

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

0530.2016036839

Datum 12 april 2016
Betreft GVS beoordeling 16/05 dexamfetamine (Amfexa®) bij ADHD

Onze referentie
2016036839

Uw referentie
CIBG-15-1049

Uw brief van
13 oktober 2016

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 oktober 2015 (CIBG-15-1049) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of het middel dexamfetamine (Amfexa®) 5 mg tabletten onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket.

Geregistreerde indicatie

De volledig geregistreerde indicatie voor dexamfetamine 5 mg is als volgt:

"Dexamfetamine 5 mg tablet is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma (met inbegrip van psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen) voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.

De diagnose dient gesteld te worden overeenkomstig de criteria van de DSM-5 of de richtlijnen in ICD-10 en dient gebaseerd te zijn op een volledige multidisciplinaire beoordeling van de patiënt.

De behandeling met dexamfetamine is niet geïndiceerd voor alle kinderen met ADHD en de beslissing om dexamfetamine te gebruiken dient te worden genomen op basis van een grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie met de leeftijd van het kind en de kans op misbruik, onjuist gebruik of fraude.

De behandeling dient te worden gegeven onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen of adolescenten."

Achtergrond

Dexamfetamine is een oud middel dat al jaren wordt gebruikt bij ADHD. De toepassing van dexamfetamine bij ADHD was tot voor kort niet geregistreerd (niet geregistreerde toepassing).

De standaard medicamenteuze behandeling voor ADHD volgt uit de Nederlandse richtlijnen. De NHG standaard, de multidisciplinaire richtlijn, het Kinderformularium en het Kenniscentrum KJP wijzen alle methylfenidaat aan als eerste keus en dexamfetamine (tot nu toe apotheekbereidingen) als tweede keus voor medicamenteuze behandeling van kinderen met ADHD ouder dan 6 jaar, waar niet uitgekomen wordt met psychosociale interventies.

Drug rediscovery traject

Via een *drug rediscovery traject* is dexamfetamine (Amfexa®) geregistreerd op basis van *well established use*. Dat wil zeggen dat de registratie-autoriteit de effectiviteit heeft beoordeeld op basis van intensief literatuuronderzoek en huidige Europese behandelrichtlijnen. Het is bij *well established use* beoordelingen niet noodzakelijk dat de aanvrager nieuwe klinische onderzoeken indient. Als nieuw klinisch onderzoek ontbreekt, doet de registratie-autoriteit de beoordeling op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur.

Dexamfetamine 5 mg is volgens de EMA een geneesmiddel "with a '*well-established use*'. *This means that the medicinal use of the active substance of Dexamfetamine 5 mg tablets has been well-established in the European Union (EU) for at least 10 years, with recognised efficacy and an acceptable level of safety.*"

In haar beoordelingsrapport schrijft de EMA dat de effectiviteit van dexamfetamine niet inferieur is aan methylfenidaat. De EMA heeft eveneens geconcludeerd dat non-responders op methylfenidaat baat kunnen hebben bij dexamfetamine (de geregistreerde indicatie). Zij geven aan dat hoewel geen individuele studie sluitend bewijs levert, een aantal cross-over studies (studies waarbij de patiënt bijvoorbeeld eerst methylfenidaat krijgt en na een bepaalde tijd dexamfetamine) in deze richting wijzen. De EMA geeft echter ook aan dat bij het gebruik van dexamfetamine risico's zijn op o.a. misbruik, onjuist gebruik en verslaving. Op basis van deze *well established use* beoordeling heeft de EMA voor dexamfetamine (Amfexa®) 5 mg tablet een handelsvergunning verleend. Er zijn echter condities verbonden aan deze handelsvergunning mede vanwege de risico's op misbruik, onjuist gebruik en verslaving van dexamfetamine. De fabrikant is gevraagd om een *Risk Management Plan* en een tweetal studies, een *drug utilisation study* (DUS) en een *Post approval Safety Study* (PASS). Daarbij is dexamfetamine geplaatst op de lijst voor *additional monitoring* in verband met de PASS. Daarnaast is mede vanwege de genoemde risico's de indicatie van dexamfetamine beperkt voor toepassing in de tweede lijn, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.

GVS beoordeling

De fabrikant van dexamfetamine (Amfexa®) 5 mg tablet heeft in september 2015 een aanvraag ingediend voor plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster samen met methylfenidaat en atomoxetine.

