

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-197 Lisdexamfetamindimesilat

Stand: November 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lisdexamfetamindimesilat [ADHS im Erwachsenenalter]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe unter II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt. (Die ADHS-Behandlung erfolgt im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, die nichtmedikamentöse Maßnahmen einschließt. Da Arzneimittel erst verordnet werden dürfen, wenn sich andere Maßnahmen als unzureichend erwiesen haben (s.u.), kommen weitere nichtmedikamentöse Maßnahmen als ZVT nicht in Betracht.)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Arzneimittel-Richtlinie Anlage III, Nr. 44:
Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel

- ausgenommen bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren mit Hyperkinetischer Störung bzw. Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADS / ADHS), sofern die Erkrankung bereits im Kindesalter bestand, im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn sich andere Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Diagnose erfolgt angelehnt an DSM-IV Kriterien oder Richtlinien in ICD-10 und basiert auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten. Diese schließen ein strukturiertes Interview mit dem Patienten zur Erfassung der aktuellen Symptome, inkl. Selbstbeurteilungsskalen ein. Die retrospektive Erfassung des Vorbestehens einer ADHS im Kindesalter muss anhand eines validierten Instrumentes (Wender-Utha-Rating-Scale-Kurzform (WURS-k)) erfolgen. Die Arzneimittel dürfen nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Erwachsenen verordnet (Fachärztin/Facharzt für Nervenheilkunde, für Neurologie und / oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, Fachärztin/Facharzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztliche Psychotherapeuten gemäß Bedarfsplanungs-Richtlinie) und unter dessen Aufsicht angewendet werden. In therapeutisch begründeten Fällen können bei fortgesetzter Behandlung in einer Übergangsphase bis maximal zur Vollendung des 21. Lebensjahres Verordnungen auch von Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen werden. In Ausnahmefällen dürfen auch Hausärztinnen/Hausärzte Folgeverordnungen vornehmen, wenn

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lisdexamfetamindimesilat [ADHS im Erwachsenenalter]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p>gewährleistet ist, dass die Aufsicht durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen erfolgt. Der Einsatz von Stimulantien ist im Verlauf besonders zu dokumentieren, insbesondere die Dauertherapie über 12 Monate sowie die Beurteilung der behandlungsfreien Zeitabschnitte, die mindestens einmal jährlich erfolgen sollten. (Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Amfetaminil, Metamfetamin zur parenteralen Anwendung; Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.)</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Lisdexamfetamin- dimesilat N06BA12 Elvanse Adult®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Elvanse Adult® wird angewendet im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen. Elvanse Adult® ist nicht bei allen erwachsenen Patienten indiziert und bei der Entscheidung, dieses Arzneimittel einzusetzen, muss das Profil des Patienten berücksichtigt und eine umfassende Bewertung der Schwere und Chronizität der Symptome des Patienten, des Potenzials für

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung und des klinischen Ansprechens auf frühere medikamentöse Therapien zur Behandlung von ADHS durchgeführt werden.

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten entsprechend den aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Leitlinien basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer bereits seit der Kindheit bestehenden ADHS vorliegen und dies sollte rückblickend bestätigt werden (anhand von Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine verfügbar sind, durch geeignete strukturierte Instrumente oder Befragungen). Entsprechend der klinischen Beurteilung sollte eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert (wie zum Beispiel in der sozialen, akademischen und/oder beruflichen Leistungsfähigkeit) und die mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst. Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes.

Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische sowie soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung des erwachsenen Patienten mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende chronische Symptome in der Anamnese charakterisiert sein kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, Impulsivität und Hyperaktivität.

Methylphenidat
N06BA04
Ritalin® Adult

Ritalin Adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen indiziert.

Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Erwachsenen

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder der aktuellen Richtlinie in ICD gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Erwachsene mit ADHS zeigen Symptome, die durch Ruhelosigkeit, Ungeduld und Unaufmerksamkeit charakterisiert sein können. Symptome wie Hyperaktivität nehmen möglicherweise durch Anpassung, neurologische Entwicklung und Selbstmedikation mit zunehmendem Alter ab. Symptome der Unaufmerksamkeit sind vorherrschender und haben eine größere Auswirkung auf Erwachsene mit ADHS. Die Diagnose bei Erwachsenen sollte ein strukturiertes Interview mit dem Patienten zum Erfassen der aktuellen Symptome einschließen. Das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter ist notwendig und muss retrospektiv festgestellt werden (durch Patientenakten oder wenn nicht verfügbar, anhand geeigneter und strukturierter Instrumente/Interviews). Die Diagnose darf sich nicht ausschließlich auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Die Entscheidung zur Anwendung eines Stimulans bei Erwachsenen muss auf Basis einer sehr sorgfältigen Einschätzung beruhen und die Diagnose sollte mäßige oder schwere funktionelle Beeinträchtigungen in mindestens zwei Situationen einschließen (zum Beispiel soziale, schulische und/oder berufliche), die sich auf verschiedene Aspekte des Lebens des Einzelnen auswirken.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Atomoxetin N06BA09 Strattera®	<p>Strattera wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet. Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung von ADHS verfügt, wie z. B. ein Kinderarzt, ein Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder ein Psychiater. Eine Diagnose sollte gemäß der jeweils gültigen DSM-Kriterien oder ICD-Richtlinien erfolgen. Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren. Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und eine Strattera-Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn nicht sicher ist, dass ADHS-Symptome in der Kindheit vorhanden waren. Die Diagnose kann nicht aufgrund des ausschließlichen Vorhandenseins von nur einem oder mehreren ADHS-Symptomen gestellt werden. Laut klinischer Einschätzung des Behandlers sollte die ADHS-Symptomatik zumindest mittelgradig ausgeprägt sein, charakterisiert durch zumindest mittelgradige Beeinträchtigungen in mindestens zwei unterschiedlichen Lebensbereichen (z. B. soziales, akademisches und/oder berufliches Funktionsniveau), und somit verschiedene Aspekte des Lebens betreffen.</p>
-------------------------------------	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand 10/2018)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-197 (Lisdexamfetamin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	20
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	31
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	32
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CGI ADHD-S; -I)	(- Clinical Global Impression (-ADHD-Severity; -Improvement)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	lack of efficacy
LoE	Level of Evidence
MPH	Methylphenidate
MTC	mixed treatment comparison
NCCMH	National Collaborating Centre for Mental Health
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OROS MPH	methylphenidate extended release
ROR	Rate of OR
RPCCT	randomized, placebo-controlled clinical trials
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardised mean differences
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 789 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert

3.3 Systematische Reviews

Chierrito de Oliveira D et al., 2017 [1].

Safety of Treatments for ADHD in Adults: Pairwise and Network Meta-Analyses

Fragestellung

the objective of this study was to synthesize evidence comparing the safety profile of any available drug used to treat ADHD in adult patients with no associated comorbidities

Methodik

Population:

- adult patients with ADHD

Intervention:

- atomoxetine, bupropion and bavisant being immediate release drugs, and mixed amphetamine salts and methylphenidate OROS having extended release

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- outcomes were anorexia, decreased appetite, insomnia, sleepiness, and diminished libido

Recherche/Suchzeitraum:

- electronic databases, such as PubMed/Medline, Scopus, Science Direct, The Cochrane Library, Web of Science, SciELO, PsycINFO, and International Pharmaceutical Abstracts
- updated in June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- methodological quality, according to the Jadad Scale and risk of bias by the tool available from the Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs (Adler, Spencer, et al., 2009; Adler, Zimmerman, et al., 2009; Goto et al., 2017; Hamedi et al., 2014; Spencer et al., 2008; Sutherland, Adler, Chen, Smith, & Feltner, 2012; Michelson et al., 2003; Weisler et al., 2006; Weisler et al., 2012; Young et al., 2011)
 - with five of them referring to atomoxetine,
 - two reporting extended-release mixed amphetamine salts,
 - one describing methylphenidate OROS,
 - one on bupropion,
 - one about bavisant.

