

# ADHD

## Update Psychofarmacologie

### NVK congres 2019

D.M. Leiblum, Kinder- en jeugdpsychiater

Programmaleider Disruptieve Stoornissen Altrecht, Utrecht

Expertgroep ADHD 2019 , Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie

## Disclosures spreker

(Potentiële) belangenverstrengeling	geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Nascholing ADHD i.s.m. Prof J Buitelaar en Takeda
Honorarium voor presentaties	- Takeda
Sponsoring of onderzoeksgeld	-
Adviesraad	-

# Inhoud

## Inleiding

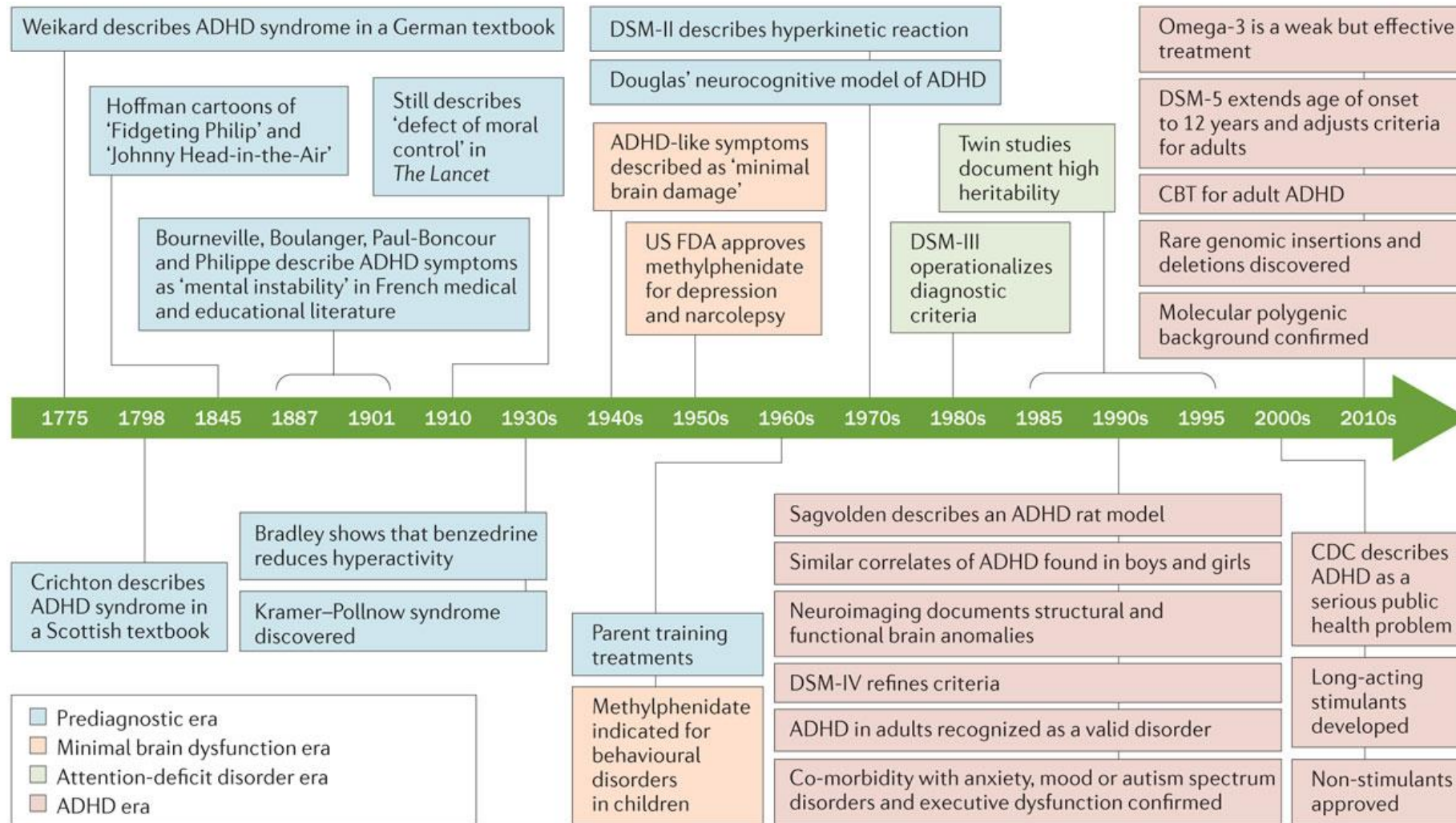
## Richtlijnen

- CADDRA 2018
- Nice 2018
- Zorgstandaard ADHD Nederland 2019

## Psychofarmaca voor ADHD anno 2019

## Toekomst

# Geschiedenis van ADHD van ADHD



# ADHD volgens DSM 5

De kernsymptomen van ADHD (aandachtsproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit) interfereren met het functioneren/ontwikkeling of verminderen de kwaliteit daarvan. Zijn minstens 6 maanden aanwezig niet passend bij het ontwikkelingsniveau en hebben een negatieve invloed op

- School
- Sociaal
- Werk

In de DSM-5 worden onderscheiden:

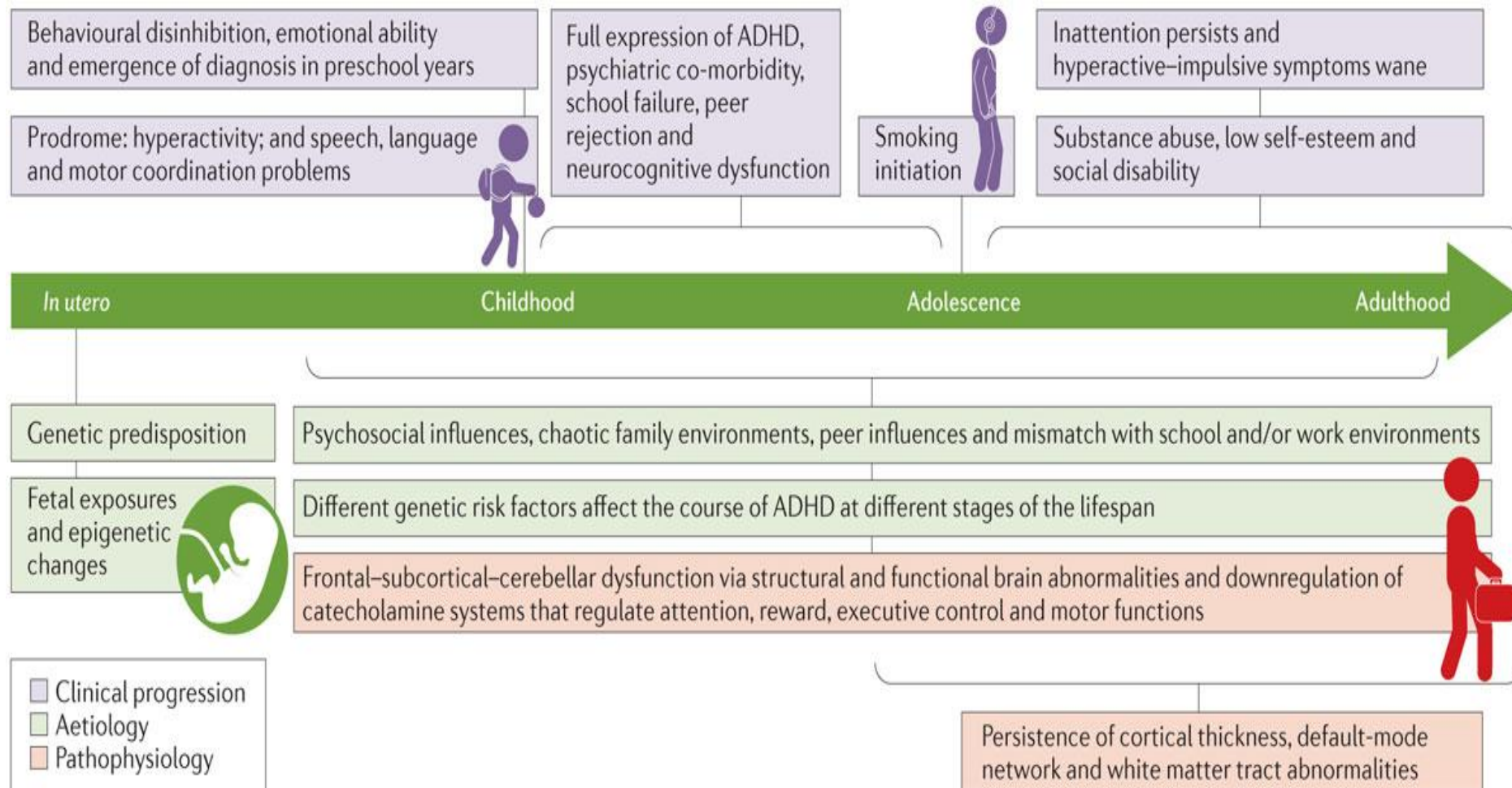
- Het overwegend onoplettende (ADD) beeld
- Het overwegend hyperactieve-impulsieve beeld
- Het gecombineerde beeld (ADHD/ADD)

## Verschillen DSM-IV versus DSM-5 :

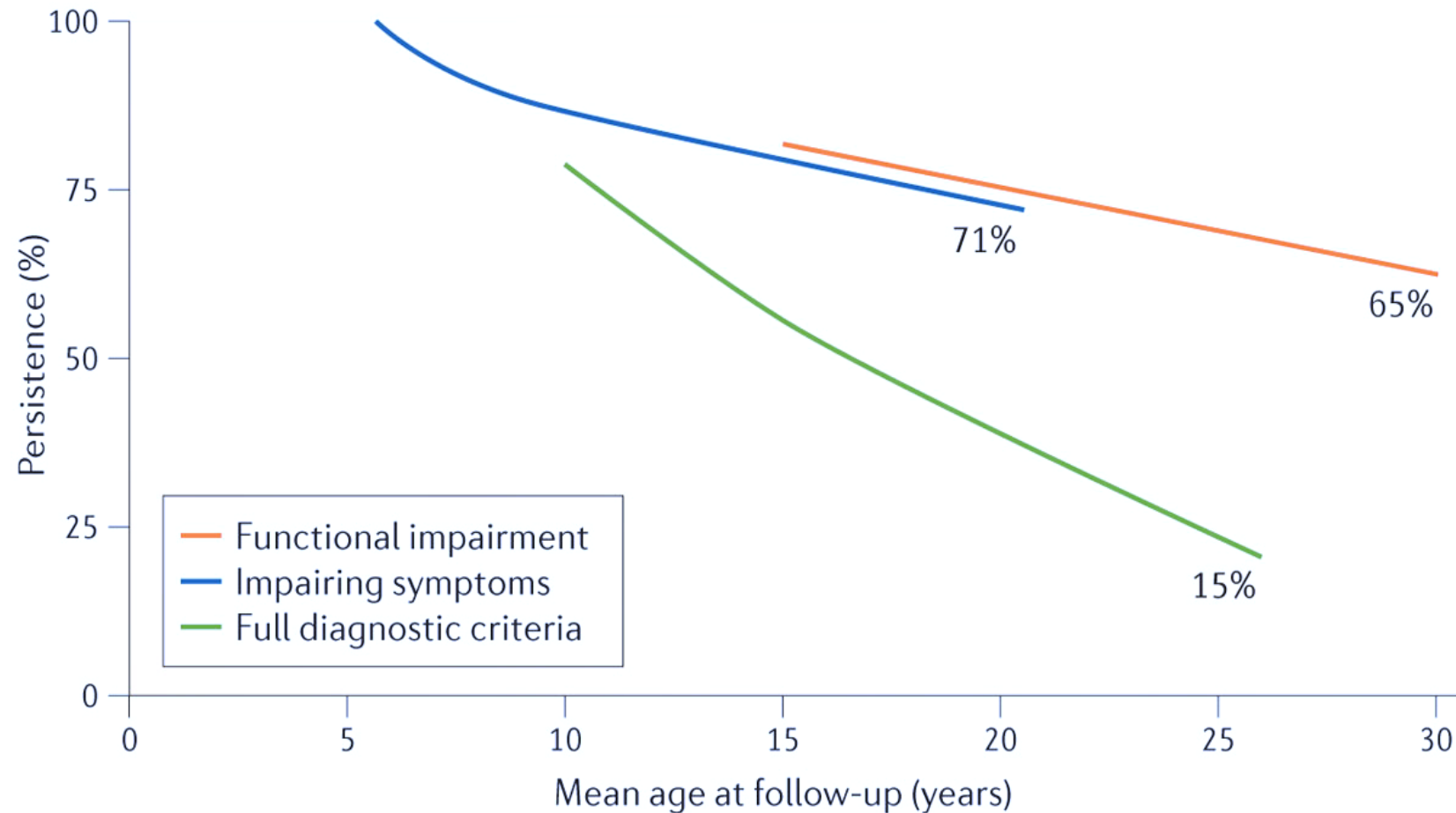
1. **Leeftijdscriterium** : De aanvangsleeftijd van 7 jaar is verhoogd naar 12 jaar. Oudere adolescenten, volwassenen (17 jaar en ouder) moeten aan 5 symptomen voldoen
2. **Contextcriterium**: Symptomen moeten in minimaal twee milieus aanwezig zijn.
3. **Beperkingscriterium** (impairment): duidelijke aanwijzingen dat symptomen sociale en schoolfunctioneren belemmeren of kwaliteit ervan verminderen
4. **Specifiers**: In de DSM-5 is de ernst van de symptomen gespecificeerd (licht-matig-ernstig).



# Levensloop patiënten met ADHD



# Beloop en persistentie van ADHD in de adolescentie en volwassenheid



# Erfelijkheid

Peuter, Kleuter 0,5 – 6,5 %

Kinderen : 5,3 - 7,2 %

Volwassenen: 2,5 – 5 %

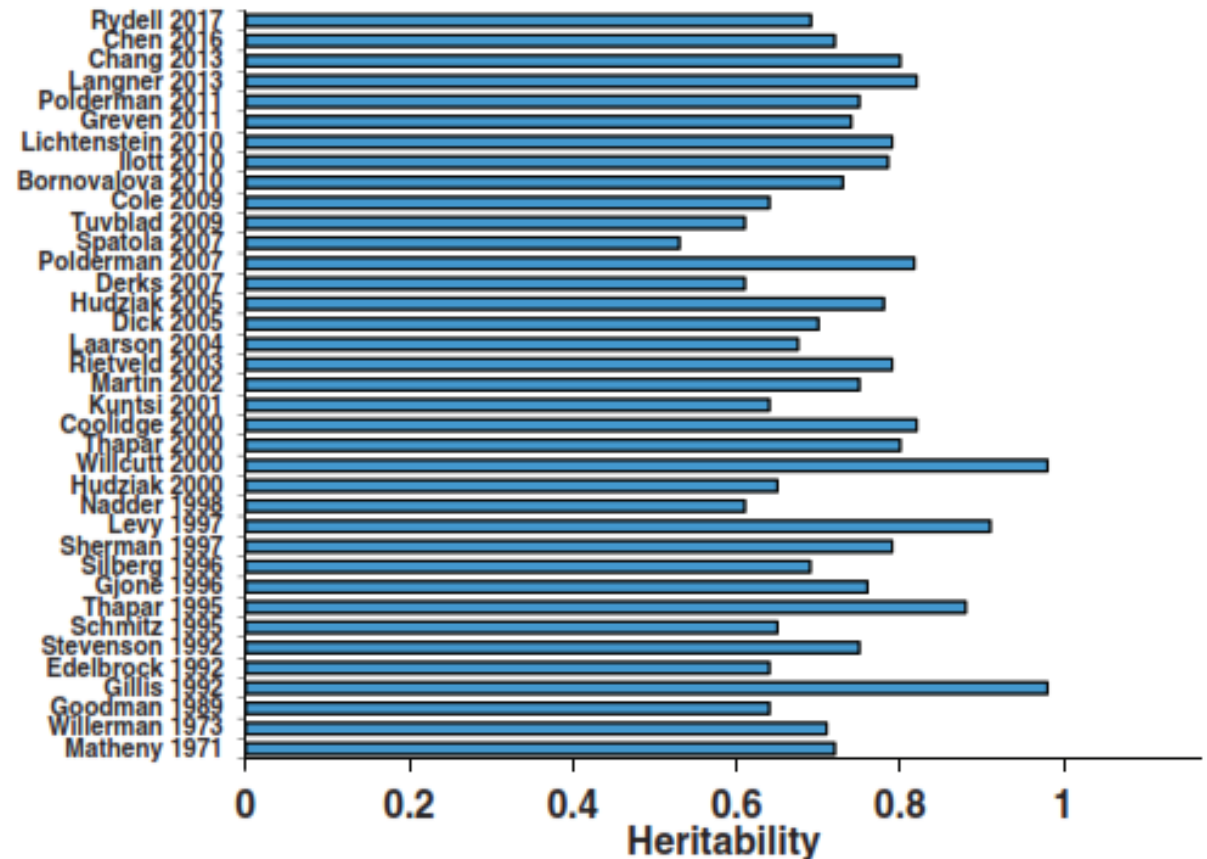
Ouderen 3 %

Als ouder ADHD: kind 50 % kans

Broer/Zus: 30 %.

