

Instituut Verantwoord Medicijngebruik



**Literatuurstudie naar de effectiviteit
en veiligheid van ADHD-medicatie
bij de gezonde populatie**

Colofon

Auteurs

Marina Bakker, MSc, Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Marieke van den Berk, apotheker, Instituut Verantwoord Medicijngebruik

Met medewerking van

Marloes Dankers, apotheker, Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Michelle van der Horst, wetenschappelijk medewerker - Team Alcohol- en Drugspreventie, Trimbos-instituut

september 2022

Wij hebben de grootst mogelijke zorg besteed aan deze uitgave. Aan de inhoud hiervan kunnen echter geen rechten worden ontleend. Het Instituut Verantwoord Medicijngebruik is niet aansprakelijk voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie die door middel van deze uitgave is verkregen. Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt zonder vooraf verkregen toestemming.

Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Postbus 3089, 3502 GB Utrecht
Churchillaan 11, 3527 GV Utrecht
tel 0888 800 400
info@ivm.nl
www.ivm.nl

Inhoud

Samenvatting	4
Inleiding	5
Effectiviteit van ADHD-medicatie bij gezonde volwassenen	6
Veiligheid van ADHD-medicatie bij gezonde volwassenen	11
Discussie en conclusie	14
Methodologie	15
Referenties	17
Bijlage	
1. Indeling cognitieve prestaties	20

Samenvatting

Uit de Monitor Mentale gezondheid en Middelengebruik (2021) blijkt dat bijna één op de twintig studenten in het afgelopen jaar ten minste één keer ADHD-medicatie (methylfenidaat, dexamfetamine of modafinil) oneigenlijk heeft gebruikt. Oneigenlijk gebruik is gebruik zonder voorschrift van een arts. Er is veel onduidelijk over de effecten en risico's van oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie. Een deel van de zorgverleners, onderwijs- en preventieprofessionals en studenten ziet oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie hierdoor niet als een probleem. Dit rapport bevat de uitkomsten van een literatuurstudie naar de effectiviteit en veiligheid van oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie.

Over het algemeen lijkt er geen of een klein positief effect te zijn van ADHD-medicatie op cognitieve prestaties. Bij de gerapporteerde positieve effecten moet echter de kanttekening worden gemaakt dat deze specifiek zijn voor de onderzoeksetting en dat de effecten klein zijn. Het gebruik van ADHD-medicatie in de onderzoeksetting is niet representatief voor het oneigenlijk gebruik in de dagelijkse praktijk. Er is daarom meer onderzoek nodig naar de effecten van frequent gebruik van deze geneesmiddelen bij gezonde volwassenen. Daarnaast is het de vraag of deze effecten ook te vertalen zijn naar een verbetering van werken/of studieresultaten. Dit is namelijk het motief dat de gebruikers noemen voor het oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie. Onderzoek laat tot nu toe zien dat oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie geen positieve invloed heeft op academische prestaties. Ook zijn er studies die laten zien dat oneigenlijk gebruik zelfs een negatieve invloed heeft op het behalen van een diploma en het gemiddelde cijfer.

Oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie geeft zowel lichamelijke als psychische bijwerkingen. De gegevens zijn echter beperkt en gegevens over langetermijnveiligheid ontbreken. Dit is zorgelijk, aangezien deze geneesmiddelen kunnen leiden tot cardiovasculaire, neurologische en psychopathologische complicaties en verslechtering van de cognitie en het leervermogen. Verder is er bij alle ADHD-medicatie een risico op misbruik en verslaving.

Vanwege beperkt bewijs van effectiviteit en onduidelijkheid over veiligheid is oneigenlijk gebruik niet te verantwoorden. Er ligt een rol voor zorgverleners, onderwijs- en preventieprofessionals om jongvolwassenen hier op te wijzen.

Inleiding

Diverse onderzoeken wijzen op een toename van het oneigenlijk gebruik van psychostimulantia onder scholieren, studenten en werkenden (Roberts et al., 2020; Schifano et al., 2022). Met oneigenlijk gebruik bedoelen we het gebruik door personen die de middelen niet krijgen voorgeschreven door een arts. Deze psychostimulantia zijn recept-plichtige geneesmiddelen en geregistreerd als aanvullende therapie bij de behandeling van de aandachts-deficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD). Het gaat hierbij vooral om methylfenidaat en in mindere mate om (lis)dexamfetamine en modafinil. Modafinil is geregistreerd voor narcolepsie bij volwassenen en heeft daarnaast een kleine plaats (off-label) bij de behandeling van ADHD bij volwassenen (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), 2015; Zorginstituut Nederland, 2022d). Methylfenidaat en dexamfetamine zijn, naast recept-plichtig, ook middelen die op lijst I van de Opiumwet staan. Dit betekent dat het onterecht in het bezit hebben of verhandelen van deze middelen strafbaar is. Toch blijken deze middelen beschikbaar voor oneigenlijk gebruik.

Het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) voert, in samenwerking met het Trimbos-instituut, en in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een project uit om het oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie terug te dringen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat er veel onduidelijk is over de effecten en risico's van oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie. Een deel van de zorgverleners, onderwijs- en preventieprofessionals en studenten ziet oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie hierdoor niet als probleem (Van den Berk-Bulsink, et al., 2022a).

Dit rapport bevat de uitkomsten van een literatuurstudie naar de effectiviteit en veiligheid van oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie.