Charakteristika der Population:

- average period of treatment was of 10.5 weeks, with 4 and 24 weeks being the shortest and longest periods
- total number of randomized patients was 3,006 individuals,
- average age of 37.1 years.

Qualität der Studien:

- Considering studies' methodological quality, the average score obtained from the Jadad Scale was 4.0,
 - seven articles presented higher quality, and three were moderate
 - The risk of bias showed that most studies did not properly describe the allocation concealment.

Table 1. Main Characteristics of the Studies Included in the Systematic Review.

Authors, year	Country	Drugs	Jadad*	Total N	Males (%)	Average age (SD)	Randomizing period (weeks)	Initial and final dosage (mg/day)
Sutherland, Adler, Chen, Smith, and Feltner (2012)	USA	ATM	3	144	NR	(NR)	7	40-100
Michelson et al. (2003)	North America	ATM	5	536	348 (64.9)	41.2 (NR)	10	60-120
Goto et al. (2017)	Japan, South Korea, Taiwan	ATM	3	388	185 (47.7)	32.3 (8.0)	10	40-120
Adler, Zimmerman, et al., (2009)	USA	ATM	4	501	NR (50.0)	37.6 (NR)	24	25-100
Young, Sarkis, Qiao, and Wietecha (2011)	USA	ATM	4	502	239 (47.6)	41.3 (NR)	24	40-100
Adler, Spencer, et al., (2009)	USA	MTF	5	229	129 (56.3)	39.1 (NR)	7	36-108
Weisler et al. (2006)	NR	SMA	4	248	149 (60.1)	39.2 (NR)	4	20-60
Spencer et al. (2008)	USA	SMA	4	272	136 (50.0)	36.5 (10.2)	7	12.5-75
Hamed et al. (2014)	Iran	BUP	3	42	27 (64.3)	33.5 (NR)	6	75-150
Weisler et al. (2012)	USA	BAV (3 mg)	5	144	NR	33.2 (NR)	6	3.0

Note. Total N = Total number of participants (treated + placebo groups); ATM = atomoxetine; NR = not related; MTF = methylphenidate OROS; SMA = extended-release mixed amphetamine salts; BUP = bupropion; BAV = bavisant.
 *Score obtained on the Jadad Scale for the quality evaluation of the included studies.

Studienergebnisse:

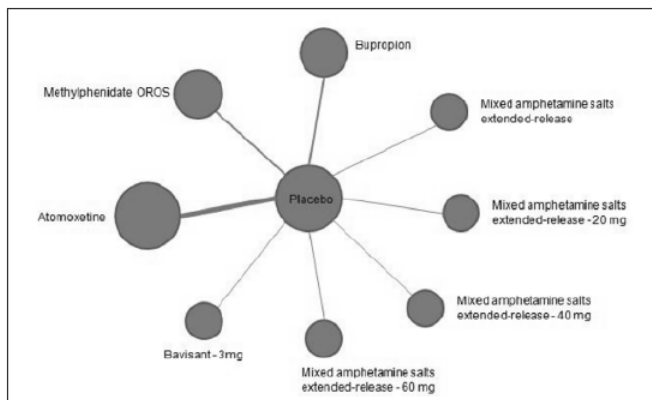


Figure 2. Network with all comparisons of the treatments.
 Note. The size of the nodes corresponds to the number of clinical trials for each drug. A line connects treatments compared to the placebo in a direct way with thickness corresponding to the number of clinical trials that evaluate the comparison.

- Direct comparisons against placebo
 - pairwise meta-analyses with atomoxetine versus placebo and extended-release mixed amphetamine salts versus placebo - in both comparisons and for all outcomes, placebo was considered safer, leading to fewer adverse events, similar results were obtained with the mixed treatment comparison (MTC) analyses
 - In MTC, we also found statistically significant differences when comparing drugs versus placebo for the outcomes of diminished appetite, insomnia, sleepiness, and diminished libido (table 3)
- Indirect comparisons:
 - we did not find clinical trials that directly compared atomoxetine and methylphenidate OROS for sleepiness, the result was obtained only from MTC and revealed that atomoxetine was more related to this outcome (OR = 0.24, 95% CrI = [0.06, 0.97])

Table 3. Final Results of the Statistically Significant Comparisons by Traditional Pairwise and Network Meta-Analyses.

Adverse effects	Comparisons	Pairwise meta-analysis	MTC
		OR (95% CI)	OR (95% CrI)
Decreased appetite	Atomoxetine and placebo	0.18 [0.10, 0.31] 0.08 [0.03, 0.18]	0.15 [0.05, 0.38] 0.06 [0.00, 0.51]
	Mixed amphetamine and placebo extended-release		
Insomnia	Atomoxetine and placebo	0.47 [0.30, 0.76] 0.28 [0.16, 0.49]	0.48 [0.27, 0.88] 0.23 [0.06, 0.76]
	Mixed amphetamine and placebo extended-release		
Sleepiness	Atomoxetine and methylphenidate OROS	NE	0.24 [0.06, 0.97]
Diminished libido	Atomoxetine and placebo	0.27 [0.12, 0.63]	0.28 [0.08, 0.90]

Note. MTC = mixed treatment comparison; OR = odds ratio; CI = confidence interval; CrI = credibility interval; NE = not evaluated.

- results showed robustness of the network (OR = -1.38, 95% CrI = [-4.59, 0.72]) for the direct comparison; OR = -1.50, 95% CrI = [-3.50, 0.15] for indirect comparison; and OR = -1.41, 5% CrI = [-2.90, -0.03] for mixed ones) with $p = .93$ ($>.05$).
- Atomoxetine presented the highest chance of causing decreased libido (77%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Most comparisons in the literature are against placebo (atomoxetine versus placebo; mixed amphetamine salts versus placebo), and confirmed that active-drugs have the potential to cause more adverse events

head-to-head comparisons showed that methylphenidate OROS was safer than atomoxetine, leading to fewer sleep disorders

Kommentare zum Review

Studienqualität moderat bis hoch für ATM, MPH

Placebos sicherer als Medikation; ATM geht mit mehr Nebenwirkungen einher; MPH safer als ATM

Cortese S et al., 2018 [2].

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

Fragestellung

We aimed specifically to compare ADHD medications in terms of efficacy on core ADHD symptoms, clinical global functioning, tolerability, acceptability, and other clinically important outcomes

Methodik

Population:

- Patients (children, adolescents, adults) with ADHD
- adults (≥18 years) with a primary diagnosis of ADHD according to DSM-III, DSM III-R, DSM-V(TR), DSM-5, ICD-9, or ICD-10

Intervention:

- medications: amphetamines (including lisdexamfetamine), atomoxetine, bupropion, clonidine, guanfacine, methylphenidate (including dexamethylphenidate), and modafinil

Komparator:

- comparing amphetamins with each other or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: Efficacy, tolerability (side-effects)
- Secondary outcomes: change in severity of ADHD symptoms, clinical global functioning, acceptability, change in weight and blood pressure

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, BIOSIS Previews, CINAHL, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, ERIC, MEDLINE, PsycINFO, OpenGrey, Web of Science Core Collection, ProQuest Dissertations and Theses (UK and Ireland), ProQuest Dissertations and Theses (abstracts and international), and the WHO International Trials Registry Platform, including ClinicalTrials.gov,
- from the date of database inception to April 7, 2017; literature search, study selection, and data extraction were done between Jan 11, 2014, and Sept 9, 2017,

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool
- certainty of evidence with the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach for network meta-analyses

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- 133 studies were retained for the network meta-analysis,
 - 81 studies in children and adolescents with n 14 346 children and adolescents
 - 51 studies in adults with n=10 296 adults
 - 1 study including children, adolescents, and adults.