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut heeft dit dossier besproken in de vergadering van 23 november jl. De WAR is van mening dat een wetenschappelijke bespreking door de WAR niet mogelijk is doordat er studies ontbreken over de effecten van dexamfetamine bij kinderen die eerst gefaald hebben op methylfenidaat (de geregistreerde indicatie). Bovendien, doordat er geen nieuw klinisch onderzoek beschikbaar was kon dexamfetamine alleen op basis van *well established use* beoordeeld worden door de EMA. De studies genoemd in het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport zijn verouderd (studies van 1976 tot 2001). Hierdoor is het voor de WAR niet mogelijk om een advies te geven conform de huidige maatstaven. De WAR heeft aangegeven dat door het ontbreken van studies bij kinderen die gefaald hebben op methylfenidaat een gefundeerde uitspraak over de therapeutische waarde van dit middel bij de geregistreerde indicatie niet mogelijk is.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
12 april 2016

Onze referentie
2016036839

Overwegingen van Zorginstituut Nederland

- Dexamfetamine is een oud middel dat al lange tijd als apotheekbereiding wordt ingezet bij ADHD. Deze apotheekbereiding werd daarmee al geruime tijd door zorgverzekeraars vergoed en de verschillende partijen (verzekeraars, beroepsgroep, patiënten) staan achter de bestaande praktijk van toepassing van dexamfetamine in de 2^e lijn. Recentelijk is dexamfetamine (Amfexa®) geregistreerd voor deze indicatie.
- De NHG standaard, de multidisciplinaire richtlijn, het Kinderformularium en het Kenniscentrum KJP wijzen alle dexamfetamine aan als tweede keus voor medicamenteuze behandeling van kinderen met ADHD. Dit komt overeen met de geregistreerde indicatie.
- De EMA geeft aan dat de effectiviteit van dexamfetamine niet inferieur is aan methylfenidaat. De EMA heeft eveneens geconcludeerd dat non-responders op methylfenidaat baat kunnen hebben bij dexamfetamine.
- Aan de handelsvergunning van dexamfetamine (Amfexa®) zijn condities verbonden om de risico's ten gevolgen van de ongunstige effecten van dexamfetamine te minimaliseren.
- Zoals aangegeven in onze brief van 21 december 2015 betreffende 6-tioguanine (Thiosix®) wil het College off-label gebruik graag minimaliseren en vanuit dit oogpunt wordt het initiatief om geneesmiddelen voor de betreffende indicatie geregistreerd te krijgen gewaardeerd. Het is de vraag of het realistisch is 'volwaardig' gecontroleerd onderzoek te eisen voor een toepassing als deze die in de klinische praktijk is ontstaan. Daar staat tegenover dat het College met het goedkeuren van deze toepassing op basis van relatief beperkte klinische studies een precedent kan scheppen voor toekomstige aanvragen, en dit is zeer onwenselijk. Het College blijft de sterke voorkeur houden voor volwaardig, gecontroleerd klinisch onderzoek. Het Zorginstituut is het eens met deze uitgangspunten.
- *Last but not least*: door het toegankelijk maken van dit middel heeft/behoudt de voorschrijver een extra behandeloptie voor patiënten voor wie de standaardbehandeling met methylfenidaat faalt.

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut dexamfetamine (Amfexa®) 5 mg tablet op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (zie bijgevoegd GVS-rapport) en hieraan nadere voorwaarden te verbinden.

Bij het opstellen van de nadere voorwaarden hebben wij geen gebruik gemaakt van de mogelijkheid om de vergoeding te beperken tot de leeftijdscategorie waarvoor de registratie is verleend (6 tot 17 jaar), omdat de apotheekbereiding van dexamfetamine ook al jaren wordt toegepast bij volwassenen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
12 april 2016

Onze referentie
2016036839

De voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering kunnen als volgt worden geformuleerd:

Dexamfetamine

Uitsluitend voor een verzekerde met ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit), wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
12 april 2016

Onze referentie
2016036839

GVS-rapport 16/05
dexamfetamine (Amfexa®)

Datum	31 maart 2016
Status	Definitief

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Zaaknummer	2015070050
Volgnummer	2015144833
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Dexamfetamine (Amfexa®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

1 Inleiding

In de brief van 13 oktober 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel dexamfetamine (Amfexa®).

1.1 Dexamfetamine (Amfexa®)

Samenstelling

Tabletten met 5 mg dexamfetaminesulfaat.