Effectiviteit van ADHD-medicatie bij gezonde volwassenen

Er zijn recent meerdere systematische reviews en meta-analyses over de effectiviteit van ADHD-medicatie bij gezonde volwassenen gepubliceerd (Arkell et al., 2022; Faraone et al., 2020; Roberts et al., 2020; Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022). Deze reviews zijn als basis genomen en aangevuld met vijf recente artikelen die nog niet zijn opgenomen in deze reviews (Baas et al., 2020; Becker et al., 2022; Rostami Kandroodi et al., 2021; Soder et al., 2021; Yechiam & Zeif, 2022). In totaal zijn in de reviews bijna 6.000 artikelen geïdentificeerd en ruim 260 artikelen geïnccludeerd. Eén studie heeft niet gerapporteerd hoeveel artikelen zijn geïdentificeerd of geïnccludeerd (Schifano et al., 2022). De resultaten uit de reviews zijn ontdubbeld om te voorkomen dat de resultaten van één originele studie meerdere keren worden meegenomen.

De reviews beschrijven studies over methylfenidaat, dexamfetamine, modafinil en in zeer beperkte mate lisdexamfetamine. Daarom is lisdexamfetamine voor nu buiten beschouwing gelaten. Vier reviews behandelen verschillende cognitieve prestaties bij gezonde volwassenen (Faraone et al., 2020; Roberts et al., 2020; Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022). Eén review richt zich expliciet op het effect van ADHD-medicatie op impulsiviteit bij gezonde volwassenen (Arkell et al., 2022). Er is veel variatie in de cognitieve prestaties die zijn onderzocht en in de testen die zijn gebruikt om de prestaties te meten. Om de resultaten van de verschillende studies enigszins te kunnen vergelijken is een indeling gemaakt van testen per prestatie, zie bijlage 1. Deze indeling is gebaseerd op de review van Roberts et al. (2020) en aangevuld met de testen uit de overige reviews. De testen zijn ingedeeld in onderstaande cognitieve prestaties:

- **Inhibitie controle:** het vermogen om impulsen te onderdrukken
- **Schakelen:** het vermogen om tussen taken te schakelen
- **Updating:** het vermogen om informatie bij te werken en te monitoren
- **Ruimtelijk werkgeheugen:** het vermogen om ruimtelijke informatie te onthouden
- **Selectieve aandacht:** het vermogen om de aandacht gericht te houden op een specifieke stimulus of activiteit in aanwezigheid van andere afleidende stimuli
- **Aanhoudende aandacht:** het vermogen om aandacht vast te houden over een langere tijd
- **Geheugen:** het vermogen om informatie terug te halen
- **Verwerkingssnelheid:** de snelheid van een reactie op of het verwerken van informatie
- **Overig**

Tabel 1 geeft een overzicht van het aandeel studies dat positief, negatief of geen effect vond op de onderzochte cognitieve prestatie. De resultaten voor prestaties die in minder dan 5 studies per geneesmiddel zijn onderzocht, zijn niet opgenomen in de tabel. De tabel zegt niets over de omvang van de studiepopulatie en het gevonden effect. De tabel geeft dus ook geen inzicht in het overall effect van een geneesmiddel op een cognitieve prestatie. De resultaten per geneesmiddel zijn hieronder in meer detail besproken.

Tabel 1. Aantal studies dat positief, negatief of geen effect vindt op de onderzochte cognitieve prestatie.

	Methylfenidaat			Dexamfetamine			Modafinil		
	positief	negatief	geen	positief	negatief	geen	positief	negatief	geen
Inhibitie controle	17	0	18	9	1	15	6	0	4
Schakelen	5	1	6	<5			3	1	11
Updating	4	0	9	1	0	6	2	0	7
Ruimtelijk werkgeheugen	6	1	15	5	0	0	6	0	9
Selectieve aandacht	1	0	11	<5			2	0	7
Aanhoudende aandacht	16	0	12	<5			2	0	8
Geheugen	16	2	30	4	0	6	6	0	24
Verwerkingssnelheid	11	0	44	<5			<5		

De cognitieve prestaties die gevonden zijn in de peer-reviewed artikelen geven geen inzicht in het effect van oneigenlijk gebruik op uiteindelijke studieresultaten, terwijl dit voor studenten aangeven dat dit de belangrijkste reden voor oneigenlijk gebruik is (Faraone et al., 2020). Eén review bespreekt deze uitkomst kort (Faraone et al., 2020). De resultaten uit de oorspronkelijke artikelen uit deze review zijn hieronder beschreven en aangevuld met grijze literatuur.

Methylfenidaat

Oneigenlijk gebruik van methylfenidaat is het meest onderzocht. De meest onderzochte prestaties zijn geheugen (48 studies), *inhibitie controle* (35 studies) en *aanhoudende aandacht* (28 studies). Voor vijf prestaties waren minder dan vijf studies beschikbaar. Voor de cognitieve prestaties *aanhoudende aandacht* en *verwerkingssnelheid* laten de meeste studies een positief effect zien. Bij de overige prestaties laten de meeste studies geen effect zien. Hierbij is echter geen rekening gehouden met de omvang van de studiepopulatie en het gevonden effect in de verschillende studies. In een meta-analyse, waar rekening is gehouden met de omvang van de studiepopulaties en het gevonden effect, is een klein positief effect gevonden van methylfenidaat op cognitieve prestatie (Roberts et al., 2020). Significante effecten zijn gevonden op de cognitieve prestaties *inhibitie controle*, *geheugen* en *aanhoudende aandacht* (Arkell et al., 2022; Becker et al., 2022; Cook et al., 2019; Roberts et al., 2020).