Qualität der Studien:

- The risk of bias was overall low in 27.5% of studies in adults, unclear in 56.8%, and high in 15.7%
- Confidence of estimate for primary outcomes was low or very low in multiple comparisons, reducing the certainty of the findings.

Studienergebnisse:

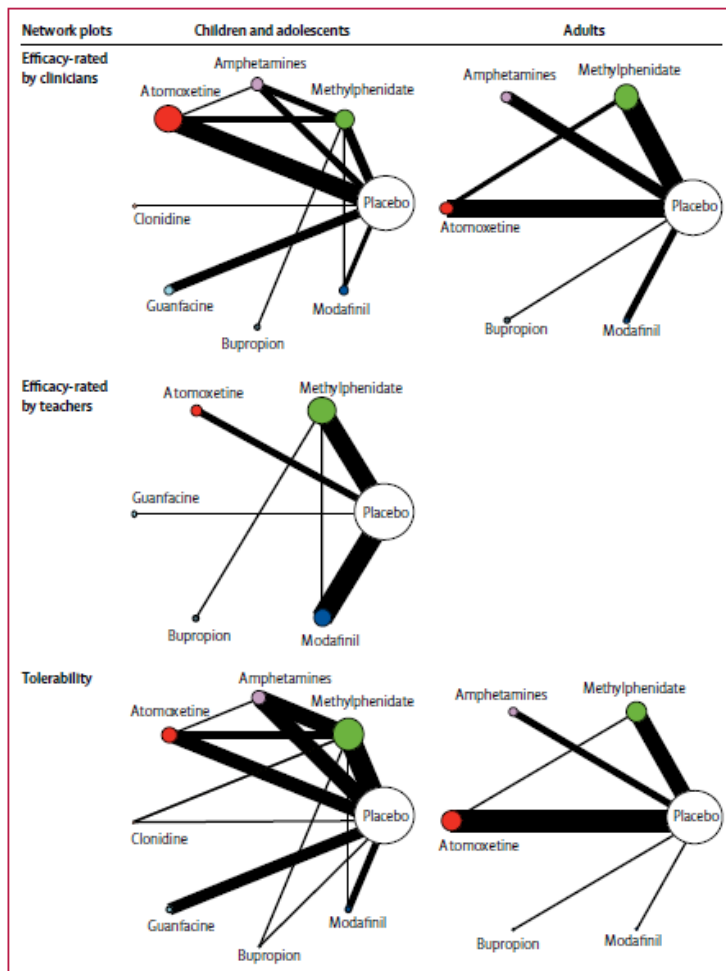


Figure 2: Network of eligible comparisons for efficacy and tolerability

The width of the lines is proportional to the number of trials comparing every pair of treatments, and the size of every circle is proportional to the number of randomly assigned participants (sample size). The number of trials for pairs of treatments ranged from 22 (eg, studies of tolerability of methylphenidate vs placebo in children and adolescents) to one (several comparisons).

- ADHD core symptoms (Fig 3)
 - In adults, amphetamines, methylphenidate, bupropion, and atomoxetine were superior to placebo, modafinil was not superior to placebo
 - In adults, amphetamines were significantly superior to modafinil, atomoxetine, and methylphenidate
 - In adults, methylphenidate, atomoxetine, and bupropion were superior to modafinil
- Tolerability: (data from n=5.362 adults)
 - In adults, modafinil, amphetamines, methylphenidate, and atomoxetine were inferior to placebo
 - No differences in tolerability were noted between active drugs
- Efficacy: (data from n= 8131 adults)
 - In adults, the common heterogeneity SD for efficacy rated by clinicians and tolerability was 0.178 and 0.282
 - test of global inconsistency did not show any significant difference for the primary outcomes
- Clinical global functioning
 - In adults, amphetamines (OR 4.86, 95% CI 3.30–7.17), bupropion (OR 3.43, 95% CI 1.45–8.14), and methylphenidate (OR 3.08, 95% CI 2.04–4.65) were superior to Placebo on the CGI-I scale
- Weight
 - was decreased significantly by amphetamines in adults, SMD -0.60 95%CI, -1.03 to -0.18 ; and methylphenidate in adults, SMD -0.74 , 95%CI -1.20 to -0.28) compared with placebo
- Blood pressure
 - Systolic blood pressure was increased with use of methylphenidate (SMD 0.17, 95%CI 0.05–0.30) in adults, compared with placebo
 - Use of amphetamines (SMD 0.21, 95%CI 0.12–0.31), atomoxetine (SMD 0.28, 95%CI 0.18–0.37), and methylphenidate (SMD 0.24, 95%CI 0.14–0.33) in children and adults, and atomoxetine (SMD 0.19, 95%CI 0.08–0.30) and methylphenidate (SMD 0.20, 95%CI 0.08–0.32) in adults, significantly increased diastolic blood pressure compared with placebo
- Acceptability:
 - compared with placebo amphetamines (OR 0.68, 95%CI 0.49–0.95) in adults were significantly better