Kind ADHD: Vdr/Mdr: 15 -30 %

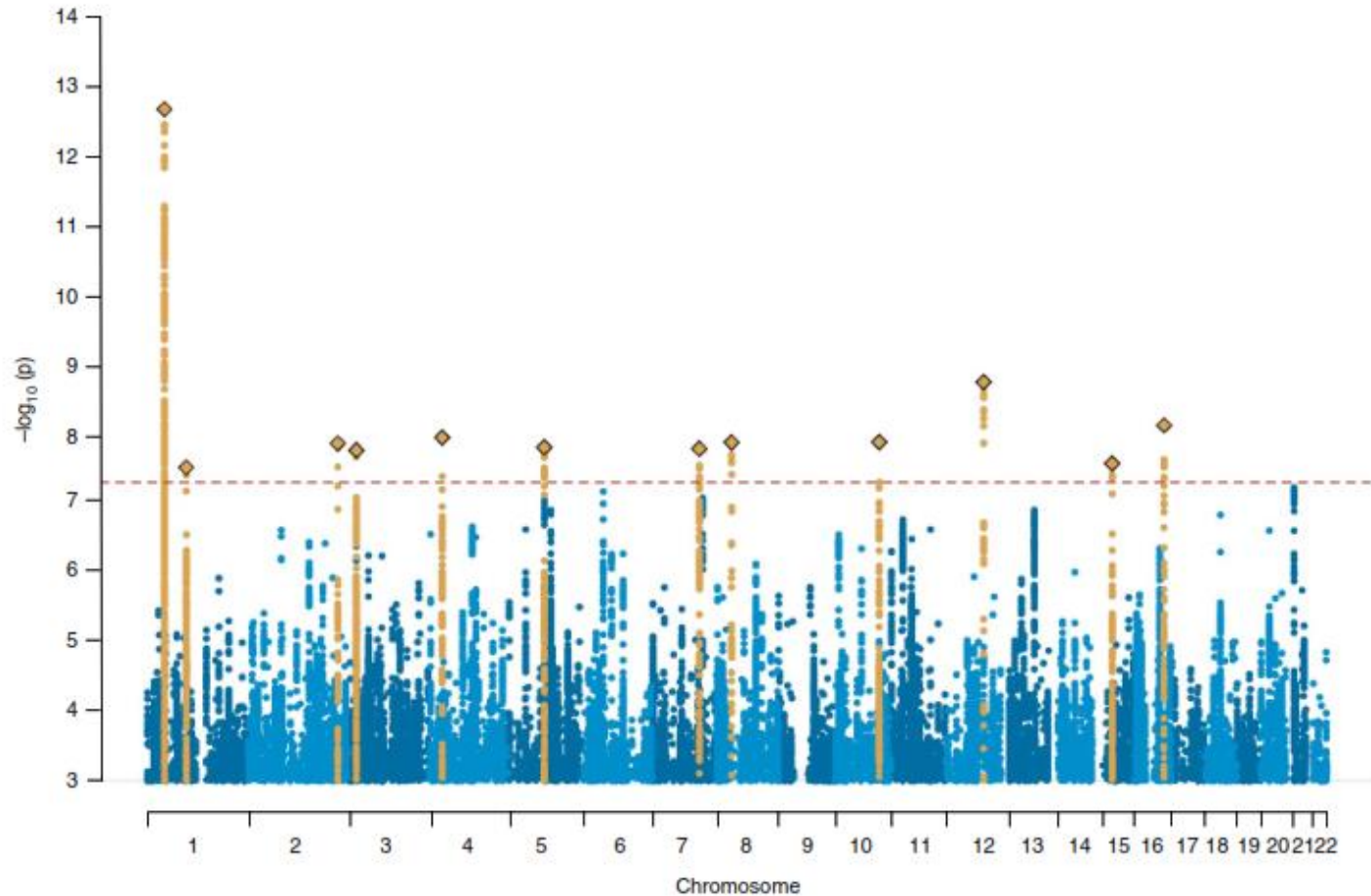
Heritability coefficients, mean = 0,76



**Fig. 1** Heritability of ADHD from twin studies of ADHD diagnoses or symptom counts [153–173]



# Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder



Locus	Chr	BP	Index variant	Genes
1	1	44184192	rs11420276	<i>ST3GAL3, KDM4A, KDM4A-AS1, PTPRF, SLC6A9, ARTN, DPH2, ATP6V0B, B4GALT2, CCDC24, IPO13</i>
2	1	96602440	rs1222063	Intergenic
3	2	215181889	rs9677504	<i>SPAG16</i>
4	3	20669071	rs4858241	Intergenic
5	4	31151456	rs28411770	<i>PCDH7, LINC02497</i>
6	5	87854395	rs4916723	<i>LINC00461, MIR9-2, LINC02060, TMEM161B-AS1</i>
7	7	114086133	rs5886709	<i>FOXP2, MIR3666</i>
8	8	34352610	rs74760947	<i>LINC01288</i>
9	10	106747354	rs11591402	<i>SORCS3</i>
10	12	89760744	rs1427829	<i>DUSP6, POC1B</i>
11	15	47754018	rs281324	<i>SEMA6D</i>
12	16	72578131	rs212178	<i>LINC01572</i>

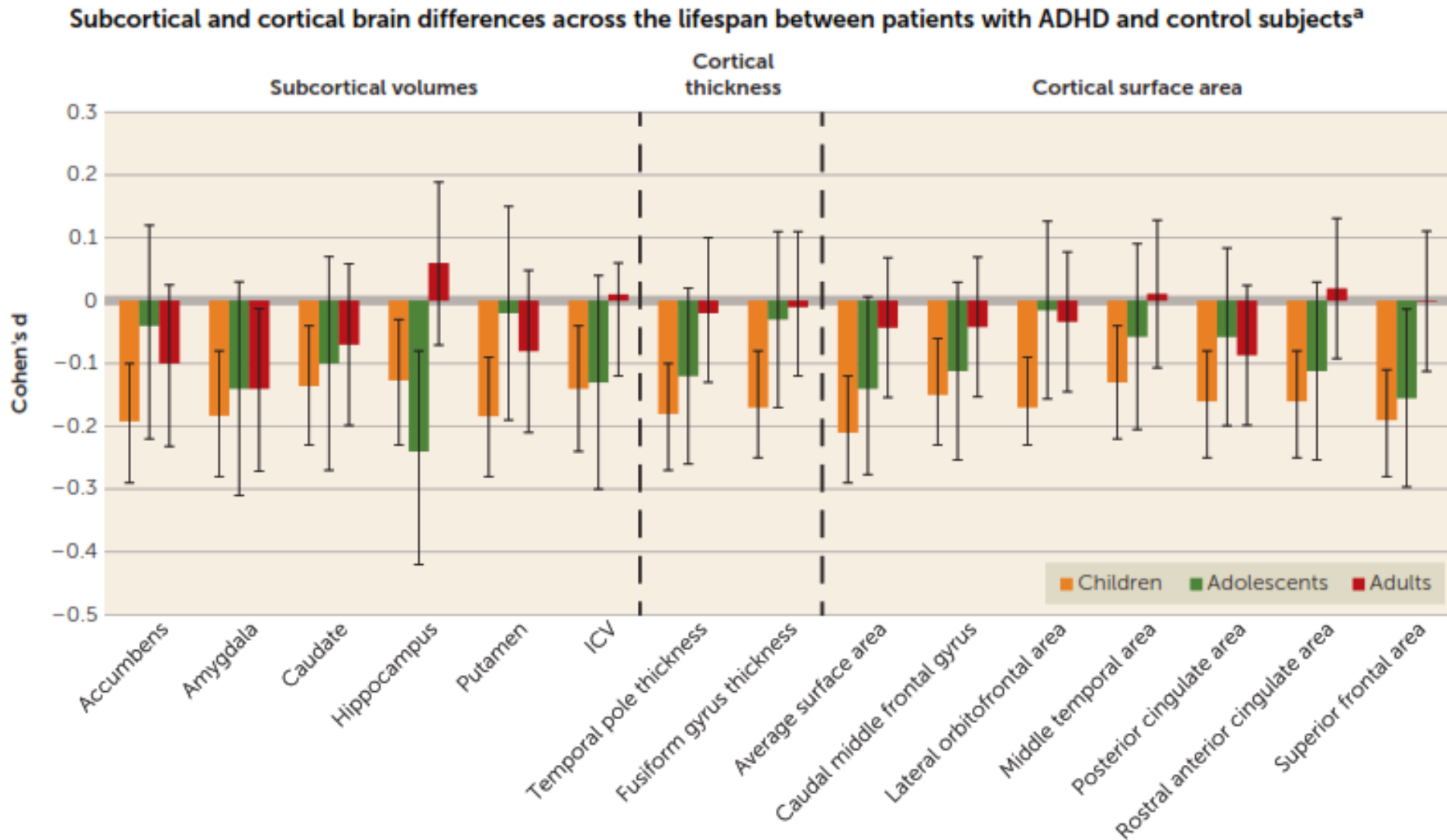
12 datasets children & adults  
 20.183 ADHD Cases  
 35.191 controls

**Fig. 1 | Manhattan plot of the results from the GWAS meta-analysis of ADHD.** The index variants in the 12 genome-wide significant loci are highlighted as an orange diamond. Index variants located with a distance <400 kb are considered as one locus. The y axis represents  $-\log_{10}(P \text{ values})$  for association of variants with ADHD, from meta-analysis using an inverse-variance weighted fixed effects model and a total sample size of 20,183 individuals with ADHD and 35,191 controls. The horizontal red line represents the threshold for genome-wide significance.

Significant hits in 12 independent loci

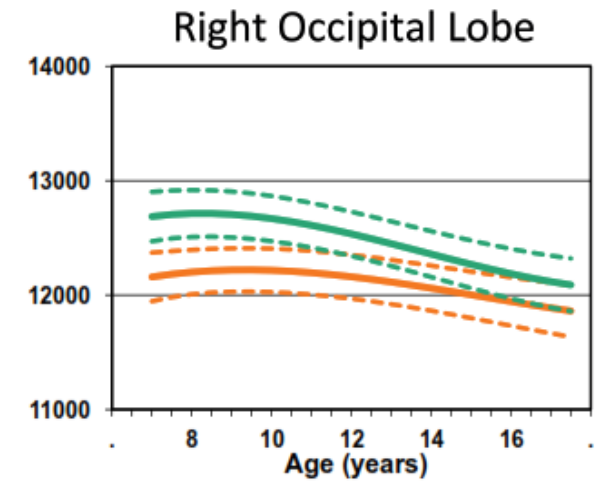
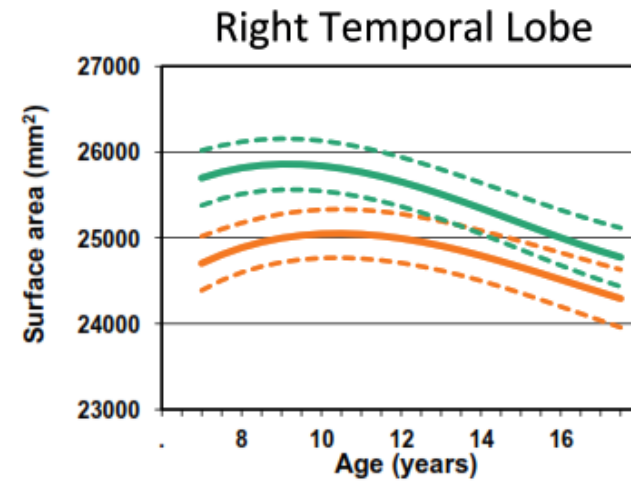
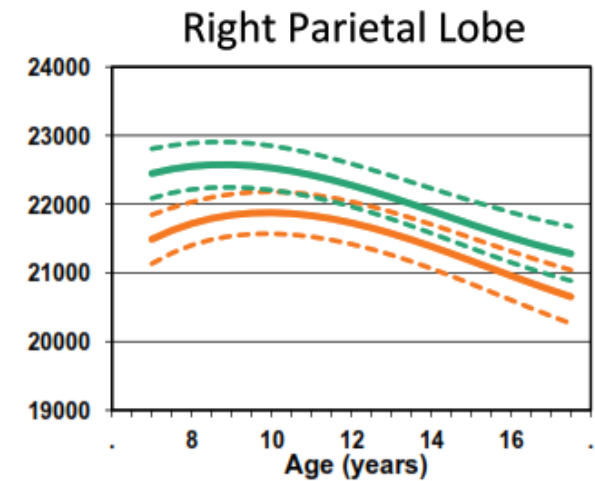
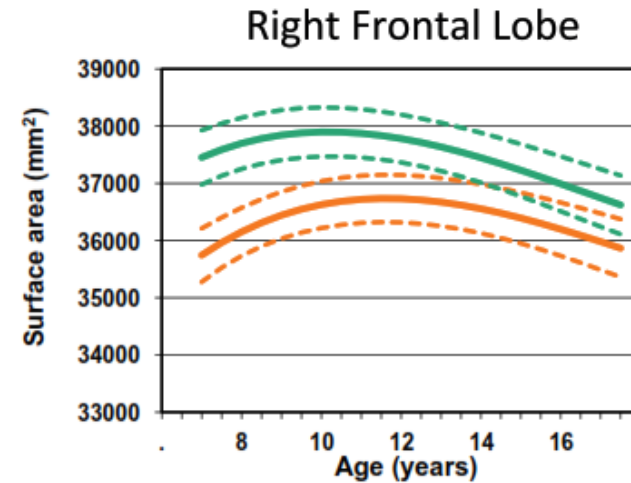
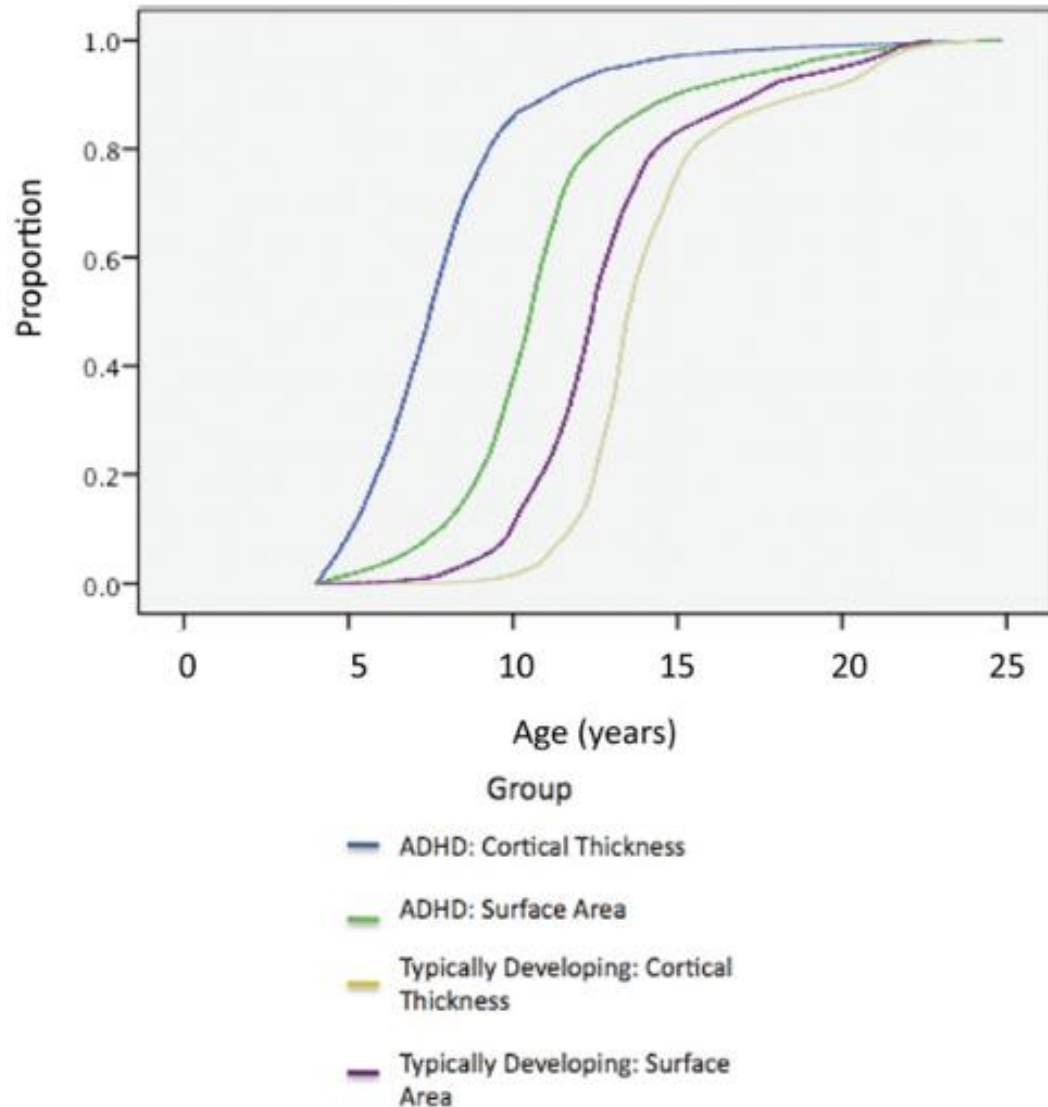
# Brain Imaging of the Cortex

Enigma ADHD Working Group, 36 Cohorts, > 4100 , alle leeftijden (4-63) , n= 2246 met ADHD, n= 1934 = zonder ADHD  
Over gehele wereld : <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-adhd-working-group/>.