Daarnaast hebben andere studies positieve effecten gevonden van methylfenidaat op *ruimtelijk werkgeheugen*, *verwerkingssnelheid* en zelf-gerapporteerde *vermoeidheid* (Arkell et al., 2022; Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022). In de originele studies geïnccludeerd in de review door Schifano et al., zijn ook negatieve effecten van methylfenidaat gevonden op de prestaties *schakelen*, *geheugen* en *ruimtelijk werkgeheugen* (Schifano et al., 2022).

Dexamfetamine

Er is relatief weinig onderzoek gedaan naar het effect van dexamfetamine op cognitieve prestaties. De meest onderzochte prestaties zijn *inhibitie controle* (25 studies) en *geheugen* (10 studies). Voor de prestaties *inhibitie controle*, *schakelen*, *updating* en *geheugen* laten de meeste studies geen effect zien. Voor de *cognitieve prestatie* ruimtelijk werkgeheugen zijn alleen studies gevonden die een positief effect laten zien. Ondanks dat de originele artikelen een positief effect laten zien van dexamfetamine op deze cognitieve prestatie, leidt dit in de meta-analyse niet tot een significant positief effect (Roberts et al., 2020). Over het algemeen, is in de meta-analyse door Roberts et al. geen significant effect gevonden van dexamfetamine op cognitieve prestatie (Roberts et al., 2020). Andere studies hebben een positief effect laten zien van dexamfetamine op *geheugen*, *verwerkingssnelheid*, *aandacht* en *inhibitie controle* (Arkell et al., 2022; Rostami Kandroodi et al., 2021; Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022; Soder et al., 2021).

Modafinil

De meeste onderzochte prestaties voor modafinil zijn *geheugen* (30 studies), *ruimtelijk werkgeheugen* (15 studies) en *schakelen* (15 studies). Voor één prestatie (*verwerkingssnelheid*) waren minder dan vijf studies beschikbaar. Alleen voor de prestatie *inhibitie controle* vonden de meeste studies een positief effect. Voor de overige prestaties vonden de meeste studies geen effect. Hierbij is geen rekening gehouden met de omvang van de studiepopulatie en het gevonden effect in de verschillende studies, zoals in een meta-analyse wel is gedaan. In de meta-analyse door Roberts et al. is een klein positief effect gevonden van modafinil op cognitieve prestatie (Roberts et al., 2020). In deze analyse is alleen op de cognitieve prestatie *updating* een significant effect gevonden. Daarentegen vond een eerdere review geen effect van modafinil op cognitieve prestatie (Repantis et al., 2021). Andere studies hebben een positief effect laten zien van modafinil op onder andere *aandacht*, *lerend vermogen*, *geheugen*, *reactie snelheid* en *logisch redeneren* (Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022). Er is in januari 2022 een systematisch review over het gebruik van modafinil verschenen (Van Puyvelde et al., 2022). De artikelen geïnccludeerd in deze review zijn ook opgenomen in de eerder gepubliceerde reviews, op één artikel na (Rattray et al., 2019). Dit artikel beschrijft het effect van modafinil op cognitieve en fysieke prestaties na mentale inspanning.

In deze studie is geen significant effect gevonden van modafinil op fysieke prestaties, maar dit werd sterk beïnvloed door één deelnemer. Wanneer deze deelnemer niet werd meegenomen in de analyse, was de tijd tot uitputting significant langer in de modafinil groep. Er werd geen significant effect op cognitieve prestaties gevonden (Ratray et al., 2019).

Effect op studieresultaten

Het Canadese Centrum voor middelengebruik en verslaving ziet ook dat studenten ADHD-medicatie gebruiken om beter te kunnen studeren. Wetenschappelijke studies laten echter zien dat de cijfers van studenten die ADHD-medicatie oneigenlijk gebruiken lager zijn dan de cijfers van studenten die geen ADHD medicatie gebruiken (Canadian Centre on Substance Use and Addiction, 2018; Faraone et al., 2020). Een studie met 898 derdejaars studenten laat zien dat oneigenlijk gebruik niet resulteert in een significante verbetering van het *Grade Point Average* (GPA). Studenten die geen ADHD-medicatie oneigenlijk gebruiken laten juist een significante verbetering van hun GPA zien (Arria et al., 2017). Mensen die ADHD-medicatie oneigenlijk gebruiken hebben een kleinere kans om een HBO- of bachelor-diploma te halen dan mensen die niet oneigenlijk gebruiken. Dit verschil is niet gevonden voor mensen die ADHD-medicatie vanwege medische redenen gebruikten (McCabe et al., 2017). In een studie onder Amerikaanse studenten heeft oneigenlijk gebruik bij 75% een zelf gerapporteerd positief effect op de studieresultaten. Hier moet de kanttekening bij worden geplaatst dat ruim 70 procent van de oneigenlijk gebruikers positief scoorden voor ADHD-symptomen (Peterkin et al., 2011). In een studie naar oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie geven bezoekers van internetfora over drugsgebruik en de uitgaansscene aan dat ADHD-medicatie de concentratie verhoogt. De meeste respondenten geven aan dat de concentratie op het moment dat de medicatie uitwerkt nog slechter is dan voor gebruik van de medicatie. Veel respondenten geven aan dat ze de voordelen niet vinden opwegen tegen de nadelen en dus zijn gestopt met gebruik (Van den Ende et al., 2010).