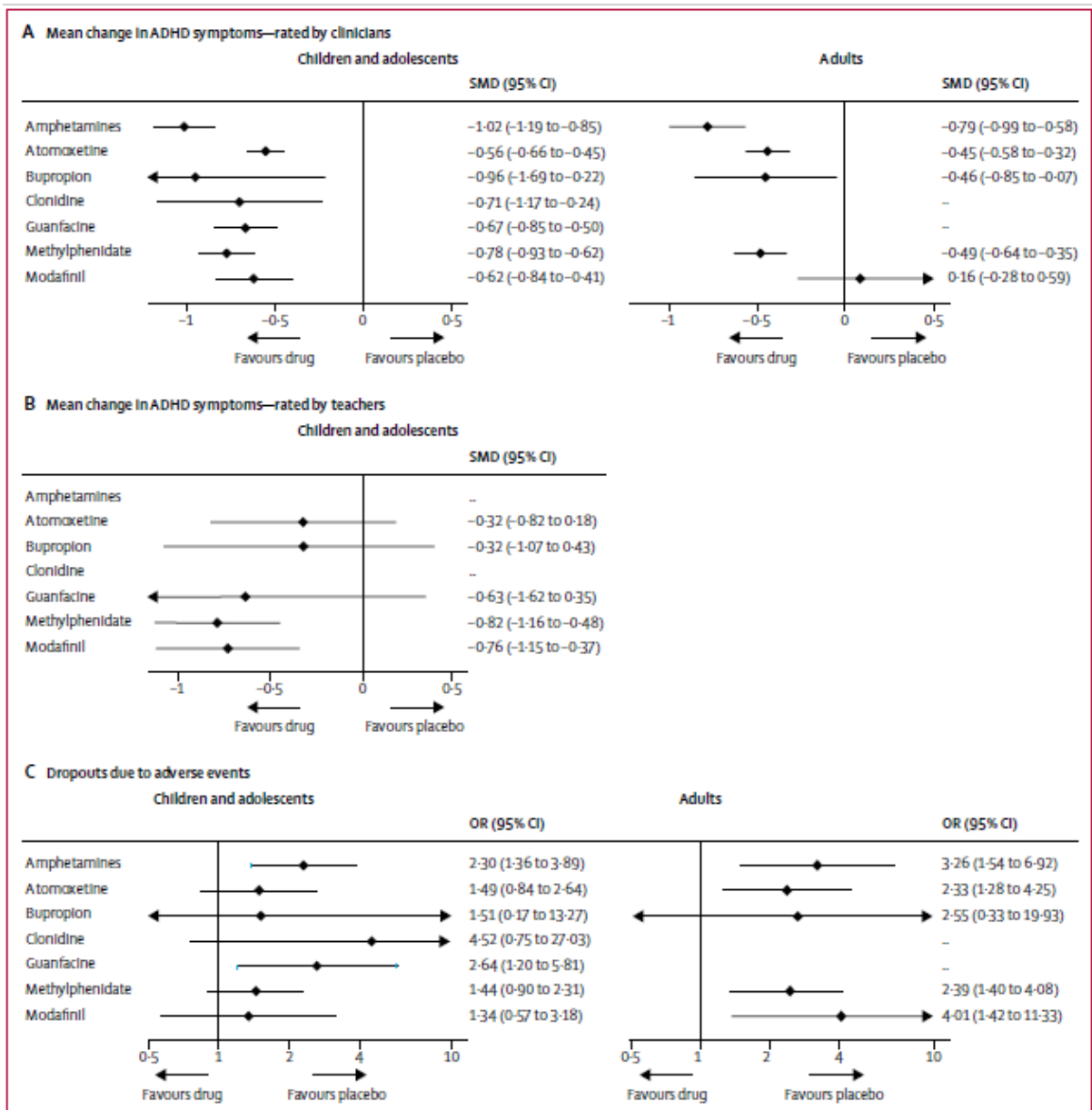


Figure 3: Forest plots of network meta-analysis results

Plots include all trials for efficacy and tolerability and are compared with placebo as reference. No data for clonidine and guanfacine in adults are reported because no studies identified by our search tested these two drugs in adults. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder. OR=odds ratio. SMD=standardised mean difference.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, all medications, except modafinil in adults, were more efficacious than placebo for the short-term treatment of ADHD, and they were less efficacious and less well tolerated in adults than in children and adolescents

Amphetamins for adults as preferred first-choice medications

Kommentare zum Review

- Only results for adults were extracted here; keine direkten oder indirekten Effekte berichtet

- Confidence of estimate for primary outcomes was low or very low in multiple comparisons, reducing the certainty of the findings.
- ATX & MPH bewirken Veränderung der Symptome im Vergleich zu Placebo; warden jedoch auch weniger gut toleriert im Vergleich zu Placebo
- Verbesserung des clinical functioning durch MPH vs. Placebo;
- Verringerung des Gewichts, sowie Erhöhung von systolischem und diastolischem Blutdruck durch MPH vs. placebo, ATX erhöht ebenfalls diastolischen bp

Cunill R et al., 2016 [3].

Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients

Fragestellung

aimed at investigating the effect of patient-, intervention-, and study designrelated covariates on the efficacy, safety, and treatment discontinuation of pharmacological interventions for ADHD in adulthood

Methodik

Population:

- adults with ADHD as diagnosed using the DSM-III or subsequent editions

Intervention:

- pharmacological interventions: methylphenidate, dexamethylphenidate, dexamphetamine, mixed amphetamine salts, atomoxetine, bupropion, modafinil, guanfacine, clonidine, imipramine, and desipramine

Komparator:

- placebo, pharmacological interventions

Endpunkte:

- primary study outcome: all-cause treatment discontinuation, defined as the proportion of patients randomized who did not complete the study for any reason
- Secondary outcomes: (1) ADHD symptom severity, giving preference to change scores over endpoint ones and to clinician-rated scales over patient-rated ones; (2) discontinuation due to lack of efficacy (LoE); (3) discontinuation due to adverse events (AEs); and (4) patients experiencing any AE.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature search up to 3 January 2015

- PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PsycINFO, www.clinicaltrialsregister.eu, www.clinicaltrials.gov, controlled trials, FDA, EMA, and laboratory web pages

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration instrument
- registered with the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD42014014200

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 43 articles describing 44 RPCCT were included, which involved 47 drug vs. placebo comparisons because 3 studies were three-armed
- The presence of a psychiatric comorbidity was an inclusion criterion in 11 out of 44 RPCCT
- The majority of studies were multiple-site (72.5 %)
- A placebo lead-in period was included in 19 % of RPCCT
- atomoxetine (12 studies, 3707 patients, mean dose=89.4 mg/day),
- methylphenidate OROS (10 studies, 2340 patients, mean dose=62.7), other methylphenidate formulations (10 studies, 1657 patients, mean dose=43.6)

Charakteristika der Population:

- studies enrolled 9952 patients with a mean age of 36.2 years old, men (56%)
- Patients showed moderate ADHD severity and 26.1 % of them had been previously treated with stimulants

Qualität der Studien:

- For the majority of studies and outcomes, the risk of bias was deemed to be low or unclear (see Table 1).
 - In 23 % of studies, a judgment of high risk of attrition bias was given to efficacy and AEs
 - the risk of attrition bias for discontinuation-related outcomes in all studies was low because

Studienergebnisse:

- Treatment discontinuation, efficacy, and safety
 - Discontinuation rate was slightly higher with medication than with placebo (31 vs. 29 %; OR=1.18; 95 % confidence interval (CI) 1.02, 1.36; p=0.003)
 - Between study variability: effect size of pharmacological interventions ranged from a lower discontinuation rate with medication (OR=0.40) to a markedly unfavorable outcome (OR=2.22). This variability became manifest with moderate statistical heterogeneity ($I^2=47\%$, $p<0.001$).
 - one in 10 patients who received pharmacological treatment discontinued due to AEs, with this rate being higher with active medication than with placebo (10.9 vs. 3.5 %; OR=3.08; 95 % CI 2.51, 3.78; $p<0.00001$) – no heterogeneity ($I^2=0\%$, $P=0.539$).

- Discontinuation due to LoE was infrequent and was higher with placebo than with the active compound (2.9 vs. 5.7 %, OR=0.46 (0.33, 0.64), p<0.00001) – moderate statistical heterogeneity (I²=33 %, p=0.062)
- ADHD symptom severity
 - Pharmacological treatment was more efficacious than placebo in reducing ADHD symptom severity (SMD=0.45; 95 % CI 0.37, 0.52; p<0.00001) – high statistical heterogeneity (I²=54 %, p<0.001)
- Adverse events
 - The proportion of patients experiencing an AE was larger in the group receiving the active intervention (78 vs. 63 %; OR=2.29; 95 % CI 1.97, 2.66) - Between-study variability was notable; statistical heterogeneity (I²=43 %, p=0.006) (Fig. 3).

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Overall, pharmacological treatment of adults with ADHD was associated with slightly higher allcause treatment discontinuation than placebo (difference was small)
- Notable variability across studies
- Pharmacological treatment was more efficacious than placebo for reducing ADHD symptom severity. The effect size was low/moderate but notable heterogeneity was found
- Efficacy on symptoms was found to be larger in studies investigating stimulant drugs than in those investigating non-stimulant ones
- Within a range of 4 to 26 weeks, we found that the longer the study duration, the smaller the efficacy of pharmacological treatment for reducing ADHD symptoms
- AEs were more frequent with pharmacological treatment than with placebo
- Prior treatment with psychostimulants was also found to be associated with a smaller difference between drug and placebo in the development of AEs

Kommentare zum Review

Studienqualität eher niedrig bis moderat, hohe Variabilität zwischen den Studien

Keine spezifischen Auswertungen von Studien nur für MPH oder ATX – daher keine spezifische Aussage möglich

Moukhtarian TR et al., 2017 [5].

