezen voor deze behandelvorm (shared decision making).

Indien bij kinderen of jongeren met ADHD een medicamenteuze behandeling is geïndiceerd, kies dan als eerste stap methylfenidaat.

Overweeg bij een kind of jongere met ADHD als er problemen zijn met therapietrouw bij het gebruik van kortwerkend methylfenidaat, over te stappen naar langwerkend methylfenidaat.

Overweeg bij een kind of jongere met ADHD bij onvoldoende effectiviteit of (ernstige) bijwerkingen van methylfenidaat als tweede stap dexamfetamine of eventueel langwerkend dexamfetamine.

Overweeg bij een kind of jongere met ADHD bij onvoldoende effectiviteit, of (ernstige) bijwerkingen van stimulantia (of indien 24 uren dekking gewenst is) als vervolgstappen atomoxetine of guanfacine. Kies bij onvoldoende ervaring met atomoxetine of guanfacine voor consultatie van of verwijzing naar de specialistische jeugd GGZ.

Overweeg bij een kind of jongere met ADHD andere middelen zoals clonidine of nortriptyline alleen na verwijzing naar de specialistische jeugd GGZ.

Gebruik geen risperidon of een ander antipsychoticum voor de behandeling van ADHD. Voor hun plaats in de medicamenteuze behandeling van gedragsstoornissen bij ADHD wordt verwezen naar de Richtlijn oppositieel-opstandige stoornis (ODD) en gedragsstoornis (CD) bij kinderen en jongeren (NVvP, 2013).

Wees alert op risicofactoren voor mogelijk misbruik van de medicatie door jongeren of personen uit de omgeving van kind of jongere en verminder het risico door flankerend beleid gericht op verslaving van gezinsleden/naasten en terughoudendheid bij voorschrijven van middelen.

6 Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Medicamenteuze behandeling	NVvP, NVK	2018	2023	eens per 5 jaar	NVvP	-

Literatuur

NICE. Attention deficit hyperactivity disorder (update). [2017] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline CG72. Intervention evidence review. Draft for Consultation. September 2017. Via

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/c-pharmacological-efficacy-and-sequencing-pdf-4783686303>

Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, et al. MTA Cooperative Group. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Jun;58(6):663-678. doi: 10.1111/jcpp.12684.

Bijlagen bij module medicamenteuze behandeling

Kennislacunes

Het is onvoldoende onderzocht of dexamfetamine bij kinderen en jongeren met ADHD leidt tot reductie van ADHD symptomen en verbeteren van het functioneren of de kwaliteit van leven. Er is tot op heden onvoldoende onderzoek gedaan naar de veiligheid op de lange termijn van het gebruik van stimulantia bij kinderen en jongeren met ADHD.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
3 ^e	1-3 jaar	-	-	Langwerkend methylfenidaat wordt niet voor alle kinderen met ADHD vergoed.	vergoeding	zorginstituut	-
5 ^e	1-3 jaar	-	-	atomoxetine, guanfacine, dex-methylfenidaat en langwerkend dexamfetamine worden niet voor alle kinderen met ADHD vergoed.	vergoeding	zorginstituut	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.