Beschouwing

De resultaten laten een inconsistent beeld zien wat betreft het effect van ADHD-medicatie op cognitieve prestaties bij gezonde volwassenen. Veel studies laten zien dat ADHD-medicatie geen effect heeft op cognitieve prestaties. Methylfenidaat lijkt een klein positief effect te hebben op verschillende cognitieve prestaties, zoals verwerkingssnelheid, aanhoudende aandacht en inhibitie controle. Enkele studies naar dexamfetamine laten ook een positief effect zien op onder andere aandacht en inhibitie controle. Aangezien methylfenidaat en dexamfetamine geregistreerd zijn voor de indicatie ADHD, een aandoening die wordt gekarakteriseerd door hoge impulsiviteit en lage inhibitie controle, is het in de lijn der verwachting dat methylfenidaat en dexamfetamine een positief effect kunnen hebben op deze cognitieve prestaties.

Bij de gerapporteerde positieve effecten moet echter de kanttekening worden gemaakt dat deze specifiek zijn voor de onderzoeksetting en dat de effecten klein zijn (Arkell et al., 2022; Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022). Het gebruik van ADHD-medicatie in de onderzoeksetting is niet representatief voor het oneigenlijk gebruik in de dagelijkse praktijk (Roberts et al., 2020). In de geïnccludeerde studies is gekeken naar de effecten van eenmalig gebruik, terwijl in de dagelijkse praktijk deze middelen vaker en voor langere tijd worden gebruikt (Van Puyvelde et al., 2022).

Door een gebrek aan betrouwbare, kwalitatief hoogwaardige studies is oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie door gezonde volwassenen niet te verantwoorden. Er is meer onderzoek nodig naar de effecten van frequent gebruik van deze geneesmiddelen bij gezonde volwassenen (Faraone et al., 2020; Schifano et al., 2022; Van Puyvelde et al., 2022). Daarnaast is het de vraag of deze effecten zich ook vertalen naar een verbetering van werk- en/of studieresultaten (Roberts et al., 2020). Dit is namelijk het motief dat de gebruikers noemen voor het oneigenlijk gebruik van ADHD medicatie. Onderzoek tot nu toe laat zien dat oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie geen positieve invloed heeft op academische prestaties. Studies laten zien dat oneigenlijk gebruik zelfs een negatieve invloed heeft op het behalen van een diploma en het gemiddelde cijfer (Faraone et al., 2020).

Veiligheid van ADHD-medicatie bij gezonde volwassenen

Methylfenidaat en (lis)dexamfetamine vallen onder de geneesmiddelen-groep amfetaminen. Voor deze groep zijn veel contra-indicaties bekend, waaronder anorexia, suïcidale neigingen, persoonlijkheidsstoornissen en cardiovasculaire aandoeningen. Modafinil is gecontra-indiceerd bij patiënten met hartritme-stoornissen. Daarnaast is bij alle geneesmiddelen voorzichtigheid geboden bij o.a. psychische stoornissen en bij patiënten die bekend zijn met drugs- en/of alcoholverslaving vanwege het risico op verslaving bij ADHD-medicatie. Naast contra-indicaties moet ook rekening worden gehouden met interacties tussen amfetaminen en niet-selectieve MAO-remmers die zijn geïndiceerd bij depressieve klachten. Modafinil heeft interacties met o.a. hepatitis C-middelen en kan de betrouwbaarheid van anticonceptiva verminderen (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), 2022). Bij oneigenlijk gebruik is er geen toezicht op mogelijke contra-indicaties en interacties met andere geneesmiddelen.

Het gebrek aan data over de korte- en langetermijnveiligheid van methylfenidaat, dexamfetamine en modafinil bij gezonde volwassenen is een reden voor zorg. Oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie is geassocieerd met dezelfde bijwerkingen die zijn gerapporteerd in klinische studies bij patiënten met ADHD (Faraone et al., 2020). Dit blijkt ook uit interviews van het Trimbos-instituut met 21 studenten (MBO, HBO en WO), tussen 16 en 34 jaar oud, die het afgelopen jaar minimaal vier keer ADHD-medicatie oneigenlijk hebben gebruikt (van den Berk-Bulsink, et al., 2022b). De meest voorkomende bijwerkingen per geneesmiddel en de symptomen van een overdosering zijn hieronder beschreven.

Methylfenidaat

De meest gerapporteerde bijwerkingen van methylfenidaat zijn verminderde eetlust, droge mond, hartkloppingen, slaperigheid, nervositeit en misselijkheid (Zorginstituut Nederland, 2022c). Daarnaast lijkt oneigenlijk gebruik van methylfenidaat te resulteren in een verhoogd risico op plotselinge dood/hartritmestoot, als gevolg van intraveneuze of nasale toediening van methylfenidaat (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), 2021; Schifano et al., 2022). Een overdosis methylfenidaat leidt tot delirium, hallucinaties, agitatie, paranoia, toevallen en cardiovasculaire problemen (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), 2021; Roberts et al., 2020). Ernstige overdoseringen zijn zeldzaam, maar kunnen o.a. tot coma leiden (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), 2021).