Effects of stimulants and atomoxetine on emotional lability in adults: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

primary aim was to quantify the effects of stimulants and atomoxetine on EL (emotional lability)

secondary aim was to contrast the effects of stimulants and atomoxetine on EL with the effects on the core ADHD symptoms of inattention and hyperactivity-impulsivity in the same studies

MethodikPopulation:

- participants were adults aged 18–60 years with any mental health diagnosis associated with emotional lability (EL)

Intervention:

- stimulants (methylphenidate and dexamphetamine/ lisdexamfetamine) and atomoxetine

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Primary outcome: Emotional lability
- Secondary outcome: DSM-IV ADHD symptoms

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase (1974 to 2015 June 10th), PsychInfo (1806 to June week 2, 2015) and Ovid Medline1 (1946 to June week 1, 2015). Unpublished or ongoing trials were searched on the clinicaltrials.gov website. Authors were contacted to request missing data
- Update search until 2nd May, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook of Systematic Reviews

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- 9 studies, n= 2.122 participants
- 57% male, mean age – 34.02 yrs

Qualität der Studien:

- Overall study quality: low due to many unclear risks

Table 2
Study quality appraisal (scored as low, high or unclear risk).

First Author	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	Overall risk	Other limitations
Reimherr et al. (2007)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	N/A	Unclear	No
Wender et al. (2011)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	N/A	Unclear	No
Reimherr et al. (2005)	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	N/A	Unclear	No
Adler et al. (2013)	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low	N/A	Unclear	No
Adler et al. (2014)	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	No
Rosler et al. (2010)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	N/A	Unclear	No
Marchant et al. (2011)	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	N/A	Unclear	No
Goto et al. (2011)	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	N/A	Unclear	No
Retz et al. (2012)	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	N/A	Unclear	No

Studienergebnisse:

Main effects from the meta-analysis

- ADHD treatment with stimulants (OROSmethylphenidate, IR-methylphenidate, Lisdexamphetamine, methylphenidate-ER, methylphenidate transdermal system) and atomoxetine had:
 - a moderate effect on EL (9 studies, SMD = -0.41; 95% CI: -0.57 to -0.25, $z = 5.14$, $P = 2.7 - 10^{-7}$); heterogeneity high ($X^2 = 27.40$, $I^2 = 70.8\%$, $P = 0.001$)
 - a large effect on ADHD symptoms (9 studies, SMD = -0.8; 95% CI: -1.07 to -0.53, $z = 5.85$, $P = 4.9 - 10^{-9}$); heterogeneity high ($X^2 = 72.09$, $I^2 = 88.9\%$, $P < 0.001$)

Subgroup analyses:

- In the subgroup analysis of stimulants only, a higher effect size was found on EL symptoms (6 studies, SMD = -0.57; 95% CI: -0.80 to -0.34, $z = 4.90$, $P = 9.6 - 10^{-7}$), compared to the small effect of atomoxetine on EL (3 studies, SMD = -0.21; 95% CI: -0.34 to -0.08, $z = 3.25$, $P = 0.001$).
- effects of stimulants and atomoxetine on core ADHD symptoms:
 - a large treatment effect of stimulants on core ADHD symptoms (6 studies, SMD = -0.98; 95% CI: -1.51 to -0.44, $z = 3.58$, $P = 3.4 - 10^{-4}$)
 - a moderate to large treatment effect of atomoxetine (3 studies, SMD = -0.57; 95% CI: -0.68 to -0.45, $z = 9.76$, $P = 1.7 - 10^{-22}$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, we found an effect of stimulants and atomoxetine of $d = 0.41$ (CI: -0.57 to -0.25) for EL symptoms and $d = 0.8$ (CI: -1.07 to -0.53) for ADHD symptoms

Subgroup analyses also indicated that stimulants might have a stronger effect on reducing EL symptoms than atomoxetine

Kommentare zum Review

Es konnte auch gezeigt werden, dass die Effekte der Medikation mit dem Endpunkt Messinstrument variieren

Ergebnisse nicht einzeln für MPH oder ATX aufgeschlüsselt

Studienqualität niedrig

Pievsky MA et al., 2018 [8].

Neurocognitive effects of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis

Fragestellung

primary aim: to quantify the effect of MPH, as compared with placebo, on the overall neurocognitive performance of adults with ADHD across double-blind randomized controlled trials.

A secondary aim was to examine the effects of MPH on specific neurocognitive domains, with particular attention to reaction time variability, intelligence/ achievement, vigilance, working memory, and response inhibition.

MethodikPopulation:

- adults with ADHD

Intervention:

- Methylphenidate (MPH)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primary outcome: overall neurocognitive performance
- Secondary outcome: specific neurocognitive domains, with particular attention to reaction time: variability, intelligence/ achievement, vigilance, working memory, and response inhibition

Recherche/Suchzeitraum:

- PsycINFO, MEDLINE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ERIC, and ClinicalTrials.gov databases from inception until November 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies, representing 21 unique studies.

Charakteristika der Population:

- The studies involved 832 total participants (MPH only=254, placebo only=263, both MPH and placebo=315),
- with an average trial length of 18 days (range=2–49) and an average of 13 days in each condition (range=1–49).

Qualität der Studien:

- meta-analysis was conducted on just those studies that were found to be at low or unclear risk for all areas of bias, effect size for this group of studies was $g=0.11$
- presence of publication bias favoring MPH over placebo, as well as a revised estimate of the true effect size of $g=0.08$

Studienergebnisse:

- The studies on average yielded a small, significant effect size, $g=0.17$, $p < .01$, 95% CI=[0.05, 0.28], with little evidence of heterogeneity, $Q(20)=15.05$, $p=.77$, $I^2=0$ – indicating that overall neurocognitive performance was slightly better in the MPH condition than in the placebo condition
- Neurocognitive performance on MPH was significantly better than on placebo for the following domains: working memory (mean $g=0.13$), reaction time variability (0.16), vigilance (0.22), driving (0.22), and response inhibition (0.23)
- three studies evaluated the effects of MPH and placebo on driving performance of adults with ADHD, and the pooled results revealed that participants drove better on MPH than they did on placebo (mean $g=0.22$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Adults with ADHD demonstrated overall improved neurocognitive performance on MPH, as compared to placebo, with a mean effect size of $g=0.17$
- MPH improved the performance of adults with ADHD on objective neurocognitive measures and on tests of driving

Kommentare zum Review

Kleine Effekte, aber wahrscheinlich bedeutsam

quality of the evidence is not strong – Publikationsbias liegt vor; Berichtsqualität und methodische Qualität der Studien schlecht

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, 2017 [4].

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP); Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), etc.

Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter" AWMF-Registernummer 028-045