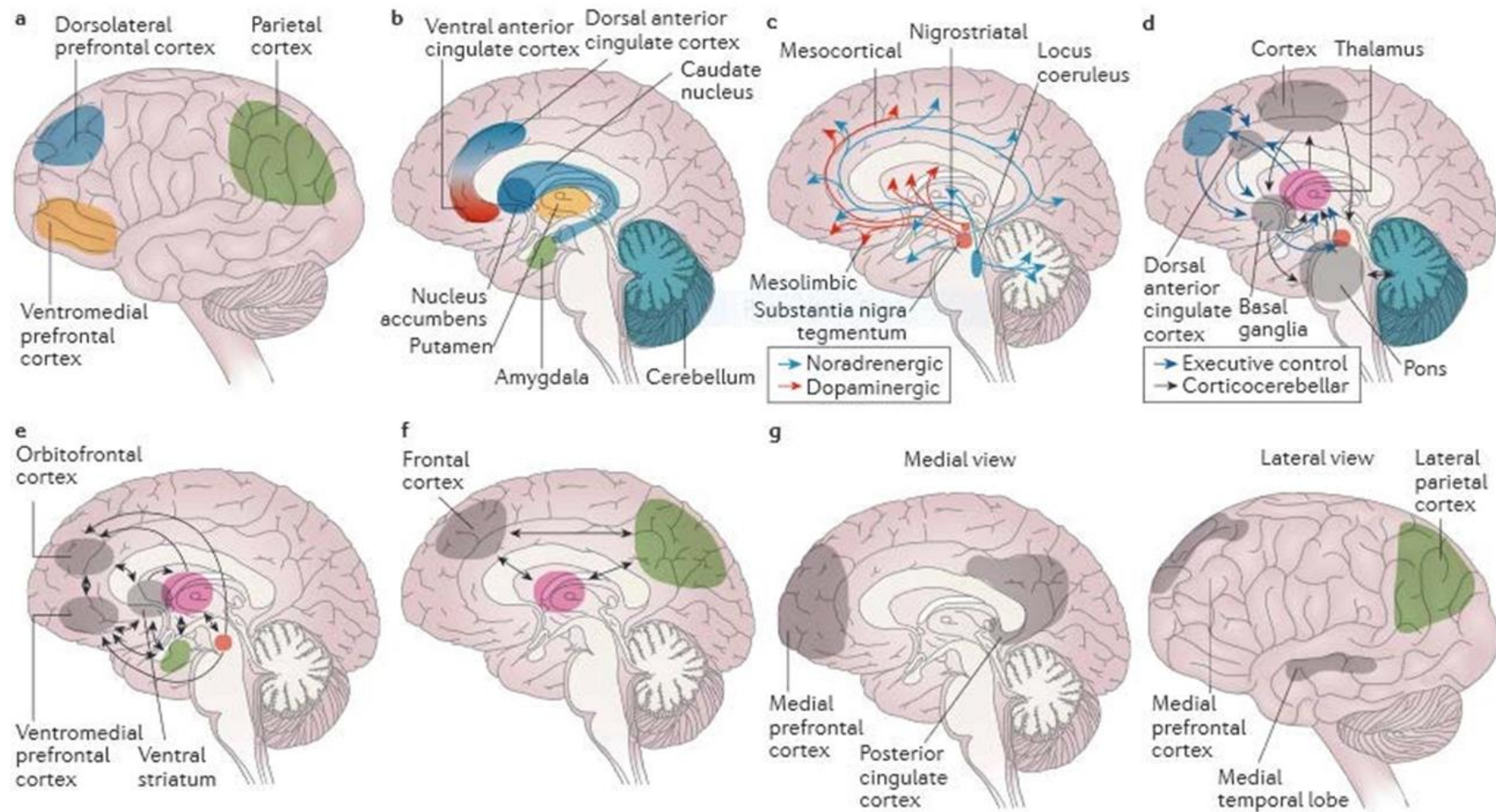


Children: 4-14 yrs  
Adolescents: 15-21 yrs  
Adults: 22-63 yrs

# Vertraagde hersenontwikkeling



# Interacties verschillende hersen netwerken



a) Cortical brain regions; b) Subcortical brain regions; c) Catecholamine (DA + NE) mechanisms; d) Executive control networks; e) Reward network; f) Alerting network; g) Default mode network

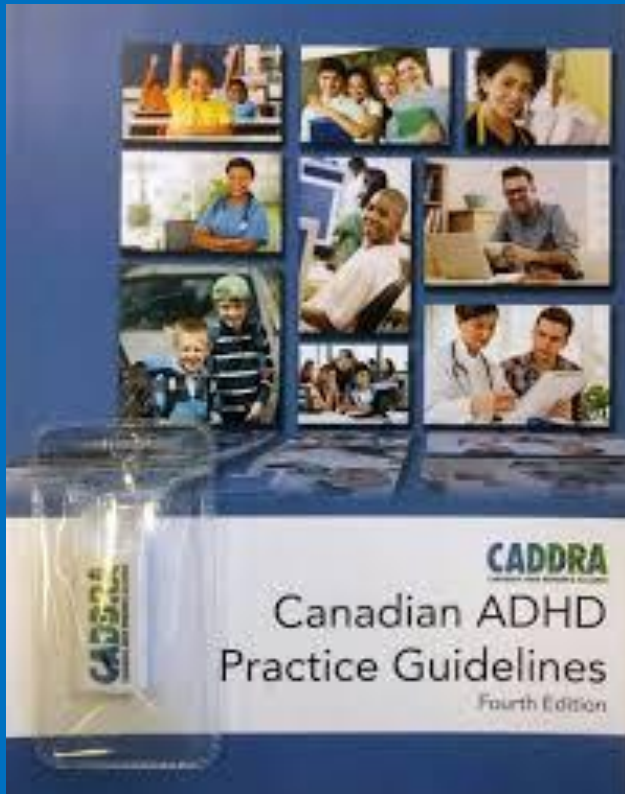
# Comorbiditeit

## Prevalentie van comorbiditeit

Prevalentie van psychiatrische comorbiditeiten: + | 1-10%   ++ | 11-30%   +++ | >31%   ? | Omstreden/onbekend

	Kind (6-12)	Tiener (13-17)	Volwassene (18+)
Angst	++	++	+++
Depressie	+	++	+++
Leerstoornissen	+++	+++	+++
Oppositieel-opstandige gedragsstoornis	+++	++	+
Antisociale gedragsstoornis	++	++	++ (Antisociale PS)
Bipolaire stoornis	+ (?)	+	++
Middelengebruik	+	++	+++
Autismespectrumstoornis	++	++	++ (?)
Ticstoornis	++	++	+
DMDD	?	?	?
Borderline-persoonlijkheidsstoornis		?	+++
OCS	+	+	++

# De richtlijnen anno 2019



CADDRA 2018

Nice 2018

Zorgstandaard ADHD 2019



De nieuwe  
**ZORG** **ADHD**  
**STANDAARD**

- A combination of medication and psychosocial interventions is recommended
- Recommended pharmacological treatments are unchanged from the 2011 Clinical Practice Guideline:
  - 1st line: long-acting psychostimulants (MPH and DEX)
  - 2nd line/adjunctive: non-stimulants (ATX) and short/intermediate acting psychostimulants (MPH and DEX)
    - The non-stimulant GXR is available for children and adolescents only (6-17 years old)
  - 3rd line: exceeding recommended maximum doses or treatment with off-label drugs

In the 2018 guidelines, generic long-acting psychostimulants are considered 2nd line agents because of the unpredictability of response

## Farmacologische behandeling

- Aanbevolen voor alle leeftijden\*, gedurende het hele leven, zonder maximumleeftijd
  - Behandeling op een leeftijd jonger dan 6 jaar (indien nodig) binnen de gespecialiseerde zorg

## Niet-farmacologische behandeling

- Kan bestaan uit educatieve en psychosociale interventies
  - Mediatetherapie voor ouders
  - Training sociale vaardigheden
  - Cognitieve-gedragstherapie
  - Mindfulnessstraining

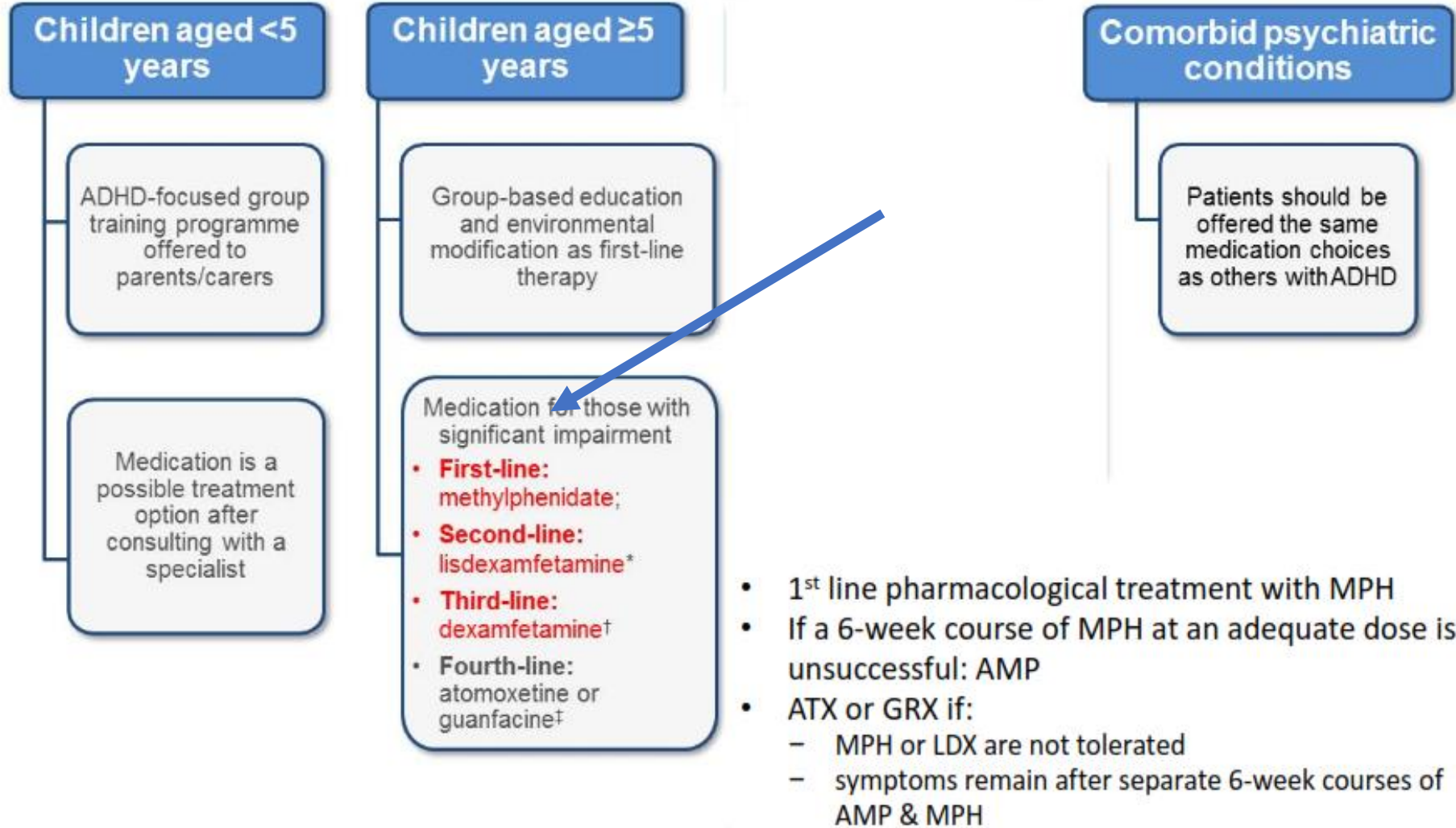
# Onvoldoende respons op farmacotherapie

Voordat medicatie wordt aangepast, adviseert CADDRA het volgende te controleren:<sup>1</sup>

<b><u>D</u>osering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is medicatie uitgeprobeerd in een voldoende hoge dosering?</li> <li>• Werkt het middel lang genoeg?</li> <li>• Bijwerkingen: is de dosering te hoog of te laag?</li> </ul>
<b><u>A</u>lle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zijn alle medicaties vanuit eerdere behandelstappen (indien klinisch geïndiceerd en zinvol) uitgeprobeerd? Zo niet, onderzoek waarom.</li> </ul>
<b><u>T</u>ijd</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is er voldoende tijd verstreken om de respons van de patiënt te bekijken?</li> <li>• Hebben bijwerkingen genoeg tijd gehad om te verdwijnen?</li> </ul>
<b><u>E</u>valueren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hebben arts en patiënt gezamenlijk bepaald wat de doelstellingen van de behandeling zijn en met welke middelen de veranderingen worden gemeten?</li> <li>• Selecteer gestandaardiseerde middelen om respons te meten en bekijk de respons vanuit verschillende perspectieven (bijv. leerkracht, ouder, echtgenoot, zelfrapportage).</li> </ul>
<b><u>R</u>eview</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is er tijdens de diagnose een beoordeling gemaakt van potentiële comorbiditeiten, psychosociale complicaties en levensstijlproblemen?</li> </ul>

In de richtlijnen van 2018 is er een gestructureerd proces voor de beoordeling van geneesmiddelen toegevoegd.  
 Note: wees hiernaast ook alert op therapietrouw





# ADHD Zorgstandaard Nederland 2019


- Gericht op alle personen die (mogelijk) ADHD hebben
- Jeugdigen (kinderen en jongeren tot 18 jaar)
- Volwassenen (18 jaar en ouder)
- Als adviezen specifiek gelden voor bepaalde leeftijdsgroep wordt dit expliciet benoemd

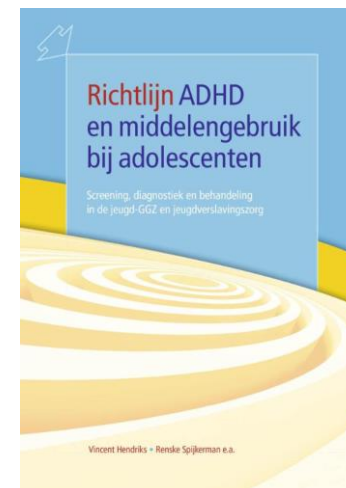


Alle drie de beelden van ADHD (het gehele spectrum)

- Het onoplettende beeld (voorheen ADD)
- Het hyperactieve beeld
- Het gecombineerde beeld



- Multidisciplinaire richtlijn (MDR) ADHD bij kinderen en jeugdigen (2005, NVvP)
- NHG-standaard ADHD (2014, NHG)
- Richtlijn ADHD in de Jeugdzorg (2016, NJI)
- Richtlijn ADHD in de Jeugdgezondheidszorg (2015, NCJ)  Nederlands Centrum Jeugdgezondheid
- Richtlijn ADHD en middelengebruik bij adolescenten (2014)
- Richtlijn ADHD bij volwassenen, fase 1: Diagnostiek en medicamenteuze behandeling (2015, NVvP)



Kind/jongere ondervindt belemmeringen op school/thuis vanwege aandachtsproblemen en/of druk gedrag en/of impulsiviteit

Het periodiek geneeskundig onderzoek geeft reden tot zorg vanwege aandachtsproblemen en/of druk gedrag en/of impulsiviteit