(Lis)dexamfetamine

Lisdexamfetamine wordt door het lichaam omgezet in dexamfetamine. De bijwerkingen zijn daardoor vergelijkbaar. Vaak gerapporteerde bijwerkingen van (lis)dexamfetamine zijn verminderde eetlust, gewichtsafname bij langdurig gebruik, slapeloosheid en nervositeit (Zorginstituut Nederland, 2022a, 2022b). Een overdosis dexamfetamine leidt tot symptomen van het centrale zenuwstelsel, zoals angst, agitatie en verwardheid. Daarnaast komen hallucinaties vaak voor. Andere symptomen zijn, onder andere, oververhitting, hartkloppingen, droge mond, braken, toevallen en hartritmestoornis. In ernstige gevallen kan coma optreden (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), 2022). Informatie over lisdexamfetamine is niet opgenomen op vergiftigingen.info.

Modafinil

De meest voorkomende bijwerkingen van modafinil zijn, onder andere, hoofdpijn, verminderde eetlust, nervositeit, slapeloosheid, angst, depressie, hartritmestoornis, buikpijn, droge mond, obstipatie en pijn op de borst (Zorginstituut Nederland, 2022d). Overdosering met modafinil leidt tot symptomen van het centrale zenuwstelsel, cardiovasculaire effecten en effecten op het maagdarmskanaal. Voorbeelden zijn agitatie, angst, hallucinaties, tremor, hartritmestoornis, misselijkheid en diarree (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), 2020).

Risico op verslaving

Oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie is geassocieerd met een hogere kans op middelenmisbruik (McCabe et al., 2017). Initieel werd er gedacht dat het risico op misbruik en/of verslaving bij modafinil lager was dan bij de andere ADHD-medicatie in gezonde volwassenen. Uit recent onderzoek blijkt echter dat modafinil invloed heeft op dezelfde mechanismen als methylfenidaat en dat het risico op misbruik mogelijk hoger is dan eerder was verondersteld (Schifano et al., 2022; Van Puyvelde et al., 2022). Er is meer onderzoek nodig naar het exacte risico op misbruik van modafinil in gezonde volwassenen (Van Puyvelde et al., 2022).

Beschouwing

Oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie geeft zowel lichamelijke als psychische bijwerkingen. De gegevens zijn echter beperkt en gegevens over langetermijnveiligheid ontbreken. De langetermijnveiligheid van methylfenidaat bij patiënten met ADHD is door het ADDUCE consortium (<http://www.adhd-adduce.org/>) onderzocht. Na twee jaar follow-up laat deze studie zien dat methylfenidaat veilig is en goed wordt getolereerd. Onbekend is of deze resultaten te extrapoleren zijn naar gezonde volwassenen. Het is zorgelijk dat er geen informatie is over de langetermijnveiligheid bij gezonde volwassenen, aangezien deze geneesmiddelen bij hen de noradrenaline, glutamaat en dopamine spiegels kunnen beïnvloeden. Dit kan leiden tot cardiovasculaire, neurologische en psychopathologische complicaties en veranderingen in de prefrontale cortex (Schifano et al., 2022).

Veranderingen in de prefrontale cortex zijn geassocieerd met verslechtering van de cognitie en het leervermogen (Schifano et al., 2022). Verder is er bij alle ADHD-medicatie een risico op misbruik en verslaving en heeft het effect op de duur en kwaliteit van slaap (Rozenek et al., 2019; Schifano et al., 2022). Slaapproblemen kunnen vervolgens leiden tot depressie, angst- en piekerstoornis, verminderde cognitie en exacerbatie van gastro-intestinale aandoeningen. Daarnaast bestaat er de mogelijkheid dat er een vicieuze cirkel ontstaat van meer oneigenlijk gebruik om de negatieve effecten van slaapproblemen tegen te gaan (Rozenek et al., 2019).

Discussie en conclusie

In deze literatuurstudie is gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van oneigenlijk gebruik van methylfenidaat, dexamfetamine en modafinil. De belangrijkste bevindingen naar aanleiding van de van dit rapport op rij:

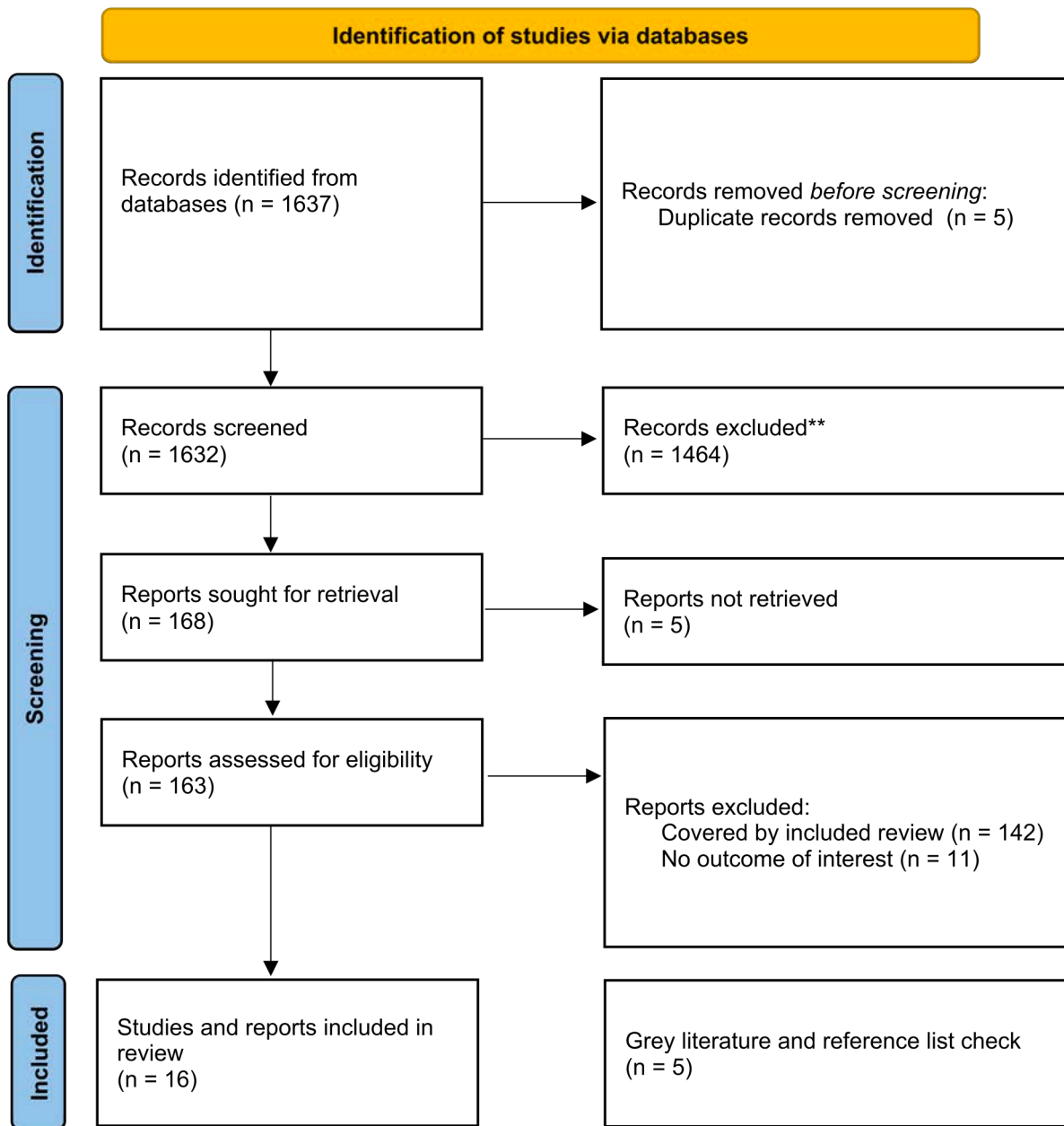
- Het bewijs voor het effect van methylfenidaat, dexamfetamine en modafinil op cognitieve prestaties bij gezonde volwassenen is inconsistent.
- Uit een aantal studies blijkt dat ADHD-medicatie bij mensen zonder ADHD een positief effect heeft op sommige cognitieve prestaties, zoals aandacht.
- De gevonden positieve effecten zijn klein en beperkt of niet toepasbaar op de dagelijkse praktijk.
- Oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie lijkt niet tot betere leer- of werkprestaties te leiden.
- Het gebrek aan data over de veiligheid van oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie is zorgelijk.
- Vanwege beperkt bewijs van effectiviteit en onduidelijkheid over veiligheid is oneigenlijk gebruik niet te verantwoorden. Er ligt een rol voor zorgverleners, onderwijs- en preventie-professionals om jongvolwassenen hier op te wijzen.

Methodologie

Voor deze literatuurstudie hebben we naar relevante artikelen gezocht in PubMed. Daarbij hebben we gebruik gemaakt van twee zoekopdrachten:

- “healthy”[tiab] OR “student”[tiab] OR “Students”[Mesh] OR “non-medical use” [tiab] OR “non medical use” [tiab] OR “nonmedical use”[tiab] OR “Prescription Drug Misuse”[Mesh] OR “prescription drug misuse”[tiab] OR neuroenhancement[tiab] OR neuro-enhancement[tiab] OR enhance*[tiab] OR off-prescription[tiab] OR NUPM [tiab]
- “Methylphenidate”[Mesh] OR methylphenidate[tiab] OR “Dextroamphetamine”[Mesh] OR dextroamphetamine[tiab] OR dexamphetamine[tiab] OR dexamphetamine[tiab] OR “Modafinil”[Mesh] OR modafinil[tiab] OR “Lisdexamfetamine Dimesylate”[Mesh] OR lisdexamfetamine[tiab] OR lisdexamphetamine[tiab] OR ritalin[tiab] OR tentin[tiab] OR dexamed[tiab] OR modasomil[tiab] OR modiodal[tiab] OR provigil[tiab] OR vigil[tiab] OR elvanse[tiab]

We hebben de resultaten beperkt tot studies bij mensen. Alle studies gepubliceerd voor de datum van de zoekopdracht (4 juli 2022) zijn meegenomen in de selectie. Deze zoekopdracht resulteerde in 1632 unieke artikelen. Deze artikelen zijn beoordeeld op basis van titel en abstract. Hierbij zijn 168 mogelijk relevante artikelen geïdentificeerd. In deze selectie zaten meerdere systematische reviews en een meta-analyse die als de basis voor de huidige literatuurstudie dienen. De resultaten uit deze onderzoeken zijn aangevuld met artikelen die verschenen zijn na de respectievelijk onderzoeken. Daarnaast is een zoekopdracht uitgevoerd in de grijze literatuur. Zie figuur 1 voor een overzicht van het selectieproces.