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie soll in allen Bereichen der Prävention, Diagnostik und Behandlung der ADHS im Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenalter eingesetzt werden und richtet sich an alle ambulanten, teilstationären und stationären Versorgungseinrichtungen und Berufsgruppen, die Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit psychischen Störungen oder speziellem Förderbedarf diagnostizieren oder eine Therapie für Personen mit ADHS anbieten oder Patienten mit ADHS und ihre Familien beraten (einschließlich geleiteter Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist es, empirisch fundierte Handlungsempfehlungen für eine nach Alter, Schweregrad und assoziierten Störungen differenzierte valide Diagnostik und Differentialdiagnostik zu geben und entsprechende Algorithmen zur Therapie der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zu entwickeln, die neben der Schwere der Symptomatik auch Art und Ausmaß funktioneller Beeinträchtigungen, komorbide Störungen, Teilhabe, gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Rahmenbedingungen, einschließlich der Präferenzen der Patienten und ihrer Familien bezüglich der therapeutischen Optionen, berücksichtigt; Schlüsselempfehlungen zwischen allen an der Versorgung beteiligten Gruppen unter Einbeziehung von Patienten- und Angehörigenvertretern abzustimmen, darzulegen und zu implementieren.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Leitlinienrecherche erfolgte in der Leitliniendatenbank des Guidelines International Network (G-I-N; 20.10.2010), der Homepage des Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; www.sign.ac.uk; 9.12.2010), der Homepage des National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline (NICE; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72>, 9.12.2010) sowie in der elektronischen Datenbank Medline (PubMed; 9.12.2010). Die Suche in der Leitliniendatenbank des Guidelines International Network (www.g-i-n.net) am 20.10.2010 mit dem Suchbegriff „ADHD“
- Aktualisierungsrecherchen für die ausgewählten Leitlinien erfolgten zuletzt im Juli 2016 über die Web-Site von NICE, SIGN und AAP (Suchworte: ADHD; Guideline).
- Für den Zeitraum vom 31.10.2014 bis August bzw. September 2016 (Datum der Suchanfrage: 03.08.2016 - 18.09.2016), der von der Quell- bzw. den Referenzleitlinien nicht abgedeckt wurde, erfolgten für alle klinischen Fragestellungen, für die neue Erkenntnisse

durch eine de-novo Recherche erwartet werden konnten, ergänzende systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken der Cochrane-Library, PubMed, und PsychInfo

LoE

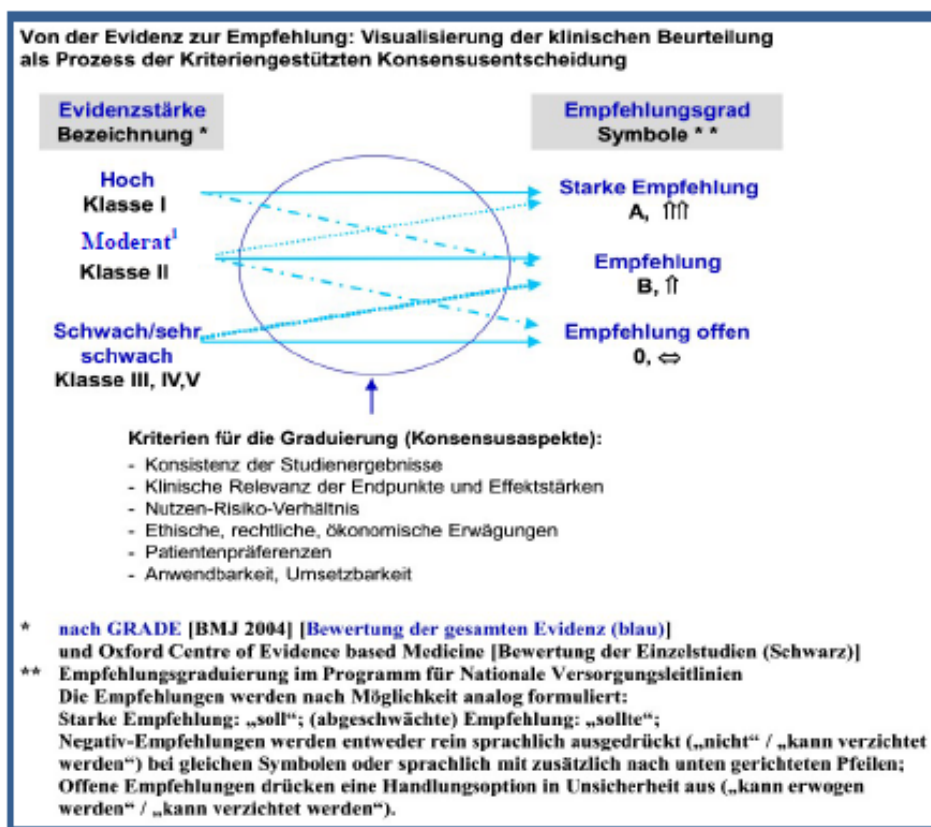


Abbildung 1: Von der Evidenzbewertung zur Empfehlungsgraduierung nach GRADE-Verfahren (AWMF-Ständige Kommission Leitlinien, 2012)[5]; ¹ mäßig durch moderat ersetzt (aktuelle Nomenklatur)

GoR

Tabelle 2: Graduierung von Empfehlungen (nach AWMF, 2012)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbolik
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht	↑↑
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht	↑
0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden	⇔
KKP*	Gute klinische Praxis		-

KKP*(„Klinischer Konsenspunkt“ bzw. Expertenkonsens): Empfohlen als gute klinische Praxis („Good Clinical Practice Point“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

Tabelle 8: Klassifikation der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens / kein Konsens	< 50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen: Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen aus Deutschland; Bildung einer Steuerungsgruppe aus Vertretern der jeweiligen Fachgesellschaften/Organisationen
- Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten – vertreten durch Bundesverband ADHS Deutschland e. V.
- Stimmberechtigung und Interessenkonflikte: potentielle Interessenkonflikte wurden schriftlich kenntlich gemacht, dokumentiert und bewertet; jeder Vertreter der Fachorganisationen in der Steuerungsgruppe hatte Stimmrecht

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad: stark)

1.4.2. Welche Präparate sind zur Behandlung empfohlen?

Wenn eine medikamentöse Behandlung indiziert ist, sollen Stimulanzen (Methylphenidat, Amfetamin und Lisdexamfetamin), Atomoxetin und Guanfacin, als mögliche Optionen zur Behandlung der ADHS in Betracht gezogen werden. Der jeweils aktuelle Zulassungsstatus sollte beachtet werden.

Hinweise zur Evidenz im Abschnitt II.2.4.1 und in der Evidenztabelle im Methodenreport Anhang 11.4.4.

Zustimmung zur Empfehlung: ohne COI 91,67% - alle 91,3%

Qualität der Evidenz: Hoch

Empfehlungsgrad: Starke Empfehlung, ↑↑, A

Empfehlung 2 (Empfehlungsgrad)

- Patienten, bei denen sich eine Behandlung mit Stimulanzien trotz Aufdosierung auf die maximal tolerierbare Dosis als ineffektiv erwiesen hat, ein anderes Stimulanz, Atomoxetin oder Guanfacin wählen.

Zustimmung zur Empfehlung: ohne COI 95% – alle 96,15%

Hinweise zur Evidenz im Abschnitt II.2.4.3 und in der Evidenztabelle im Methodenreport Anhang 11.4.4.

Qualität der Evidenz: Hoch

Empfehlungsgrad: Starke Empfehlung, ↑↑, A

Kommentar zur Empfehlung (Stand Ende 2017):

[...] „Die Behandlung von Erwachsenen ab dem 18. Lebensjahr kann mit zwei Methylphenidat Präparaten mit verzögerter Wirkungsfreisetzung begonnen werden (Medikinet adult®, Ritalin adult®). Die Verschreibung ist bis ins höhere Lebensalter möglich. Bei älteren Personen – eine genaue Altersdefinition wird vom GBA in den Fachinformationen nicht angegeben – soll keine Verschreibung vorgenommen werden.

Die Behandlung der ADHS kann im Erwachsenenalter auch mit Atomoxetin begonnen werden. Hier findet sich in der Fachinformation der Hinweis, dass ab dem 65. Lebensjahr keine Erfahrungswerte zu dieser Behandlung verfügbar sind. Dies ist ein Anhaltspunkt, dass die Behandlung mit Atomoxetin in diesem Alter nur nach besonders kritischer Bewertung der Indikation vorgenommen werden soll.

Wenn eine Behandlung während der Jugend mit Oros-Methylphenidat erfolgte, kann diese in das Erwachsenenalter fortgeschrieben werden.

Weiterführende Informationen zu den einzelnen Präparaten können den jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen werden. Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass alle Angaben ohne Gewähr sind und jegliche Haftung durch fehlerhafte, unvollständige oder veraltete Informationen ausgeschlossen wird.“ [...]