SCREENING door jeugdarts en/of huisarts/POH-GGZ en/of wijkteam

Vermoeden van pedagogische problematiek

Vermoeden van ADHD

Vermoeden van somatische problematiek

Licht disfunctioneren

Ernstig disfunctioneren

BEGELEIDING door wijkteam

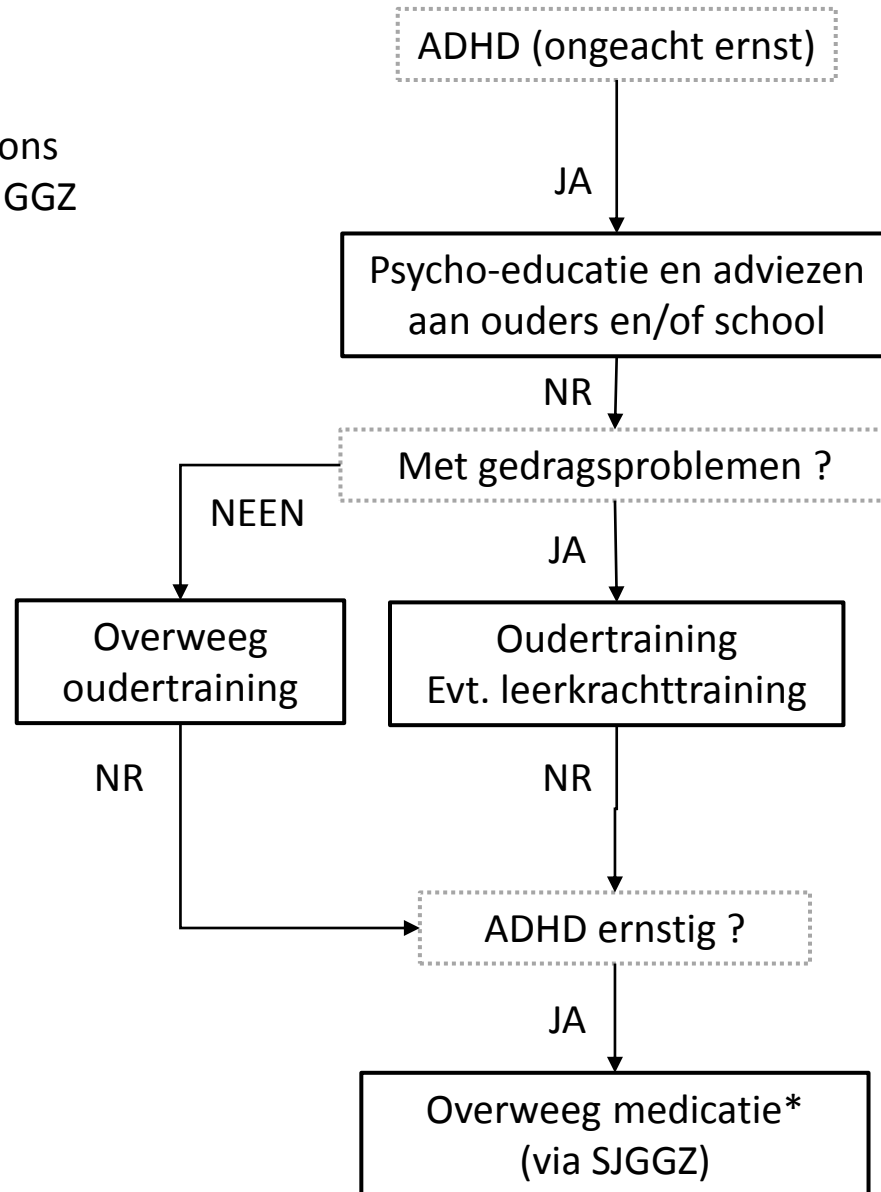
DIAGNOSTIEK/BEHANDELING huisarts/POH-GGZ of Kinderarts met ADHD expertise of GB-GGZ

DIAGNOSTIEK/BEHANDELING S-GGZ

DIAGNOSTIEK/BEHANDELING huisarts of kinderarts

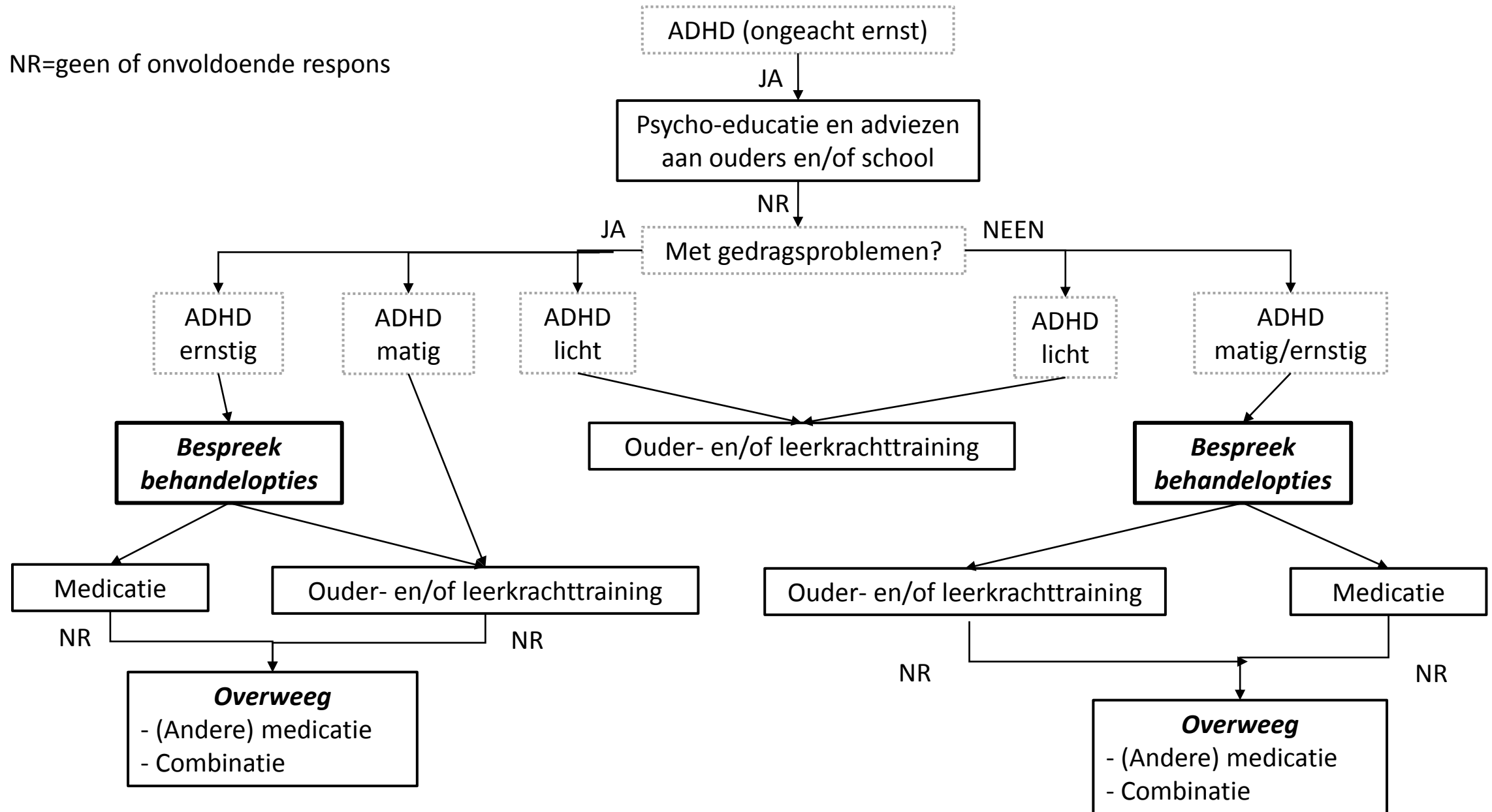
# Behandelalgoritme Kinderen < 6 jaar

NR=geen of onvoldoende respons  
SJGGZ=gespecialiseerde jeugd GGZ  
\* Off-label toepassing



# Behandelalgoritme Kinderen 6-12 jaar

NR=geen of onvoldoende respons



# Behandelalgoritme Jongeren 13-18 jaar

ADHD (ongeacht ernst)

JA

Psycho-educatie en adviezen  
aan jongere, ouders en/of school

NR

Met gedragsproblemen ?

NEEN

JA

Comorbide ODD of CD\* ?

JA

**Volg (ook)  
Richtlijn ODD/CD\***

NEEN

ADHD matig/ernstig

ADHD licht

ADHD licht

ADHD matig/ernstig

**Bespreek behandelopties**

CGT jongere met betrokkenheid  
ouders/leerkracht

**Bespreek behandelopties**

Medicatie

CGT/vaardigheidstraining jongere en/of  
training ouders/leerkracht met jongere

CGT/vaardigheidstraining jongere en/of  
training ouders/leerkracht met jongere

Medicatie

NR

NR

NR

NR

**Overweeg**

- (Andere) medicatie
- Combinatie

**Overweeg**

- (Andere) medicatie
- Combinatie

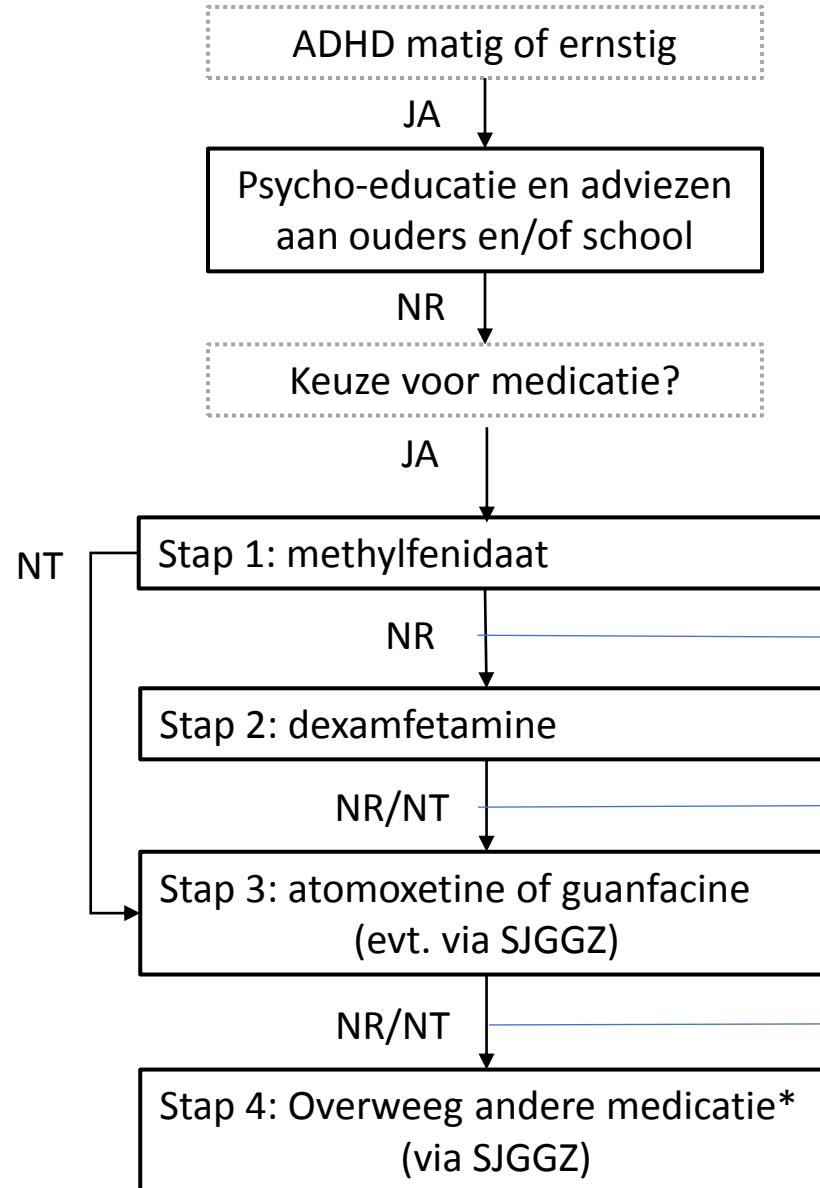
NR=geen of onvoldoende respons

CGT=cognitieve gedragstherapie

\* Oppositionele-opstandige stoornis (ODD)  
of normoverschrijdend-gedragsstoornis (CD)

## Medicatiealgoritme Kinderen en Jongeren

NR=geen of onvoldoende respons  
NT=non-tolerantie  
SJGGZ=gespecialiseerde jeugd GGZ  
\* Off-label toepassing



**niet gelijktijdig** starten met een combinatie van medicatie en een psychologische behandeling, zeker niet bij lichte of matige ADHD. Pas bij een tweede behandelvorm toe te voegen als het resultaat van de eerst gekozen behandelvorm onvoldoende is gebleken.

Overweeg  
CGT/vaardigheidstraining  
jongere en/of training  
ouders/leerkracht met  
jongere

Heroverweeg diagnose



# Vóór de start van medicatie

## I

- Een volledig afgeronde beoordeling van de geestelijke gezondheid en de sociale situatie:
  - Psychiatrisch: tics, stemming (depressie), angst, psychose, middelengebruik
  - Sociaal; school, werk, gezin
- Een volledig afgeronde anamnese en lichamelijk onderzoek, met onder meer:
  - Beoordeling van de voorgeschiedenis van inspanningssyncope, overmatige kortademigheid en andere cardiovasculaire symptomen
  - Actuele medicatie
  - Hartritme en bloeddruk (weergegeven in een percentielgrafiek), lengte en gewicht
  - Familieanamnese van hartaandoeningen en onderzoek van het hart- en vaatstelsel
  - Een ECG\* in geval van ernstige hartaandoeningen in de vroege medische voorgeschiedenis of familieanamnese, een voorgeschiedenis van plotselinge dood bij gezinsleden (<40<sup>e</sup> jaar) of afwijkende bevindingen bij hartonderzoek
  - Risicobeoordeling drugs- en geneesmiddelenmisbruik.



## Kinderarts of cardioloog consulteren voordat je start met medicatie

- Voorgeschiedenis van aangeboren hartaandoeningen of eerdere cardiale problemen
- Geschiedenis plots overlijden 1<sup>e</sup> graads familielid < 40<sup>e</sup> jaar
- Hartkloppingen
- Pijn op borst waarschijnlijk van cardiale origine
- Tekenen van hartfalen
- Bloeddruk constant > 95<sup>e</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht

- Indien er een risico bestaat op **misbruik** of oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen (bijv. in de forensische psychiatrie of gevangenissen) kan atomoxetine gebruikt worden als eerstelijns geneesmiddel bij ADHD.
- Voor jongeren met ADHD die een **geneesmiddelen- of alcoholverslaving** hebben, moeten diegenen die ADHD behandelt en de verslavingsdeskundige nauw contact met elkaar onderhouden.
- Tijdens de titratie moeten doses geleidelijk worden opgevoerd totdat de ADHD klinisch niet verder verbetert (dus symptoomvermindering, gedragsverandering, verbeteringen op school en/of in relaties) en de bijwerkingen te verdragen zijn.
- Tijdens de titratie moeten symptomen en bijwerkingen bij iedere dosiswijziging in standaardschalen worden geregistreerd.

## IV

- Medicatie voor mensen met ADHD dient deel uit te maken van een uitgebreid behandelingsprogramma.
- Na het besluit om met medicatie te starten, wordt normaal gesproken eerst methylfenidaat (kortwerkend of met verlengde afgifte) geprobeerd.
- Dexamfetamine of atomoxetine of kan worden overwogen voor mensen die niet reageren op een afdoende test met methylfenidaat of die dit middel niet verdragen (dit duurt gewoonlijk ongeveer 6 weken).

# Medische controles tijdens behandeling ADHD

- Gewicht na 3 – 6 maanden, daarna om de 6 maanden
- Lengte: elke 6 maanden
- Houd groeicurve bij
- Hartslag, bloeddruk: voor start en na 1 week. Bij iedere dosisverandering, iedere 6 maanden
- Routinematig bloedonderzoek en ECG's niet geïndiceerd

Psychofarmaca  
2019  
ADHD

# In Nederland geregistreerde medicaties voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren

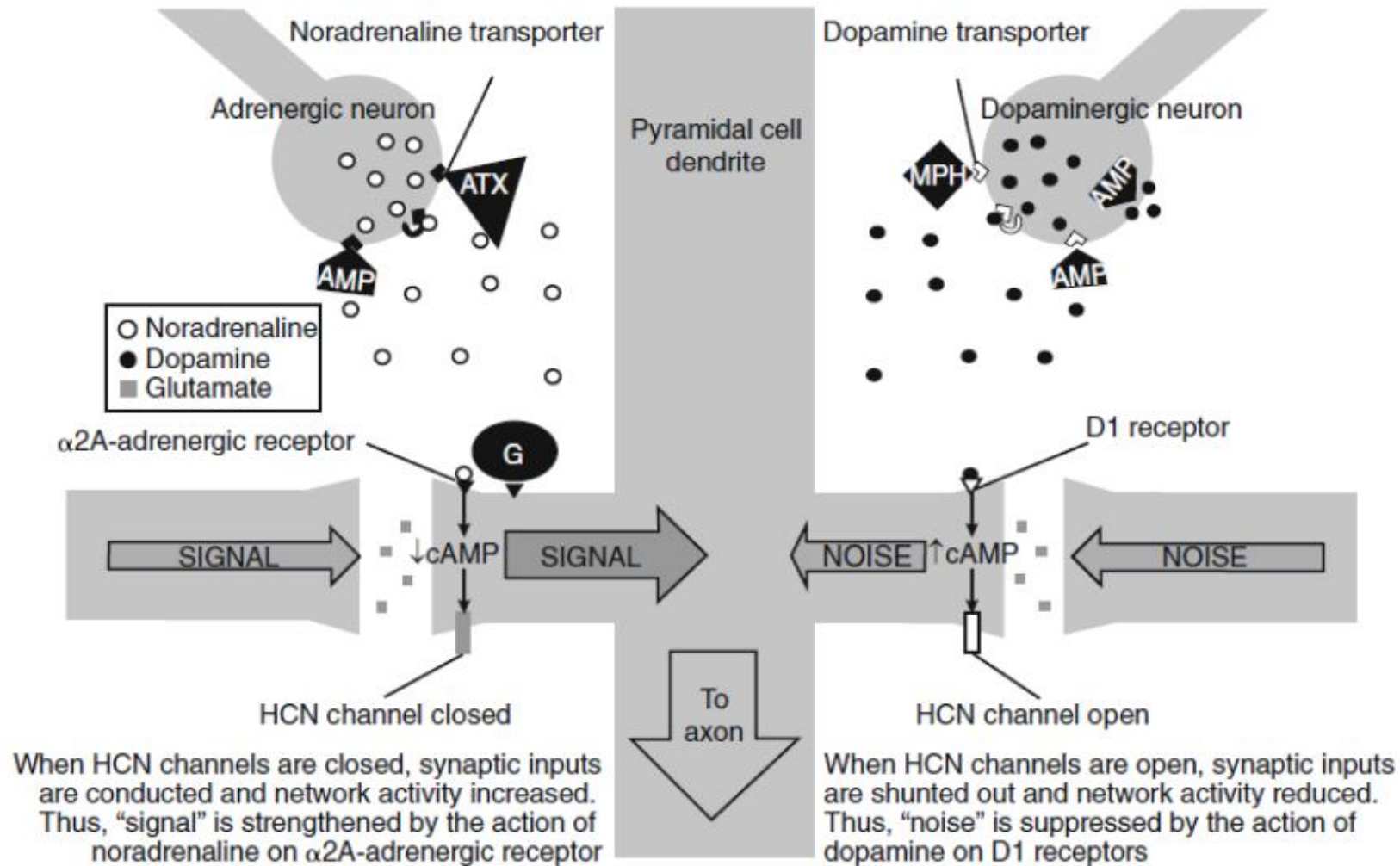
Actieve stof	Werkingsduur	Sterkte	Fabrikant
methyلفenidaat	kortwerkend	5/10/20 mg	Diverse
methyلفenidaat 30/70	8 uur	10/20/30/40/50 mg	Shire
methyلفenidaat 50/50	8 uur	5/10/20/30/40/50/60 mg	Medice
methyلفenidaat 22/78	12 uur	18/27/36/54 mg	Diverse
dexamfetamine	kortwerkend	5 mg	Medice
atomoxetine	24 uur	10/18/25/40/60/80/100 mg	Lilly
guanfacine	24 uur	1/2/3/4 mg	Shire

# ADHD-medicatie: werkingsmechanisme

- Psychostimulantia: heropname remming van dopamine- en noradrenaline door beïnvloeding van dopamine- en noradrenalinetransporters. Dit leidt tot verhoogde beschikbaarheid van zowel dopamine als noradrenaline in de hersenen. Sommige stimulantia bevorderen tevens de directe dopamine-afgifte.
- Atomoxetine: heropname remming van noradrenaline door beïnvloeding noradrenaline-transporter. Dit leidt tot verhoogde beschikbaarheid van noradrenaline in de hersenen, waarbij dopamine enkel in de prefrontale cortex (PFC) wordt verhoogd.
- Guanfacine: imiteert noradrenaline op post-synaptische  $\alpha_2$ -adrenerge receptoren; het versterkt de werkzaamheid van het signaal van piramidale neuronen in de PFC, waardoor het werkgeheugen en aandacht verbeteren.