Referenties

- Arkell, T. R., Bradshaw, K., Downey, L. A., & Hayley, A. C. (2022). Acute effects of amphetamine and related psychostimulants on impulsivity: a systematic review of clinical trials. *Addiction Biology*, 27(2), e13128. <https://doi.org/10.1111/adb.13128>
- Arria, A. M., Caldeira, K. M., Vincent, K. B., O'Grady, K. E., Cimini, M. D., Geisner, I. M., Fossos-Wong, N., Kilmer, J. R., & Larimer, M. E. (2017). Do college students improve their grades by using prescription stimulants nonmedically? *Addictive Behaviors*, 65, 245-249. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.07.016>
- Baas, M., Boot, N., van Gaal, S., de Dreu, C. K. W., & Cools, R. (2020). Methylphenidate does not affect convergent and divergent creative processes in healthy adults. *NeuroImage*, 205, 116279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116279>
- Becker, M., Repantis, D., Dresler, M., & Kühn, S. (2022). Cognitive enhancement: Effects of methylphenidate, modafinil, and caffeine on latent memory and resting state functional connectivity in healthy adults. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.25949>
- Canadian Centre on Substance Use and Addiction. (2018). Non-medical Prescription Stimulant Use among Post-secondary Students. 25(April), 1-20. <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-04/CCSA-Non-Medical-Prescription-Stimulant-Use-Students-Summary-2018-en.pdf>
- Cook, J. L., Swart, J. C., Froböse, M. I., Diaconescu, A. O., Geurts, D. E., den Ouden, H. E., & Cools, R. (2019). Catecholaminergic modulation of meta-learning. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.51439>
- Faraone, S. V, Rostain, A. L., Montano, C. B., Mason, O., Antshel, K. M., & Newcorn, J. H. (2020). Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(1), 100-112. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.06.012>
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP). (2022). KNMP Kennisbank. <https://kennisbank.knmp.nl>
- McCabe, S. E., Veliz, P., Wilens, T. E., & Schulenberg, J. E. (2017). Adolescents' Prescription Stimulant Use and Adult Functional Outcomes: A National Prospective Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(3), 226-233.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.008>
- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). (2020). Modafinil. *Vergiftigingen.Info*. <https://www.vergiftigingen.info/f?p=300:STOFMONOGRAFIE:10741415767964::NO:RP,1210,1040::>
- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). (2021). Methylfenidaathydrochloride. *Vergiftigingen.Info*. <https://www.vergiftigingen.info/f?p=300:STOFMONOGRAFIE:10741415767964::NO:RP,1210,1040::>
- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). (2022). (Dex)amfetamine. *Vergiftigingen.Info*. <https://www.vergiftigingen.info/f?p=300:STOFMONOGRAFIE:10741415767964::NO:RP,1210,1040::>

- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). (2015). Richtlijn ADHD bij volwassenen Fase I - Diagnostiek en medicamenteuze behandeling.
- Peterkin, A. L., Crone, C. C., Sheridan, M. J., & Wise, T. N. (2011). Cognitive performance enhancement: Misuse or self-treatment? *Journal of Attention Disorders*, 15(4), 263-268. <https://doi.org/10.1177/1087054710365980>
- Rattray, B., Martin, K., Hewitt, A., Cooper, G., & McDonald, W. (2019). Effect of acute modafinil ingestion on cognitive and physical performance following mental exertion. *Human Psychopharmacology*, 34(4), e2700. <https://doi.org/10.1002/hup.2700>
- Repantis, D., Bovy, L., Ohla, K., Kühn, S., & Dresler, M. (2021). Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology*, 238(2), 441-451. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05691-w>
- Roberts, C. A., Jones, A., Sumnall, H., Gage, S. H., & Montgomery, C. (2020). How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and D-amphetamine. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 38, 40-62. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.002>
- Rostami Kandroodi, M., Cook, J. L., Swart, J. C., Froböse, M. I., Geurts, D. E. M., Vahabie, A.-H., Nili Ahmadabadi, M., Cools, R., & den Ouden, H. E. M. (2021). Effects of methylphenidate on reinforcement learning depend on working memory capacity. *Psychopharmacology*, 238(12), 3569-3584. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05974-w>
- Rozenek, E. B., Górska, M., Wilczyńska, K., & Waszkiewicz, N. (2019). In search of optimal psychoactivation: stimulants as cognitive performance enhancers. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 70(3), 150-159. <https://doi.org/10.2478/aiht-2019-70-3298>
- Schifano, F., Catalani, V., Sharif, S., Napoletano, F., Corkery, J. M., Arillotta, D., Fergus, S., Vento, A., & Guirguis, A. (2022). Benefits and Harms of “Smart Drugs” (Nootropics) in Healthy Individuals. *Drugs*, 82(6), 633-647. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01701-7>
- Soder, H. E., Cooper, J. A., Lopez-Gamundi, P., Hoots, J. K., Nunez, C., Lawlor, V. M., Lane, S. D., Treadway, M. T., & Wardle, M. C. (2021). Dose-response effects of d-amphetamine on effort-based decision-making and reinforcement learning. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(6), 1078-1085. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0779-8>
- Van den Berk-Bulsink, M., Stroo, M., Tarrahi, F., & van Dalen-Slingerland, M. (2022a). Rapportage discussiebijeenkomsten met zorgverleners over gebruik van ADHD-medicatie door jongeren. Utrecht: Instituut Verantwoord Medicijngebruik & Trimbos Instituut. <https://www.medicijngebruik.nl/projecten/nieuws/5012/meer-aandacht-voor-controle-en-evaluatie-adhd-behandeling-gewenst->
- Van den Berk-Bulsink, M., van Dalen-Slingerland, M., & van der Horst, M. (2022b). Gezonde focus: terugdringen van oneigenlijk gebruik van ADHD-medicatie. Utrecht: Instituut Verantwoord Medicijngebruik. <https://www.medicijngebruik.nl/projecten/nieuws/5009/aanpak-oneigenlijk-gebruik-adhd-medicatie>