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad)

1.4.5.4. Antipsychotika sollen für die Behandlung einer ADHS ohne assoziierte Störungen nicht eingesetzt werden.

Hinweise zur Evidenz im Abschnitt II.2.4.3 und in der Evidenztabelle im Methodenreport Anhang 11.4.4.

Zustimmung zur Empfehlung: ohne COI 100% - alle 100%

Qualität der Evidenz: Expertenkonsens

1.4.5.5. Bei Patienten mit ADHS, deren Symptomatik weder auf Stimulanzien (Methylphenidat, Dexamfetamin) noch auf Atomoxetin oder Guanfacin anspricht bzw. bei welchen die genannten Medikamente zu nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen führen, kann eine Kombination verschiedener Wirkstoffe erwogen werden.

Hinweise zur Evidenz im Abschnitt II.2.4.3 und in der Evidenztabelle im Methodenreport Anhang 11.4.4.

Zustimmung zur Empfehlung: ohne COI 94,12% – alle 90,91%

Qualität der Evidenz: Expertenkonsens

Referenzen aus Leitlinien Anhang 11.4.4:

64. Chan, E., J.M. Fogler, and P.G. Hammerness, Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. JAMA, 2016. 315(18):1997-2008.
65. Pringsheim, T., et al., The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. Can J Psychiatry, 2015. 60(2):42-51.
66. Ruggiero, S., et al., Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol, 2014. 24(10):1578-90.
67. Hervas, A., et al., Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. Eur Neuropsychopharmacol, 2014. 24(12):1861-72.
68. Wilens, T.E., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015. 54(11):916-25 e2.
69. Newcorn, J.H., et al., Extended-release guanfacine hydrochloride in 6-17-year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. J Child Psychol Psychiatry, 2016. 57(6):717-28.
70. Huss, M., et al., Guanfacine extended release for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy following prior methylphenidate treatment. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016. 112:1085-101.
71. Cutler, A.J., et al., Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014. 53(10):1092-101.
72. Stein, M.A., et al., Does Guanfacine Extended Release Impact Functional Impairment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? Results from a Randomized Controlled Trial. CNS Drugs, 2015. 29(11):953-62.
73. Young, J., et al., Efficacy of guanfacine extended release assessed during the morning, afternoon, and evening using a modified Conners' Parent Rating Scale-revised: Short Form. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2014. 24(8):435-41.
74. Maneeton, N., et al., Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. Drug Des Devel Ther, 2014. 8:1685-93.
75. Fridman, M., et al., Predicted effect size of lisdexamfetamine treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in European adults: Estimates based on indirect analysis using a systematic review and meta-regression analysis. Eur Psychiatry, 2015. 30(4):521-7.
76. Buoli, M., M. Serati, and W. Cahn, Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. Expert Rev Neurother, 2016. 16(2):131-44.
77. Coghill, D.R., et al., A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. CNS Drugs, 2014. 28(6):497-511.
78. Stuhec, M., et al., Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. J Affect Disord, 2015. 178:149-59.

79. Banaschewski, T., et al., Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 2014. 28(12):1191-203.
80. Dittmann, R.W., et al., Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 2014. 28(11):1059-69.
81. Nagy, P., et al., Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016. 25(2):141-9.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [6,7].

Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers recognising, diagnosing and managing attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, young people and adults. It aims to improve recognition and diagnosis, as well as the quality of care and support for people with ADHD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The National Institute for Health and Clinical Excellence ('NICE' or 'the Institute') has commissioned the National Collaborating Centre for Mental Health to develop a clinical guideline on attention deficit hyperactivity disorder for use in the NHS in England and Wales.

The guideline will provide recommendations for good practice that are based on the best available evidence of clinical and cost effectiveness.

Recherche/Suchzeitraum:

- A stepwise, hierarchical approach was taken to locating and presenting evidence to the GDG. The NCCMH developed this process based on methods set out in The Guidelines Manual³ (NICE, 2006c) and after considering recommendations from a range of other sources: Clinical Policy and Practice Program of the New South Wales Department of Health (Australia), Clinical Evidence Online, The Cochrane Collaboration, Grading of Recommendations: Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group, New Zealand Guidelines Group, NHS Centre for Reviews and Dissemination, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford Systematic Review Development Programme, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), United States Agency for Healthcare Research and Quality.
- The search process for questions concerning interventions - All searches were based on the standard mental health related bibliographic databases (EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Library, ERIC) for all trials potentially relevant to the guideline. – dates searched: 1948 – 28 April 2017
- Existing NICE guidelines were updated where necessary; Searches for evidence were updated between 6 and 8 weeks before the stakeholder consultation

LoE/GoR

A GRADE evidence profile was used to summarise both the quality of the evidence and the results of the evidence synthesis

The quality of the evidence was based on the quality assessment components (study design, limitations to study quality, consistency, directness and any other considerations) and graded using the following definitions:

- High = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of the effect.
- Moderate = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate.

- Low = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate.
- Very low = Any estimate of effect is very uncertain.

Sonstige methodische Hinweise

Declaration of interests by GDG members:- conflicts of interest needed to be declared according to categories including any relationships they have with the healthcare industries, professional organisations and organisations for people who misuse drugs and their families and carers

Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

Medication choice – adults (39 RCTs were included in the review^{8, 11, 12, 16, 21, 34, 50, 84, 90, 91, 110, 117, 140, 162, 216, 282, 287, 288, 306, 386, 393, 401, 446, 449, 494, 522, 524, 527, 533, 591, 593, 608, 620, 621, 625, 666, 667, 689,}

⁷¹¹ that evaluated the effectiveness of pharmacological treatments in adults:

- eight RCTs compared immediate release methylphenidate versus placebo (21, 110, 386, 393, 591, 593, 625, 666)
- twelve RCTs compared controlled release methylphenidate versus placebo (21, 90, 91, 117, 140, 162, 282, 287, 446, 524, 533, 593)
- three RCTs compared lisdexamfetamine versus placebo (8, 11, 84)
- ten RCTs compared atomoxetine versus placebo (12, 16, 216, 288, 401, 449, 608, 667, 689, 711)

Recommendations

1.7.11 Offer lisdexamfetamine[8] or methylphenidate[9] as first-line pharmacological treatment for adults with ADHD. [2018]

1.7.12 Consider switching to lisdexamfetamine for adults who have had a 6-week trial of methylphenidate at an adequate dose but have not derived enough benefit in terms of reduced ADHD symptoms and associated impairment. [2018]

1.7.13 Consider switching to methylphenidate for adults who have had a 6-week trial of lisdexamfetamine at an adequate dose but have not derived enough benefit in terms of reduced ADHD symptoms and associated impairment. [2018]

1.7.15 Offer atomoxetine [11] to adults if: they cannot tolerate lisdexamfetamine or methylphenidate or their symptoms have not responded to separate 6-week trials of lisdexamfetamine and methylphenidate, having considered alternative preparations and adequate doses. [2018]

Evidence statements

Immediate release methylphenidate versus placebo

- There was no evidence identified for quality of life or serious adverse events. No evidence for important outcomes except for behaviour outcomes, as measured by the global assessment of functioning and problem behaviour scale.

- There was a clinically important benefit of methylphenidate for ADHD total symptoms (investigator rated; 3 studies very low to moderate quality), treatment response (2 studies low quality) and CGI-I (2 studies moderate quality).
- There was clinically important harm of methylphenidate for discontinuation due to adverse events (2 studies high quality).
- There was no clinical difference for behaviour outcomes (2 studies moderate quality).