# Werkingsmechanisme Stimulantia/non-stimulantia



# Effect Size Psychofarmaca

Medication	Condition	Effect size
Prodrug stimulant	ADHD	1.21
Long-acting stimulants	ADHD	0.95
IR stimulants	ADHD	0.90
Non-stimulants	ADHD	0.62
SSRIs	OCD / Depression	0.50
Atypical antipsychotics	Schizophrenia	0.25

# Gepersonaliseerde Farmacotherapie

Tx opties voor ADHD verschillen

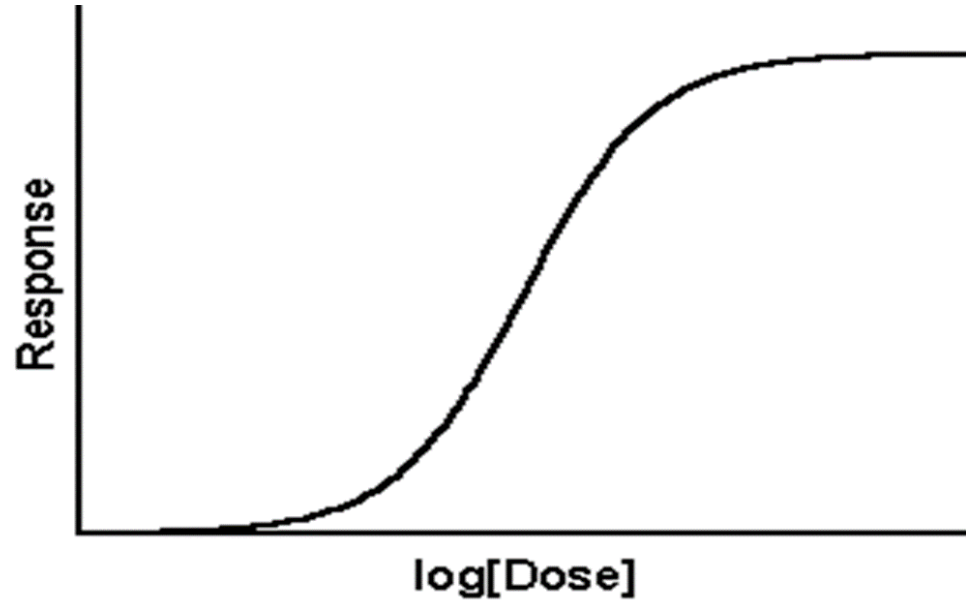
- Werkingsmechanisme
- Effectiviteit
- Farmacokinetische profiel
- Mechanisme van afgifte (tabl, caps, patch e.a.)

Moet met individu worden geoptimaliseerd

- Patiënten reageren anders
- Hebben verschillende comorbiditeit
- Onvoldoende respons komt voor
- Noodzaak kan gedurende dag verschillen
- In loop van leven kan wens/noodzaak veranderen

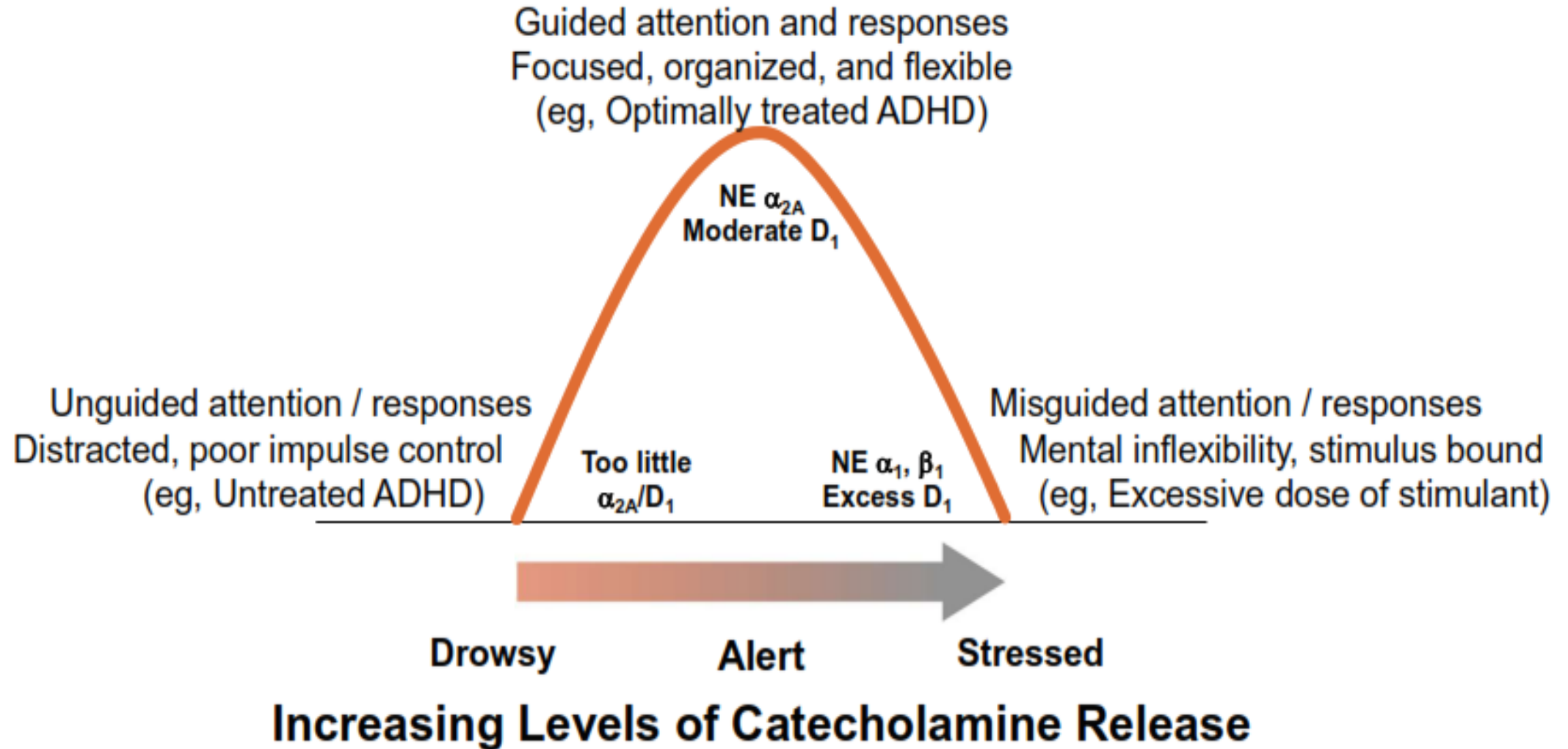


# Farmacokinetiek



MPH IR BID	% IR	% ER	CONCERTA XL	% IR	% ER
	100%			22%	78%
	30%	70%		50%	50%
	50%	50%		50%	50%

# The Prefrontal Cortex Requires a Proper Level of Catecholamines for Optimal Function



Atomoxetine

Dexamfetamine  
Lisdexamfetamine  
Methylfenidaat

Bupropion

**Noradrenaline**

**Noradrenaline  
+  
Dopamine**

**Dopamine**

Effect bij ADHD

- Cognitieve functies ↑
- Aandacht ↑
- Afleidbaarheid ↓
- Hyperactiviteit ↓
- Gedragsproblematiek

Bijwerkingen

- Slaapstoornissen
- Eetlustverlies
- GI klachten
- Tics
- Gewichtsverlies
- Groei vertraging
- Bloeddruk/Hartslag

# Psychostimulantia

- Methylfenidaat (4u, 8u, 12u)
  - 1, 2 of 3dd afhankelijk van welke vorm
  - Dosering per individu niet meer op gewicht maar op effect
  - Immediate release tot maximaal 2mg/kg.
  - Extended Release (12 uur) tot max 109mg/dag
- Dexamfetamine: tot maximaal 1mg/kg of 60mg/dag
- *Lisdexamfetamine (Elvanse): September 2019, 12-14 uur. Tot max 70mg/dag*

Use of Stimulants in Algorithm Stages 1 and 2

Week	Dosage of Stimulant (mg) <sup>a</sup>		Mode of Contact	Measures Taken			
	MPH	AMP		Conners	Side Effect	SNAP	CGI
Baseline			Physician/office visit	X	X	X	X
1	5	2.5	Phone	X	X		
2	10	5	Phone	X	X		
3	15	7.5	Phone	X	X		
4 <sup>b</sup>	20	10	Phone	X	X		
5	Further titration		Physician/office visit	Review above scales		X	X

# Omrekenen van IR naar ER

Medikinet CR (capsules 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg)

- 2dd 5 mg MPH IR = 10 mg
- 2dd 10 mg MPH IR = 20 mg
- 2dd 15 mg MPH IR = 30 mg
- 2dd 20 mg MPH IR = 40 mg

Equasym XL (capsules 10, 20, 30, 40, 50 mg)

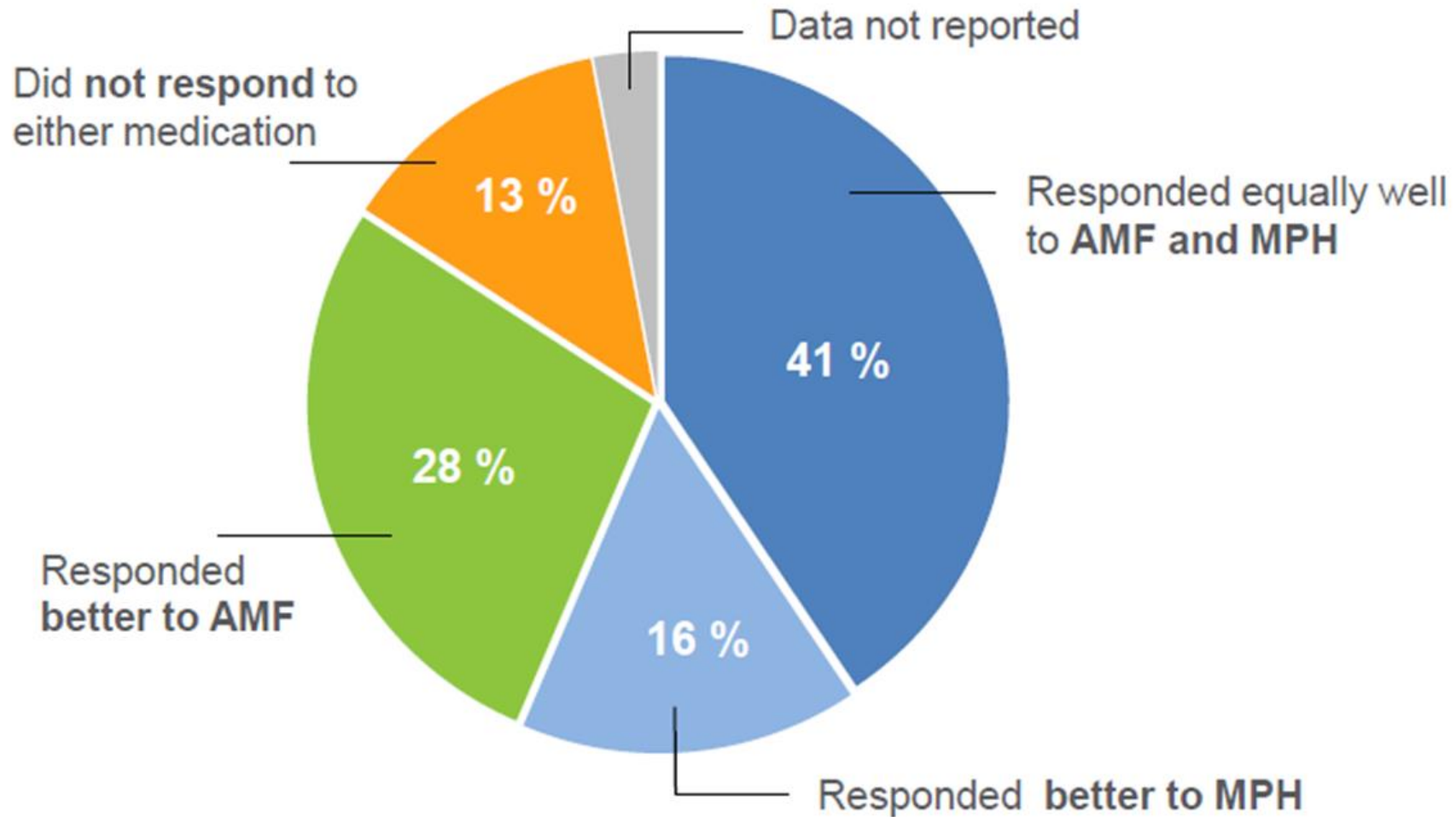
- 2dd 5 mg MPH IR = 10 mg
- 2dd 10 mg MPH IR = 20 mg
- 2dd 15 mg MPH IR = 30 mg

Methylfenidaat Oros (Mylan, Sandoz, Kinecteen<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>): capsules 18, 27, 36, 54 mg

- 3dd 5 mg MPH IR = 18 mg
- 3dd 7 ½ mg MPH IR = 27 mg
- 3dd 10 mg MPH IR = 36 mg
- 3dd 15 mg MPH IR = 54 mg



# Respons Methylfenidaat en Amfetamine



De meesten reageren op methylfenidaat en/of amfetamine

# Effectiviteit Psychofarmaca bij ADHD

## Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis

Samuele Cortese, Nicoletta Adamo, Cinzia Del Giovane, Christina Mohr-Jensen, Adrian J Hayes, Sara Carucci, Lauren Z Atkinson, Luca Tessari, Tobias Banaschewski, David Coghill, Chris Hollis, Emily Simonoff, Alessandro Zuddas, Corrado Barbui, Marianna Purgato, Hans-Christoph Steinhausen, Farhad Shokraneh, Jun Xia, Andrea Cipriani

**Interpretation** Our findings represent the most comprehensive available evidence base to inform patients, families, clinicians, guideline developers, and policymakers on the choice of ADHD medications across age groups. Taking into account both efficacy and safety, evidence from this meta-analysis supports methylphenidate in children and adolescents, and amphetamines in adults, as preferred first-choice medications for the short-term treatment of ADHD. New research should be funded urgently to assess long-term effects of these drugs.