- Van den Ende, D. V. M., Schoenmakers, T. M., Issa, S. M., & Van de Mheen, D. (2010). Niet voorgeschreven gebruik van ADHD medicatie. In Redenen voor gebruik, gevolgen en verslaving. file:///Users/tim/Dropbox/Library.papers3/Files/30/3043FF54-OE92-49E5-B098-OD5FD27E1B7C.pdf%0Apapers3://publication/uuid/7C3CF34E-48F4-4F19-90BF-16ADE43CB5CC
- Van Puyvelde, M., Van Cutsem, J., Lacroix, E., & Pattyn, N. (2022). A State-of-the-Art Review on the Use of Modafinil as A Performance-enhancing Drug in the Context of Military Operationality. *Military Medicine*, 187(1-2), 52-64. <https://doi.org/10.1093/milmed/usab398>
- Yechiam, E., & Zeif, D. (2022). The effect of methylphenidate and mixed amphetamine salts on cognitive reflection: a field study. *Psychopharmacology*, 239(2), 455-463. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06016-1>
- Zorginstituut Nederland. (2022a). Dexamfetamine. *Farmacotherapeutisch Kompas*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamfetamine>
- Zorginstituut Nederland. (2022b). Dexamfetamine. *Farmacotherapeutisch Kompas*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lisdexamfetamine>
- Zorginstituut Nederland. (2022c). Methylfenidaat. *Farmacotherapeutisch Kompas*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methylfenidaat>
- Zorginstituut Nederland. (2022d). Modafinil. *Farmacotherapeutisch Kompas*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/modafinil>

Bijlage 1. Indeling cognitieve prestaties

Cognitieve prestatie	Test	
Inhibitie controle	stroop random number generation eriksen flankers flankers task go/no-go conners continuous performance test (inhibitory) stop signal reaction time (SSRT) stop signal task stop/go task stop task tower of london	tower of hanoi sequence generation maze balloon analog risk task discounting task iowa gambling task probabilistic reward task rewarded drug cue reactivity task effort expenditure for rewards task beads task sustained attention to response
Schakelen	trail making test-b wisconsin card sorting task cantab intra-extra dimension set-shifting test intra-extra dimensions set shifting task set shifting	attentional set shifting task rule acquisition and set shifting divided attention cantab ots stockings of cambridge
Updating	backward digit span digit span operation span sums operation span	corsi blocks backwards n-back number updating
Ruimtelijk werkgeheugen	spatial working memory task spatial attention task digit symbol substitution test digital symbol substitution task letter digit substitution syntactic reasoning task cantab spatial working memory object relocation modified sternberg item recognition task	sternberg memory scanning test sternberg number recognition task visuospatial delayed match-to-sample task visuospatial delayed matching to sample task delayed matching to sample face-matching task 4 choice motor reaction task serial visual working memory task bochum matrices -advanced test
Selectieve aandacht	selective attention reaction time task selective attention task eriksen response competition task trail making test-a visual attention test visuospatial attention task contextual cueing task	parallel search task serial search task alertness task attention network task matrices consensus cognitive battery variable attentional control task
Aanhoudende aandacht	digit vigilance mackworth clock test conners continuous performance test (vigilance) conners continuous performance test continuous performance test variable attentional control task auditory vigilance psychomotor vigilance continuous temporal expectancy	5-choice continuous performance task rapid visual information processing cantab rapid visual processing oddball visual perceptual processing speed sustained attention to response test dichotic monitoring task paced auditory serial addition test modified letter e regulation task

Cognitieve prestatie	Test	
Geheugen	feedback learning task kendrick object learning task forward digit span picture recall face memory word recall matrices consensus cognitive battery cantab paired associates learning remote associates test prospective memory task cantab verbal recognition memory immediate recall delayed recall delayed word recognition spatial span pattern recognition woodcock johnson story recall memory scanning task nonverbal memory verbal memory recall fear conditioning story task paired associates learning word learning experienced-value learning inferred value learning probabilistic reversal learning task (aquisition)	probabilistic reversal learning task (reversal language learning task verbal learning task letter memory task buschke selective reminding revearsal learning probabilistic revearsal learning visual short-term memory storage capacity incidental memory task formal memory task learning beginning reading vocabulary task spatial memory task change blindness task late recall late visual recall late auditory recall early recall immediate verbal free recal task immediate memory task visual memory task - early recall visual memory task - late recall auditory memory task - early recall auditory memory task - late recall auditory memory task - false recall story recall visual perceptual comparison
Verwerkings-snelheid	choice reaction time 4 choice serial reaction time stimulus evaluation/response selection task reaction time task motor task circular lights task	big cirle little circle task contingent negative variation critical tracking task cognitive reflection test tracking task
Overig	verbal fluency alternate uses test positive and negative affect schedule scenario of hypothetical investment expanded numeracy scale alternate names task time perception task mental addition detection of repeated numbers vigilance task logical reasoning task ravens advanced progressive matrices cognitive control digit cancellation task logical episodic recall zoo test matrices consensus cognitive battery - reasoning	controlled oral word association test nine hole peg task preparing to overcome prepotency task visuomotor/arousal abbreviated torrance task line drawing task hayling sentence completion test LoM clock drawing arithmetic problems numerical problems target detection test antisaccade task concurrent probability matching group embedded figures task priming task