OROS methylphenidate versus placebo

- There was no evidence for serious adverse events.
- There was a clinically important benefit of methylphenidate for treatment response (3 studies moderate quality), ADHD total symptoms (investigator rated; 4 studies low quality) (investigator rated; 2 studies moderate quality) (self-rated, 2 studies moderate quality) (self-rated; 2 studies low quality) (self-rated; 1 study low quality), ADHD inattention symptoms (investigator rated; 1 study low quality) (investigator rated; 1 study low quality) (self-rated; 1 study moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated; 2 studies low quality), CGI-I (3 studies moderate quality) and behaviour outcomes (1 study high quality), emotional dysregulation (1 study moderate quality).
- There was no clinical difference for ADHD inattention symptoms (investigator rated; 2 studies moderate quality), ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated; 2 studies low quality) (self-rated; 1 study moderate quality) and emotional dysregulation (1 study very low quality).
- There was clinically important harm of methylphenidate for discontinuation due to adverse events (9 studies high quality) or quality of life (1 study high quality)

Lisdexamfetamine versus placebo

- No evidence was identified for serious adverse events. No evidence for important outcomes except for behaviour outcomes, as measured by the GAF scale,
- There was a clinically important benefit of lisdexamfetamine for ADHD total symptoms (investigator rated; 3 studies moderate quality), ADHD inattention symptoms (investigator rated; 1 study low quality), ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated; 1 study low quality), CGI-I (1 study moderate quality) and behaviour outcomes (1 study low quality).
- There was no clinical difference for quality of life (1 study very low quality) or discontinuation due to adverse events (3 studies very low quality).

Atomoxetine versus placebo

- There was no evidence for CGI-I or serious adverse events.
- There was a clinically important benefit of atomoxetine for quality of life (5 studies low to moderate quality), ADHD total symptoms (investigator rated, 10 studies low to very low quality) (self-rated; 2 studies low quality), ADHD inattention symptoms (self-rated; 2 studies low quality) (investigator rated; 9 studies low to very low quality) and ADHD hyperactivity symptoms (investigator rated; 9 studies very low quality) (self-rated, 2 studies moderate quality).

- There was clinically important harm of atomoxetine for discontinuation due to adverse events at 24 weeks (1 study moderate quality).
- There was no clinical difference for behaviour outcomes (2 studies low quality) or discontinuation due to adverse events up to 14 weeks (7 studies moderate quality)

Referenzen aus Leitlinien

8. Adler LA, Dirks B, Deas P, Raychaudhuri A, Dauphin M, Saylor K et al. Self-reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. *BMC Psychiatry*. 2013; 13:253
11. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69(9):1364-73
12. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*. 2009; 26(3):212-221
16. Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A 6-month, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29(1):44-50
21. Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29(3):239-247
90. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2006; 59(9):829-35
110. Bouffard R, Hechtman L, Minde K, laboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003; 48(8):546-54
117. Bron TI, Bijlenga D, Boonstra AM, Breuk M, Pardoew WF, Beekman AT et al. OROS-methylphenidate efficacy on specific executive functioning deficits in adults with ADHD: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24(4):519-28
140. Casas M, Rosler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S et al. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2013; 14(4):268-81
162. Chronis-Tuscano A, Seymour KE, Stein MA, Jones HA, Jiles CD, Rooney ME et al. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69(12):1938-1947
216. Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE et al. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013; 33(1):45-54
282. Ginsberg Y, Lindefors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *British Journal of Psychiatry*. 2012; 200(1):68-73
287. Goodman DW, Starr HL, Ma YW, Rostain AL, Ascher S, Armstrong RB. Randomized, 6-week, placebo-controlled study of treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: individualized dosing of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate with a goal of symptom remission. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2017; 78(1):105-114
288. Goto T, Hirata Y, Takita Y, Trzepacz PT, Allen AJ, Song DH et al. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Asian adults with ADHD: A multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled Asian study. *Journal of Attention Disorders*. 2013; 21(2):100-109
386. Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine*. 2004; 34(6):973-82
393. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2001; 13(3):129-34
401. Lee SI, Song DH, Shin DW, Kim JH, Lee YS, Hwang JW et al. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Korean adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Asia-Pacific Psychiatry* 2014; 6(4):386-96
446. Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJS, Niemela A, Trott GE et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2008; 63(10):981-989
449. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry*. 2003; 53(2):112-20
524. Retz W, Rosler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipsen A et al. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2012; 13(1):48-59
553. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovcich L, Shepherd E et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158(7):1067-74
591. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005; 57(5):456-63
593. Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1995; 52(6):434-43
608. Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupirone, or placebo in adults with ADHD. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012; 73(4):445-50

625. Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of pycnogenol and methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Attention Disorders*. 2002; 6(2):49-60
666. Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *American Journal of Psychiatry*. 1985; 142(5):547-52
667. Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004; 24(1):30-5
689. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*. 2008; 96(1-2):145-154
711. Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Neuropharmacology*. 2011; 34(2):51-60

Backgroundinfos aus Leitlinien:

Die Leitlinie wurde 2018 aktualisiert. Die Diskussion der Leitliniengruppe ist nicht in schriftlicher Form nachvollziehbar, es liegen jedoch Übersichtstabellen mit GRADE Bewertungen vor.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 10.09.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees
#2	((attention AND deficit AND disorder*):ti,ab,kw OR ((Minimal near Brain near Dysfunction*):ti,ab,kw OR ((Hyperkinetic near Syndrome*):ti,ab,kw OR ((adhd OR addh):ti,ab,kw
#3	#1 or #2
#4	#3 with Cochrane Library publication date between Sep 2013 and Sep 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.09.2018

#	Suchfrage
1	"attention deficit disorder with hyperactivity/therapy"[MeSH Terms]
2	(((((Attention[Title/Abstract] AND Deficit[Title/Abstract] AND Disorder*[Title/Abstract])) OR Minimal Brain Dysfunction*[Title/Abstract]) OR Hyperkinetic Syndrome*[Title/Abstract]) OR (ADHD[Title] OR ADDH[Title]))
3	((((((((((treatment*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
4	(#2 AND #3)
5	(#1 OR #4)
6	(#5) AND ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
7	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(#6 OR #7)
9	(#8) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.09.2018

#	Suchfrage
1	attention deficit disorder with hyperactivity[MeSH Terms]
2	(((((Attention[Title/Abstract] AND Deficit[Title/Abstract] AND Disorder*[Title/Abstract])) OR Minimal Brain Dysfunction*[Title/Abstract]) OR Hyperkinetic Syndrome*[Title/Abstract]) OR (ADHD[Title] OR ADDH[Title]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Chierrito de Oliveira D, Guerrero de Sousa P, Borges Dos Reis C, Tonin FS, Maria Steimbach L, Virtuoso S, et al.** Safety of treatments for ADHD in adults: pairwise and network meta-analyses. *J Atten Disord* 2017;1087054717696773.
2. **Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al.** Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5(9):727-738.
3. **Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D.** Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology* 2016;233(2):187-197.
4. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ).** Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie "Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter" [online]. AWMF-Registernummer 028-045. 02.05.2017. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045|_S3_ADHS_2018-06.pdf.
5. **Moukhtarian TR, Cooper RE, Vassos E, Moran P, Asherson P.** Effects of stimulants and atomoxetine on emotional lability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2017;44:198-207.
6. **National Collaborating Centre for Mental Health.** Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults (last updated 2018) [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009. [Zugriff: 10.09.2018]. (NICE guideline; Band 72). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/full-guideline-pdf-4783651311>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 08.10.2018]. (NICE guideline; Band 87). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>.
8. **Pievsky MA, McGrath RE.** Neurocognitive effects of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:447-455.