AMF: ES 1.02

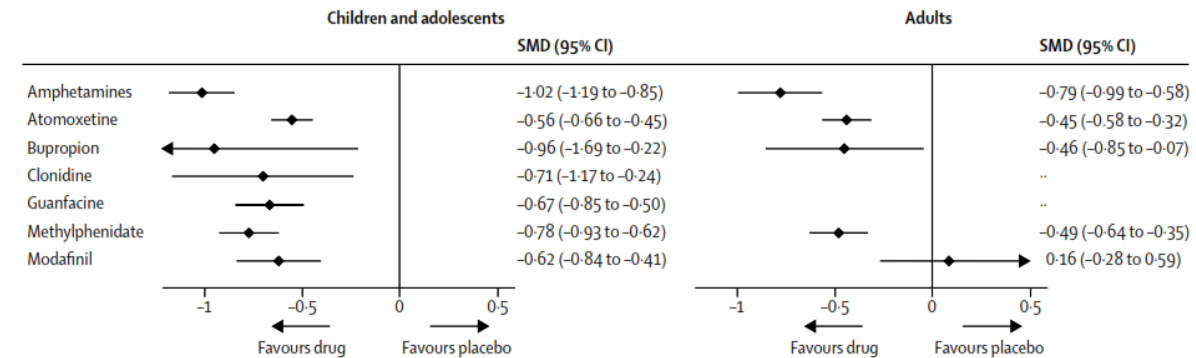
MPH: ES 0,78

Atomoxetine: 0,56

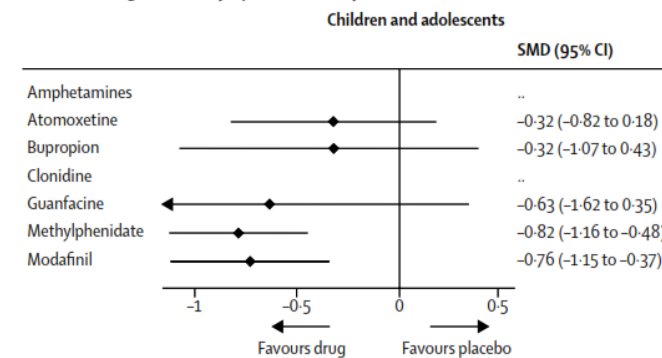
AMF > MPH, Atox, Modafinil

Echter: vanwege meer drop-outs bij AMF bij kinderen 1<sup>e</sup> keus MPH

A Mean change in ADHD symptoms—rated by clinicians



B Mean change in ADHD symptoms—rated by teachers

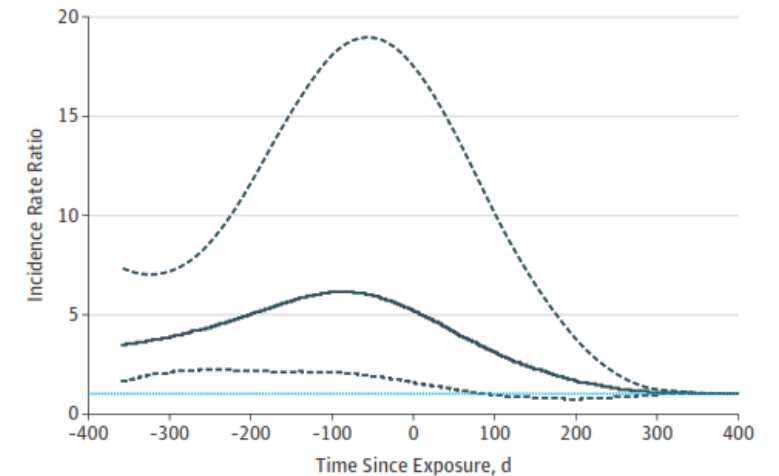


# Bijwerkingen Psychostimulantia

- Cardiovasculair: < 0,2 - 0,4 %
  - infarcten, arrhythmien, CVA, hypertensie, tachycardie
- Manie
- Psychose: AMF 0,2% vs MPH 0,1%
- Agitatie
- Depressie
- Suïcidaliteit
- Tics
- Angststoornissen
- Slaapstoornissen
- Eetproblematiek

Risico TS > voor start

Figure 2. Results From the Spline-Based Self-controlled Case Series Analysis



Incidence rate ratio (IRR) of suicide attempts throughout the time before and after methylphenidate exposure. The solid line is the estimated IRR, the dashed lines indicate the 95% CI, and the blue dashed line indicates baseline IRR.

## Common Adverse Events

## Bijwerkingen stimulantia en non-stimulantia

Table 5.9 ADHD Medications - Common Adverse Events

Body System	Adverse Reaction	Psychostimulants	Non-Psychostimulants	
			Atomoxetine	Alpha-2 Agonist (i.e. Guanfacine XR)
Cardiovascular system	BP and HR decrease	-	-	✓
	BP and HR increase	✓	✓	When stopped abruptly
Gastrointestinal System and Nutritional Disorders	Appetite suppression	✓	✓	Low incidence
	Constipation / Diarrhea	✓	✓	✓
	Dry mouth	✓	✓	✓
	GI upset	✓	✓	Abdominal upper pain reported
	Nausea / vomiting	✓	✓	✓
Nervous System and Psychiatric Disorders	Anxiety	✓	✓ <sup>1</sup>	Low incidence
	Dizziness	✓	-	-
	Dysphoria / irritability	✓	✓	Uncommon
Other	Headache	✓	✓ <sup>1</sup>	✓
	Initial insomnia	✓	✓ <sup>2</sup>	Low incidence
	Somnolence	-	✓	✓
	Rebound effect	✓	-	-
	Tics	✓	Uncommon	
Other	Decrease in weight	✓	✓	-
	Sexual dysfunction	Uncommon	✓	-
	Skin reactions	✓	✓	Low incidence

BP = blood pressure; HR = heart rate; GI = gastrointestinal; LA = Long-acting preparations

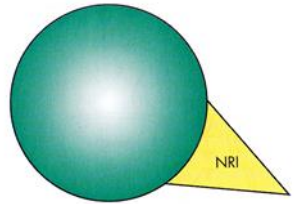
<sup>1</sup> Clinically reported by Canadian ADHD Practice Guidelines Committee

<sup>2</sup> Clinically observed initial insomnia in adults reported by Canadian ADHD Practice Guidelines Committee

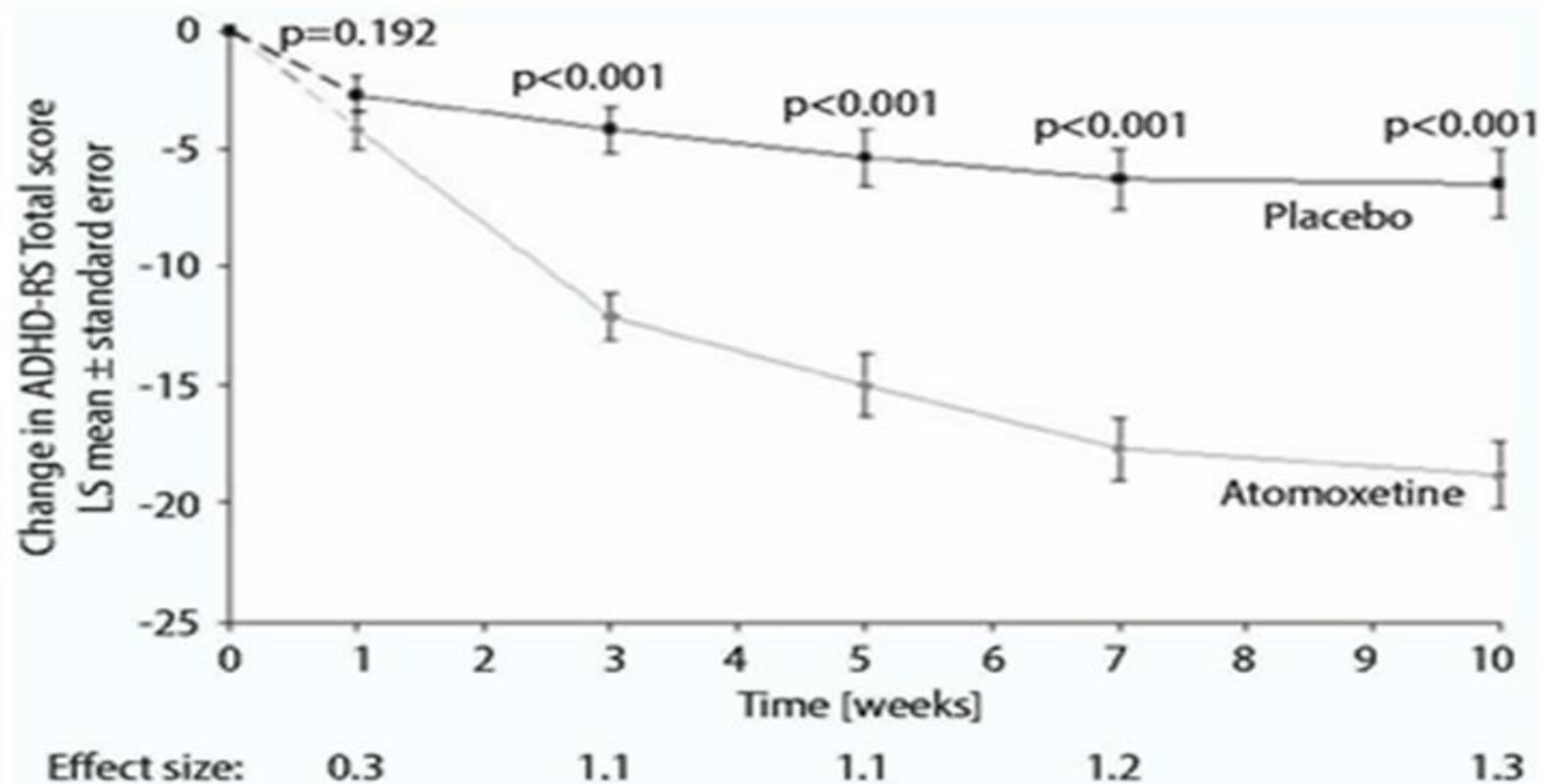
**Note: This table summarizes key information and cannot be considered exhaustive. Physicians should refer to Product Monographs for complete prescribing information.**

# Atomoxetine

- Noradrenerge heropname remmer, presynaptisch
- Indien onvoldoende effect met psychostimulantia, te veel bijwerkingen, risico op misbruik
- Bij comorbide angst, tics, ODD
- Eenmaal daags, indien nodig 2 maal daags, ochtend of avond (soms middag)
- Duurt minimaal 2 weken en meestal 6 weken voordat het werkt (soms tot 6 maanden !)
- Dosering: USA maximaal 1,4 mg/kg. Europa tot 1,8mg/kg. Meestal tot 100mg/dag
- Tabletten: 10 ,18 ,25 ,40 ,60 ,80 ,100mg caps
- Metabolisatie via CYP 2D6
- Duur maar vanaf 2019 voor kinderen in totaal max €250/jaar eigen bijdrage



# Atomoxetine



**Fig. 2** Change from baseline in ADHD-RS total score—repeated measures least square (LS) means ( $P$ -values are for the between-treatment comparison at the indicated time point) and ESs

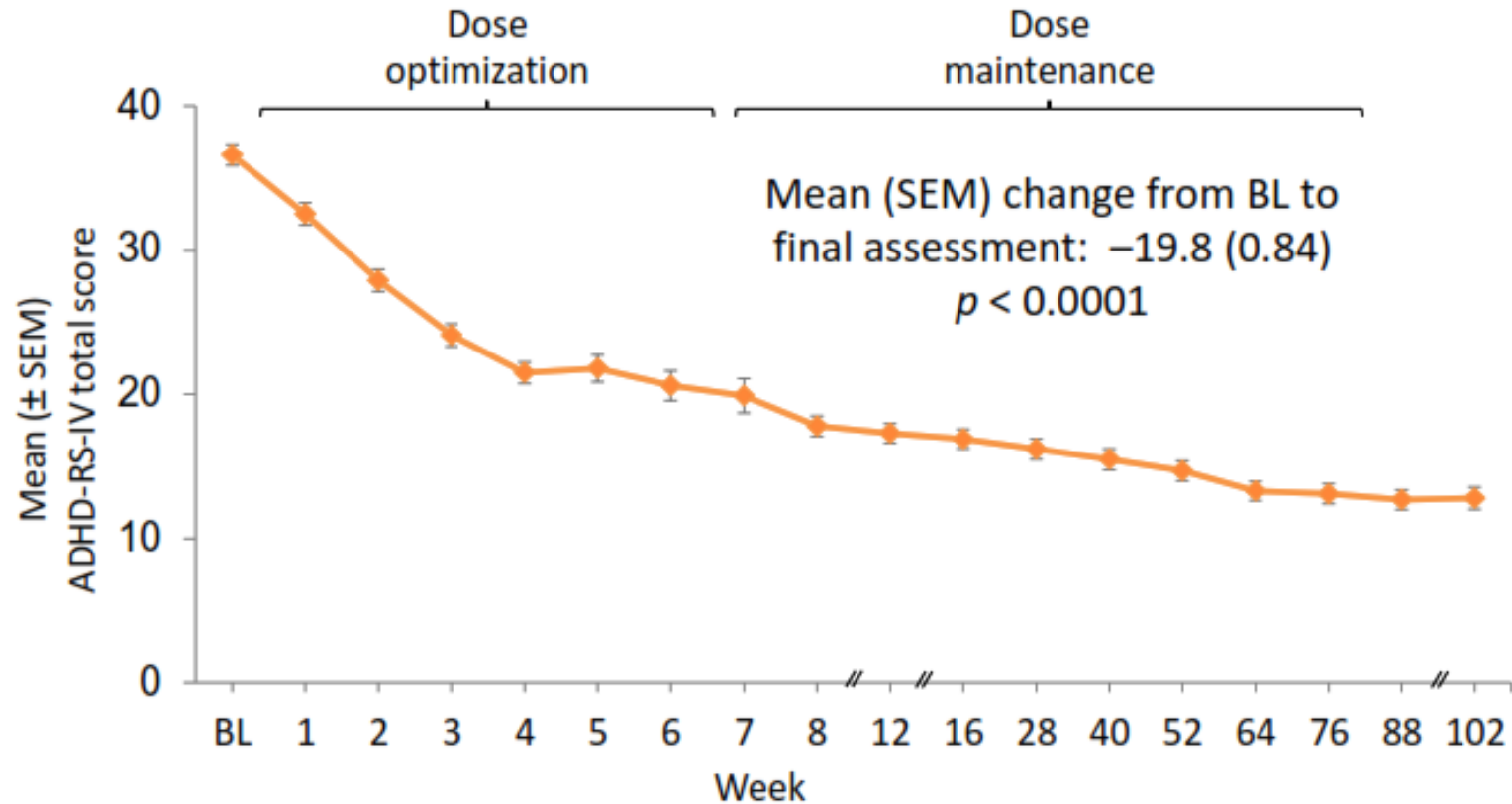
N = 99, ADHD n = 49, Controle: n = 50  
10 weken

Svanborg, Pär e.a. 2009

# Guanfacine ER

- $\alpha_2$ - adrenerge agonist
- Indien onvoldoende effect op eerdere medicatie (stimulantia, non-stimulantia), te veel bijwerkingen
- Tabletten 1, 2, 3, 4 mg. Per 1-2 weken ophogen. Gemiddeld 3mg/dag
- Werken 24 uur
- Voorkeur geven in de avond vanwege sedatie. Mag echter ook 's ochtends. Effect =
- Voorkeur indien tics, eventueel bij angst, bij verhoogd risico op middelenmisbruik
- Bij ASS en ODD eveneens effectief
- Te combineren met stimulantia (als enige FDA approved 2011)
- Metabolisatie via Cytochroom P450 (CYP) 3A4/A5

# Guanfacine ER



- Reductions in mean ADHD-RS-IV total scores were maintained throughout the 2-year study

n = 240, 1-4mg/dag, 6-17 jarigen

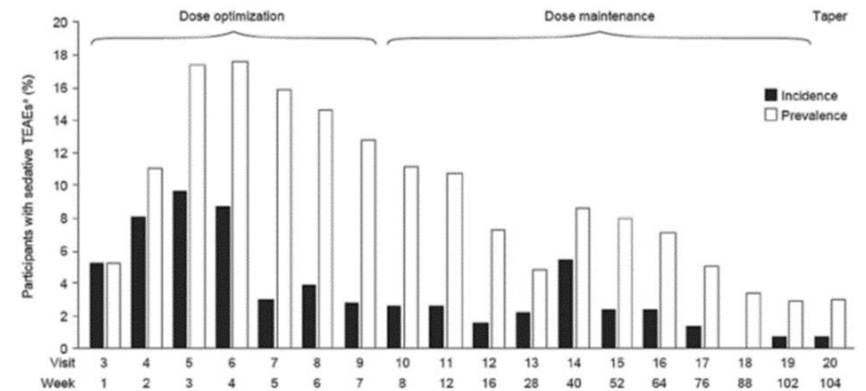


# Bijwerkingen Guanfacine

- Met name sedatie
- Verlagen bloeddruk, pols: na 2 jaar waarschijnlijk genormaliseerd
- Toename eetlust, gewichtstoename

Table 2 Treatment-emergent adverse events (safety population, n = 214)

	Participants, n (%)	Events, n
<b>TEAE</b>		
Any TEAE	177 (82.7)	933
TEAEs related to GKR	132 (61.7)	328
TEAEs leading to dose reduction	57 (26.6)	92
TEAEs leading to early termination	7 (3.3)	7 <sup>a</sup>
Severe TEAE	19 (8.9)	23
Serious TEAEs	10 (4.7)	13 <sup>b</sup>
TEAEs leading to death	0	0
<b>TEAEs reported in ≥ 5% of participants</b>		
Somnolence	77 (36.0)	119
Headache	61 (28.5)	134
Fatigue	43 (20.1)	58
Nasopharyngitis	25 (11.7)	38
Dizziness	21 (9.8)	26
Insomnia	16 (7.5)	17
Nausea	14 (6.5)	17
Upper respiratory tract infection	13 (6.1)	26
Abdominal pain	13 (6.1)	15
Vomiting	11 (5.1)	16
Rhinitis	11 (5.1)	14
Oropharyngeal pain	11 (5.1)	13
<b>Sedative TEAEs, n = 125<sup>c</sup></b>		
Somnolence events, n	119	
Sedation events, n	5	
Hypersomnia events, n	1	
Participants with ≥ 1 sedative TEAE, n (%) <sup>d</sup>	81 (37.9)	
Onset, days, median (range)	21.0 (1–702)	
Duration, days, median (range)	11.0 (1–519)	
<b>Severity of event, n (%)<sup>e</sup></b>		
Mild	81 (64.8)	
Moderate	37 (29.6)	
Severe	7 (5.6)	
Events leading to discontinuation, n (%)	2 (1.6)	
Unresolved sedative TEAEs, n (%)	4 (3.2)	

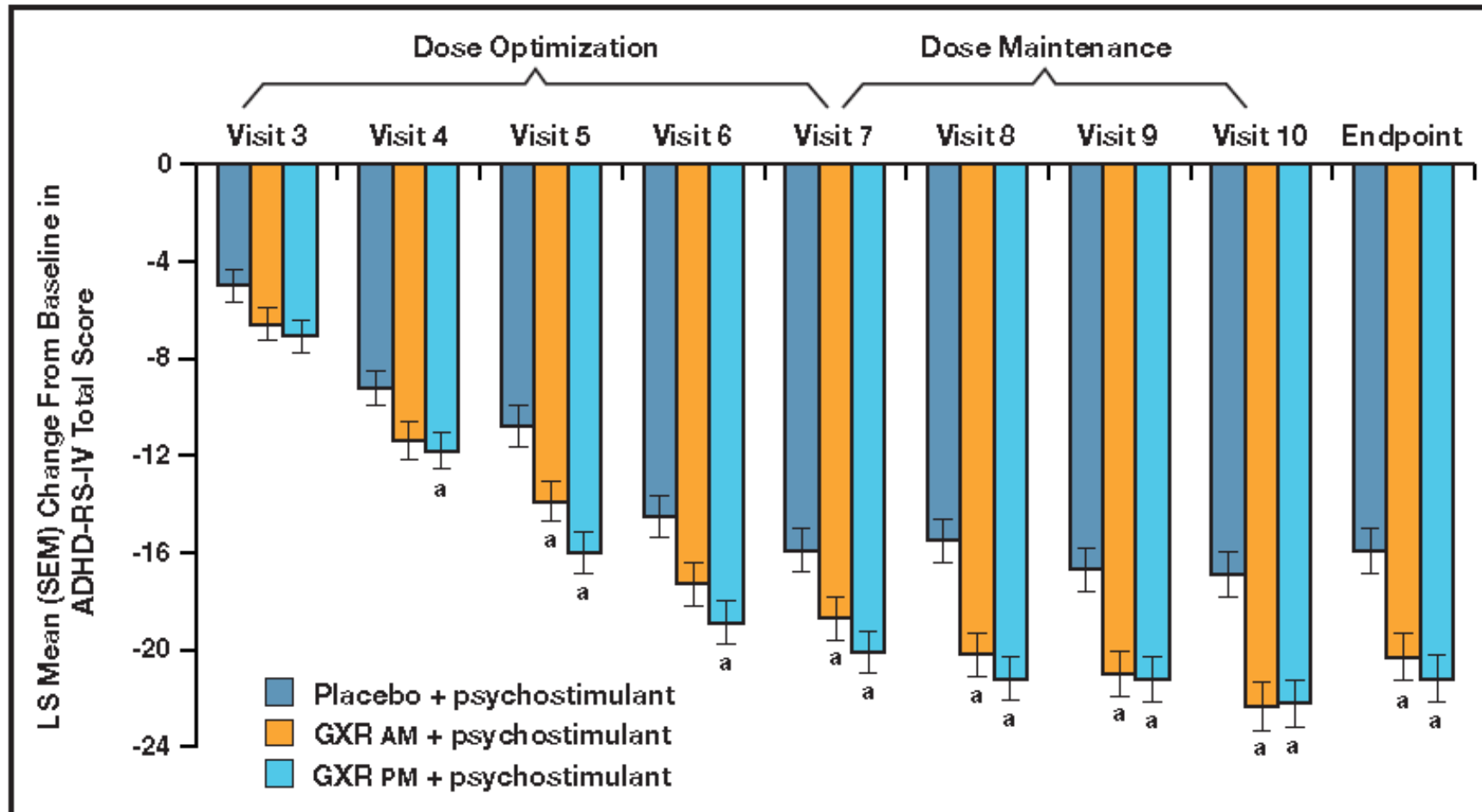


<sup>c</sup>Defined as somnolence, sedation and hypersomnia.

TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>d</sup>Incidence and prevalence of sedative treatment-emergent adverse events (safety population, n = 214). <sup>e</sup>Defined as somnolence, sedation and hypersomnia. TEAE treatment-emergent adverse event

# Combinatie van Guanfacine ER en Psychostimulantia



ES 0,38 AM  
ES 0,45 PM

N = 461, 6-17 jaar, 9 weken

# Aanpak van bijzondere bijwerkingen en complicaties

- Strategieën om gewichtsverlies bij mensen met ADHD te reduceren of gewichtsverlies (bij guanfacine mogelijk gewichtstoename) bij kinderen te verminderen bestaan onder meer uit:
  - Medicatie innemen tijdens of na de maaltijd in plaats van voor de maaltijd
  - Extra maaltijden/snacks nuttigen in de vroege ochtend of late avond wanneer het stimulerende effect van de medicatie is uitgewerkt
  - Dieetadviezen
  - Consumptie van calorierijke voedingsmiddelen met een goede voedingswaarde

# Bij psychose en epilepsie

- Als er na de start met methylfenidaat of dexamfetamine psychotische symptomen (bijv. wanen en hallucinaties) optreden, moet de medicatie worden gestaakt en moet er een volledige psychiatrische beoordeling worden uitgevoerd. Atomoxetine of guanfacine kan als alternatief worden gebruikt (hoewel deze symptomen ook bij deze middelen kunnen voorkomen)
- Indien mensen met epilepsie last krijgen van exacerbatie van aanvallen of bij de novo aanvallen na introductie van methylfenidaat of atomoxetine, moet medicatie onmiddellijk worden gestaakt. Dexamfetamine kan in overleg met een regionaal derdelijns gespecialiseerd behandelingscentrum als alternatief worden gebruikt

# ADHD en comorbide ODD/CD

- Monotherapie gericht op ADHD (stimulantia eerste stap)
- Zowel ADHD en ODD/CD reageren: continueer
- ADHD verbetert, maar ODD/CD niet:
  - ADHD medicatie continueren en gedragstherapie toevoegen; of
  - ADHD-medicatie continueren en atypische antipsychoticum risperidon\* of alternatief toevoegen

\* Risperidon is het enige atypische antipsychoticum dat is goedgekeurd voor gebruik bij ODD/CD  
Pliszka. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 908-19  
Taurines, R. et al (2010) Attention Deficit Hyperactivity Disorder, 2(4), 267–289.  
Warikoo, N., & Faraone, S.V. (2013) Expert Opinion Pharmacotherapy, 14(14), 1-22.

# ADHD en comorbide angst

- Prioriteer behandeling
- Angstsymptomen, waaronder paniek, kunnen sneller opkomen door stimulerende middelen, met name bij volwassenen met een voorgeschiedenis van een gelijktijdige angststoornis.
- In dit geval kunnen lagere doses van het stimulerende middel en/of een gecombineerde behandeling met een antidepressivum worden gebruikt om angst te behandelen; overschakelen op atomoxetine of guanfacine kan effectief zijn.
- Combinatietherapie vaak vereist
  - Stimulantia zijn eerste stap behandeling voor ADHD; de effectiviteit is niet verminderd bij ADHD + angst
  - Fluoxetine kan effectief zijn voor depressie, OCD en angststoornissen en kan worden toegevoegd aan de behandeling met stimulantia
  - Overweeg ook buspiron of hoogpotente benzodiazepines voor angststoornissen

# Medicamenteuze behandelstrategieën voor ADHD met comorbide tic stoornissen

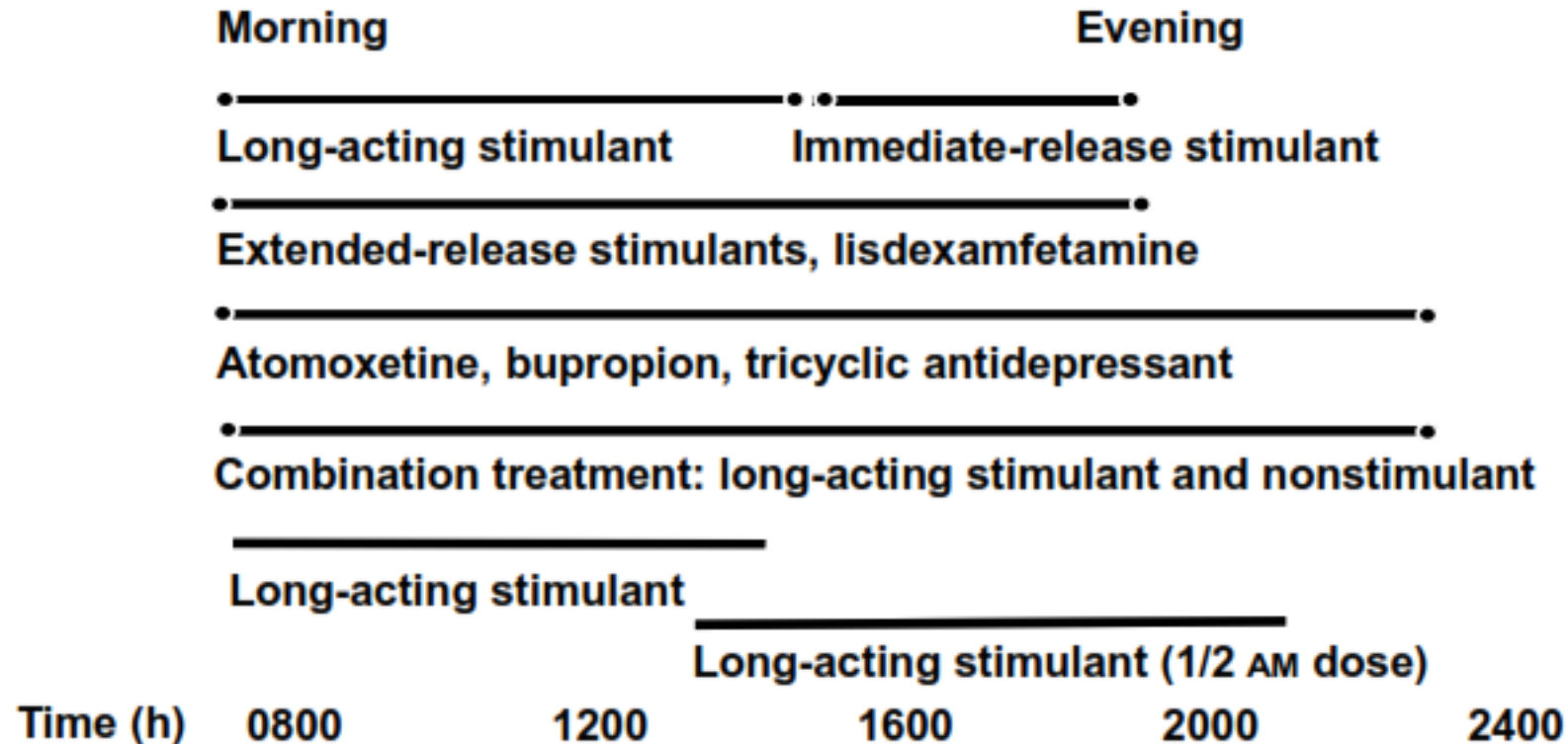
- Stimulantia zijn niet gecontra-indiceerd voor de behandeling van ADHD met ticstoornissen
- Overweeg niet-stimulerende ADHD medicatie indien stimulantia niet worden verdragen
- Aanvullende medicatie voor ticbeheersing kan succesvol worden gecombineerd met stimulantia

# Behandelstrategieën voor ADHD met comorbide depressie

- Prioriteer behandeling
  - Ernstige depressie moet als eerste worden behandeld
  - Behandel eerst ADHD en vervolgens depressie indien depressie minder ernstig
- Combinatietherapie vaak vereist
  - Stimulantia zijn effectief voor ADHD, maar niet voor depressie
  - Fluoxetine effectief voor depressie, maar niet voor ADHD
  - Mogelijkheden voor gecombineerde behandeling
    - Meerdere medicijnen
    - Gecombineerde medicatie-/psychosociale behandeling



# Medication Dosing Options



*Stimulants may be prescribed in combination with a nonstimulant to ensure coverage into the evening*

# Farmacologie versus Complementary and Alternative Medicine (CAM)

**Table 1** Reported effect sizes (standardised mean difference) from meta-analysis for studies of treatment efficacy for ADHD core symptoms in childhood and adulthood.

Treatment and age-group	Treatment type	Effect size	Reference
Childhood: pharmacological treatment	Methylphenidate	0.72	Faraone and Buitelaar (2010)
	Amphetamines	0.99	Faraone and Buitelaar (2010)
	Atomoxetine	0.64	Schwartz and Correll (2014)
	Guanfacine	0.63	Hirota et al. (2014)
	Clonidine	0.44	Hirota et al. (2014)
Childhood: non-pharmacological treatment	Omega-3	0.16	Sonuga-Barke et al. (2013)
	Diets	0.42	Sonuga-Barke et al. (2013)
	Neurofeedback	0.21	Hodgson et al. (2014)
	Multimodal psychosocial	0.09	Hodgson et al. (2014)
	Working memory training	-0.02–0.20	Cortese et al. (2015); Hodgson et al. (2014)
	Behaviour modification	-0.03	Hodgson et al. (2014)
	Parent training	-0.51	Hodgson et al. (2014)
	Self-monitoring	-5.91	Hodgson et al. (2014)
	School-based	-0.26–0.16	Hodgson et al. (2014); Richardson et al. (2015)
Adulthood: pharmacological treatment	Methylphenidate	0.42–0.72	Castells et al. (2011b); Epstein et al. (2014)
	Amphetamines	0.72–1.07	Castells et al. (2011a); Fridman et al. (2015)
	Atomoxetine	0.38–0.60	Asherson et al. (2014); Fridman et al. (2015)
Adulthood: non-pharmacological treatment	Cognitive-behavioural therapy	0.43–1.0	Jensen et al. (2016); Knouse et al. (2017); Young et al. (2016)
	Mindfulness-based therapies	0.53–0.66	Cairncross and Miller (2016)

# Nieuwe ontwikkelingen

---

eTNS (trigeminus nerve stimulatie)

---

Methylfenidaat in avond

---

Invloed op orexine: Mazindol

---

Biamine reuptake inhibitors (Serotonine, DAT/NE): Dasotraline

---

NET inhibitor: Edivoxetine

---

DAT>NET>5HT inhibitie: Centanafadine

---

Indole-derivaat; D2 selectieve receptor antagonist: Molindone HCL

---

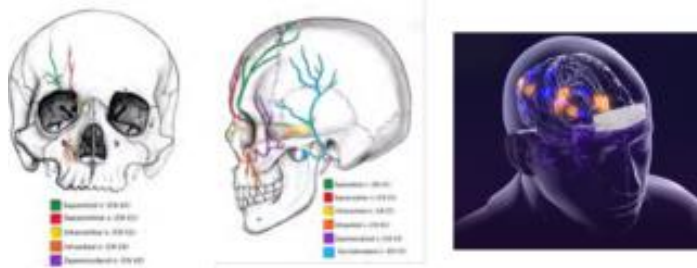
.....

# Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

James J. McGough, MD, Alexandra Sturm, PhD, Jennifer Cowen, PhD, Kelly Tung, BS, Giulia C. Salgari, MS, Andrew F. Leuchter, MD, Ian A. Cook, MD, Catherine A. Sugar, PhD, Sandra K. Loo, PhD



Figure 1: Neuroanatomy of the Trigeminal Nerve and Placement of Stimulating Electrodes. Image courtesy of NeuroSigma



eTNS

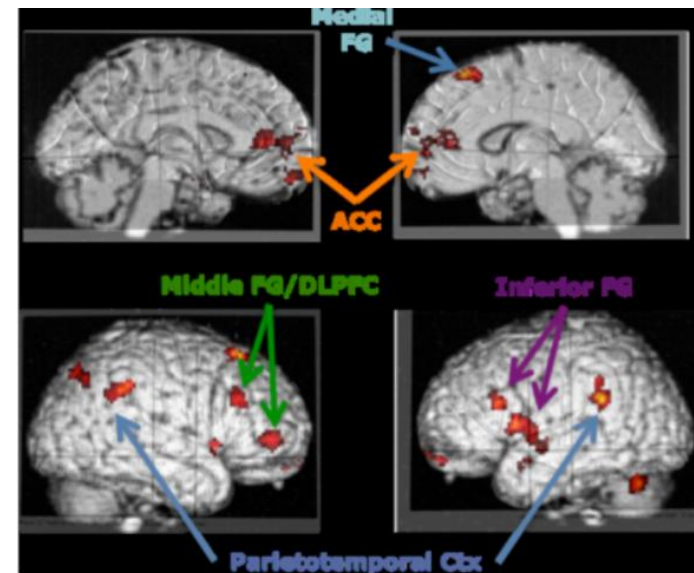
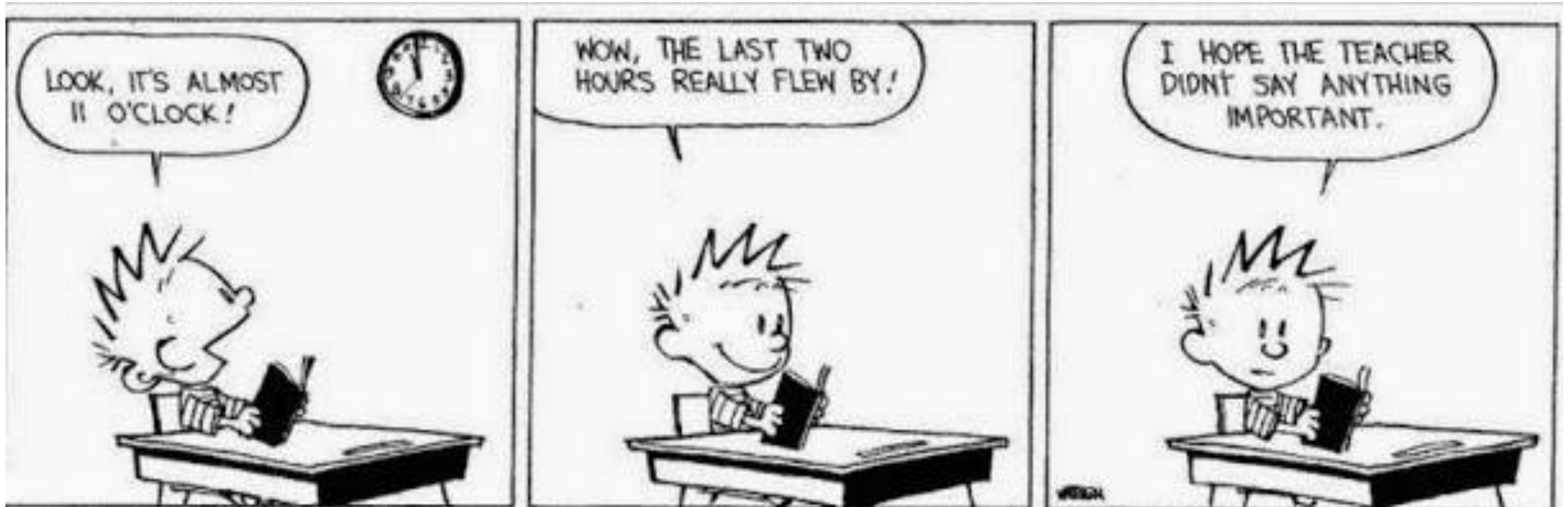


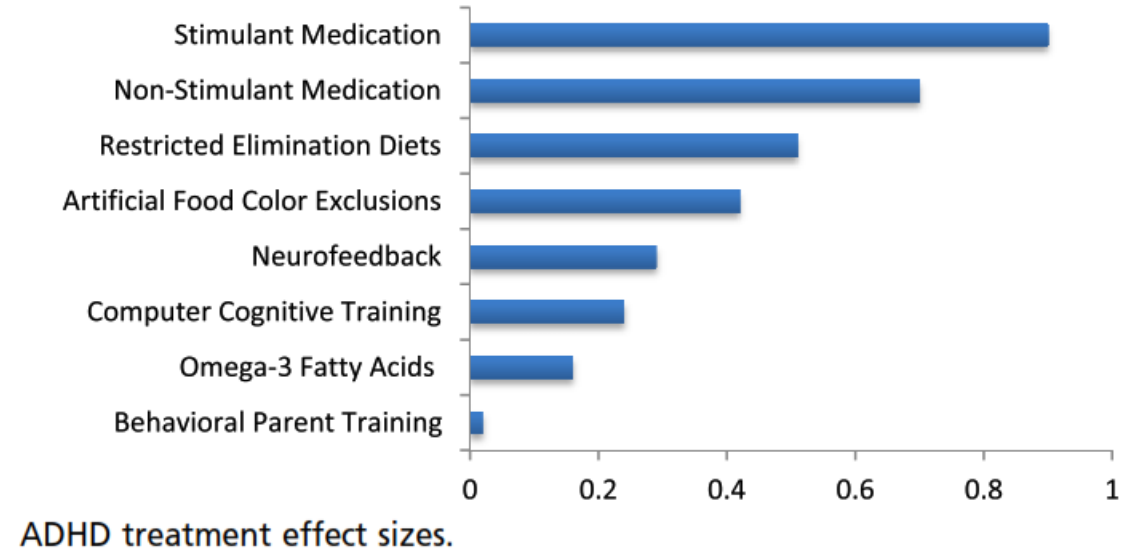
Fig. 2. Areas showing significant activation during TNS

# Bedankt voor uw aandacht



# Niet farmacologische interventies

Overview of Nonpharmacologic Treatments for ADHD



# Omega-3

## Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptomatology: Systematic Review and Meta-Analysis

Michael H. Bloch, M.D., M.S., AND Ahmad Qawasmi, M.D.

2011: 10 trials, n = 699. Ouders ES 0.29, Overall ES 0.31

**Conclusion:** Omega-3 fatty acid supplementation, particularly with higher doses of eicosapentaenoic acid, was modestly effective in the treatment of ADHD. The relative efficacy of omega-3 fatty acid supplementation was modest compared with currently available pharmacotherapies for ADHD such as psychostimulants, atomoxetine, or  $\alpha_2$  agonists. However, given its relatively benign side-effect profile and evidence of modest efficacy, it may be reasonable to use omega-3 fatty supplementation to augment traditional pharmacologic interventions or for families who decline other psychopharmacologic options. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2011;50(10):991–1000. **Key Words:** attention-deficit disorder with hyperactivity, polyunsat-

### Maar:

Cornu C et al (2017):

Dubbelblind Placebo controlled randomized trial

This study is very worthwhile as it has one of the largest samples sizes (n = 162) in this area and was conducted in a double-blinded fashion. The results make one wonder, as the authors appropriately conclude, whether it is worth continuing to perform clinical trials in this field. It certainly suggests that there is no evidence base to apply omega-3 supplementation as a treatment for ADHD in clinical practice.

# LTO3 : wel of niet ?

- Bestandsdelen: L-theanine, omega 3, blauwe glidkruid
- Theoretische onderbouwing beperkt
- Effectiviteit m.b.t. ADHD-symptomen niet onderzocht, behalve:
  - 1 onderzoek L-Theanine effectief bevonden voor slaapefficiëntie bij ADHD , dubbele dosis van LTO3 (Lyon et al. 2011)



# CBD, Cannabis Olie en ADHD/ASS

- As medical marijuana becomes increasingly accepted, there is growing interest in its use for children and adolescents with developmental and behavioral problems such as autism spectrum disorders (ASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), according to a review in the February *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* (2015).
- That's **despite a lack of studies showing any clinical benefit** of cannabis for young patients with these disorders -- whereas **evidence strongly suggests harmful effects** of regular marijuana use in the developing brain. Scott Hadland, MD, MPH, John R. Knight, MD, and Sion Kim Harris, PhD of Boston Children's Hospital write, "Given the current scarcity of data, cannabis cannot be safely recommended for the treatment of developmental or behavioral disorders at this time."

## Conclusie: NIET DOEN

- Geen onderzoek beschikbaar
- Geen Bewijs
- Grote risico's
- Off-label en illegaal echter gedoogd in Nederland

# Cannabis Olie in Nederland

- **'Wondermiddel' CBD is illegaal, maar overal te koop**
- Vrijwel alle producten die in Nederland worden verkocht met het populaire, uit hennep afkomstige, ingrediënt CBD (cannabidiol) zijn illegaal. Dat zegt de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). De IGZ treedt er slechts in beperkte mate tegen op omdat het toezicht op CBD geen prioriteit heeft.
- Uit de bladeren en bloemtoppen van vezelhennep wordt CBD gehaald. Dat wordt verdund met olie en op de markt gebracht. Maar volgens de Opiumwet is de teelt van vezelhennep uitsluitend toegestaan voor de productie van vezels en zaden, aldus een woordvoerder van de IGZ. Niet voor CBD. Daaruit volgt dat alle producten met CBD van plantaardige oorsprong feitelijk verboden zijn in Nederland.

## Stijgend aantal vergiftigingen door olie van cannabis

**H**et Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) signaleert een toenemend aantal vergiftigingen door gebruik van cannabisproducten op oliebasis. Het informatiecentrum waarschuwt gebruikers voor olieproducten waarvan het productieproces niet is gecontroleerd.

Cannabis wordt tot twee soorten olie verwerkt. De ene bevat de psychoactieve stof THC. Deze olie is illegaal en wordt ingenomen vanwege het psychoactieve effect en – op doktersvoorschrift – gebruikt om onder andere het pijnstillende effect. Daarnaast is er cannabisolie zonder THC, die legaal en zonder recept beschikbaar is in drogisterijen, reformzaken of via internet. Deze olie wordt aangeduid als CBD (cannabidiol)olie. Aan deze olie, waarvan de populariteit toeneemt, wordt onder andere een pijnstillende en rustgevende werking toegeschreven.

Het NVIC kreeg de afgelopen twee jaar een toenemend aantal meldingen van vergiftigingen door deze CBD-olie. In 2015 kreeg het centrum een eerste melding binnen. In 2016 waren er 22 meldingen, en tot en met augustus 2017 zijn er al 34

meldingen binnengekomen. 'Het gaat niet om gigagrote aantallen, maar we zien wel een stijgende lijn', aldus NVIC-onderzoeker Annette Nugteren.

Vergiftigingen door de voornamelijk oraal ingenomen olie uitend zich met name in psychoactieve effecten 'die je niet zou verwachten bij deze olie zonder THC'. Nugteren: 'Mensen krijgen hallucinaties, worden angstig, voelen onrust. Soms krijgen ze paniekaanvallen.' Ook treden soms hartkloppingen of een versnelde hartslag op. Volgens Nugteren hebben vooral ouderen en ernstig zieke patiënten daardoor soms ziekenhuisbehandeling nodig.

Het NVIC heeft de indruk dat er CBD-producten op de markt zijn waar 'lijkt te zijn gerommeld bij de productie'. Het instituut waarschuwt mensen voor producten van dubieuze herkomst, zoals internet, en adviseert een 'kritische houding aan te nemen' ten aanzien van de gezondheidsclaims van CBD-olie. Mensen wordt aangeraden melding te doen bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit als ze twijfelen over de kwaliteit van olie.

**Ilse Kleijne**

# Meditatie (o.a.mindfulness, yoga)

## **Systematic review of meditation-based interventions for children with ADHD**

*Eur Child Adolesc Psychiatry (2018) 27:9–27*

vention control group [53]. Although overall the majority of studies reported that MIs reduce ADHD symptoms, these results are tempered by our findings of bias (stated above), and the fact that two of the three controlled studies did not find effects favouring the MI.


This review provides evidence that the methodological quality of research in the area of MIs for children with ADHD and their families is low and adequately powered RCTs of MIs for children and their parents are required before such practices become commonplace. Despite this lack of evidence, mindfulness appears to be a growing component of psychological treatment for people with ADHD [31], yet more research is needed to understand the therapeutic benefits, possible adverse events, and best-practice delivery mechanisms for such interventions.

### Conclusie

Tot op heden verrichte onderzoek is van dusdanige (matige) kwaliteit dat het nog niet te zeggen is of het daadwerkelijk werkzaam is

# Vitamines ??

## Vitamin D levels in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis

Evangelia Kotsi<sup>1</sup>  · Elisavet Kotsi<sup>1</sup> · Despina N. Perrea<sup>1</sup>

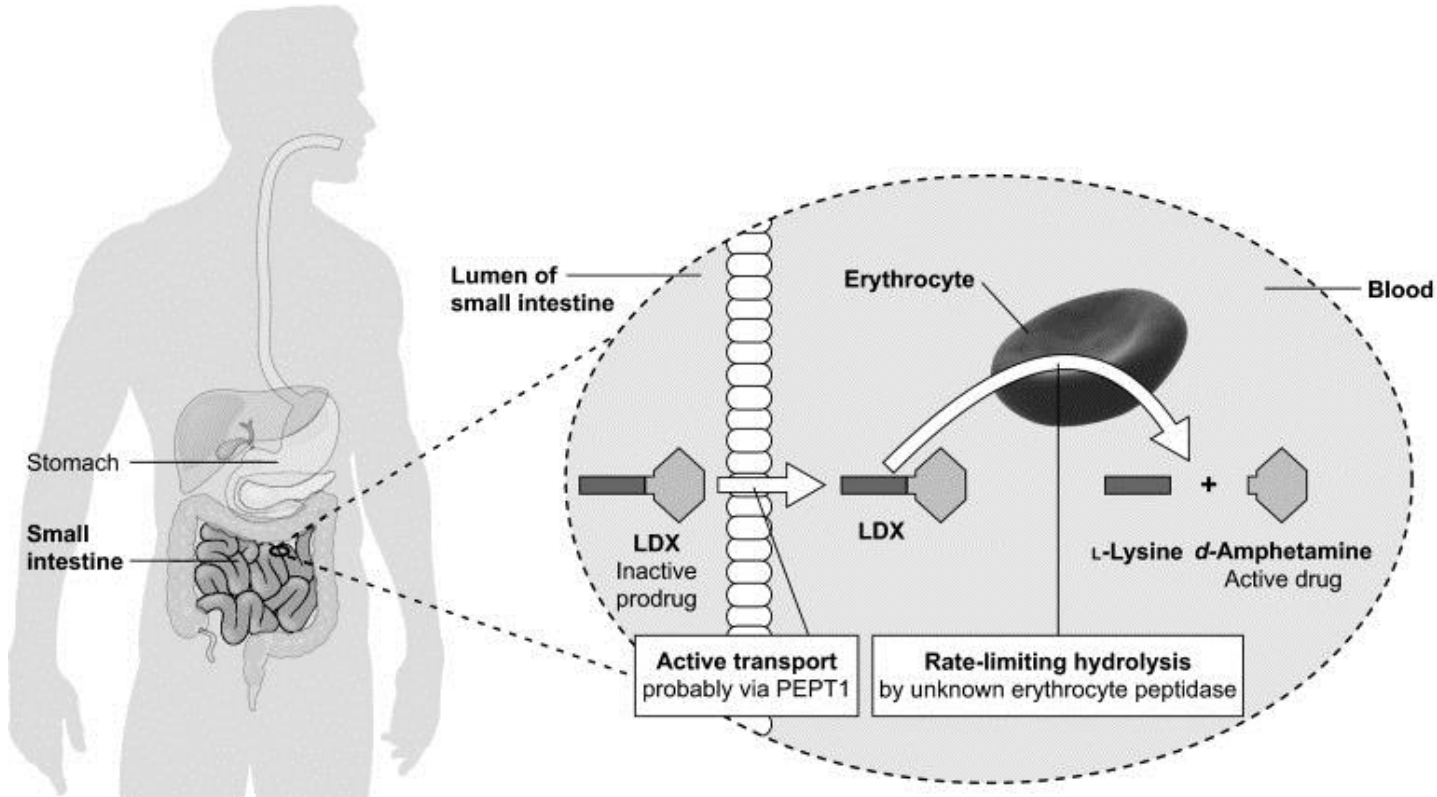
Received: 7 April 2018 / Accepted: 17 October 2018  
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

### Abstract

The aim of this article was to assess the differences in serum 25(OH)D levels between children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and healthy controls. We used the PubMed (1966–2017), Scopus (2004–2017), ClinicalTrials.gov (2008–2017), Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (2000–2017), and Google Scholar (2004–2017) databases. Statistical meta-analysis was performed with RevMan 5.3. Eight studies were finally included in the present meta-analysis with a total number of 11,324 children. Among them, 2655 were diagnosed with ADHD, while the remaining 8669 were recruited as healthy controls. All eight trials reported significantly lower serum concentrations of 25(OH)D in patients diagnosed with ADHD compared to healthy controls. The pooled data showed that there was a significant difference between the ADHD group and the control group (SMD = -0.73, 95% CI [-1.00, -0.46]). The systematic review and meta-analysis of observational studies demonstrated an inverse association between serum 25(OH)D and young patients with ADHD. Large cohort studies are required to investigate whether vitamin D-deficient infants are more likely to develop ADHD in the future. Also, whether children with ADHD should be supplemented with higher doses of vitamin D3 remains to be confirmed through long-term controlled clinical trials.

**Keywords** Vitamin D · ADHD · Children · Adolescents · Attention-deficit hyperactivity disorder

# Lisdexamfetamine



- Lisdexamfetamine is een prodrug
- Wordt opgenomen in darm en vervolgens in rode bloedcellen via hydrolyse omgezet in actieve d-AMF.
- D-AMF via Bloed-hersen barriere naar CZS gebieden