Geregistreerde indicatie

Dexamfetamine is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor attention-deficit/hyperactivity disorder (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ofwel ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek. Een uitgebreid behandelprogramma bestaat gewoonlijk uit psychologische, pedagogische en sociale maatregelen.

Dosering

De aanbevolen startdosis is dagelijks 5 mg één- of tweemaal daags (bijv. bij het ontbijt en bij de lunch), indien nodig wekelijks verhoogd met stappen van 5 mg in de dagelijkse dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van geobserveerde effectiviteit.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van dexamfetamine (Amfexa®) stelt dat dexamfetamine onderling vervangbaar is met methylfenidaat en atomoxetine, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster ON06BAAO, samen met de andere genoemde middelen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen methylfenidaat en atomoxetine in aanmerking, die eveneens geregistreerd zijn voor kinderen vanaf 6 jaar met ADHD als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma met onder andere psychosociale interventies.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Dexamfetamine is geregistreerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor attention-deficit/hyperactivity disorder (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ofwel ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.

Methylfenidaat is geregistreerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn. Het is ook geregistreerd voor narcolepsie.

Atomoxetine is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij jongeren tot 18 jaar en bij volwassenen als onderdeel van een breed behandelprogramma.

De huidige behandelrichtlijnen voor kinderen en adolescenten met ADHD plaatsen dexamfetamine na methylfenidaat in de behandeling, met atomoxetine als alternatief voor dexamfetamine. De geregistreerde indicatie van dexamfetamine is in lijn met de huidige richtlijnen. Methylfenidaat en atomoxetine zijn geclusterd in het GVS.

Concluderend, methylfenidaat, atomoxetine en dexamfetamine kunnen bij dezelfde ADHD patiënten worden toegepast. Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Dexamfetamine is geregistreerd als tabletten. Methylfenidaat is geregistreerd als tabletten en capsules met gereguleerde afgifte. Atomoxetine is geregistreerd als capsules. Al deze geneesmiddelen worden oraal ingenomen.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Dexamfetamine is bestemd voor kinderen van 6 tot 17 jaar. Methylfenidaat is bestemd voor kinderen vanaf 6 jaar. Atomoxetine is bestemd voor kinderen vanaf 6 jaar, jongeren tot 18 jaar en bij volwassenen indien bevestigd is dat symptomen van ADHD reeds aanwezig waren in de kindertijd. Alle drie geneesmiddelen zijn derhalve bestemd voor kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten. Er is geen sprake

van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van dexamfetamine ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen methylfenidaat en atomoxetine. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het Farmacotherapeutisch rapport wordt het bewijs voor de gunstige en ongunstige effecten van dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine besproken (bijlage).

Gunstige effecten

Er is geen bewijs van de grootte van het effect van dexamfetamine bij kinderen die onvoldoende reageren op methylfenidaat. Er is wel bewijs voor gunstige effecten van dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine ten opzichte van placebo op verschillende uitkomstmaten bij ADHD. Onderlinge vergelijkingen laten geen grote verschillen zien: er is bewijs uit twee RCTs dat dexamfetamine vergelijkbare gunstige effecten heeft als methylfenidaat op de korte termijn op groepsniveau; daarnaast is er bewijs dat atomoxetine non-inferieur is aan methylfenidaat. Behandelrichtlijnen stellen dexamfetamine op een latere plaats in de behandeling dan methylfenidaat omdat er meer onderzoek gedaan is naar methylfenidaat. De richtlijnen geven atomoxetine eveneens een plaats in de behandeling na methylfenidaat, als een noradrenerg middel wordt overwogen. De gunstige effecten van dexamfetamine komen dus overeen met die van methylfenidaat, atomoxetine.

Ongunstige effecten

Dexamfetamine heeft belangrijke ongunstige effecten onder andere op cardiovasculair, cardiaal, psychiatrisch en groeigebied. Daarnaast zijn er risico's van misbruik, onjuist gebruik en fraude. De ongunstige effecten overlappen deels met belangrijke ongunstige effecten van methylfenidaat en atomoxetine. Verschillende maatregelen beschermen tegen de risico's van ongunstige effecten. De ongunstige effecten van dexamfetamine komen dus overeen met die van methylfenidaat, atomoxetine.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine in het GVS cluster 0N06BAAO.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Dexamfetamine (Amfexa®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0N06BAAO, waarin opgenomen: methylfenidaat, atomoxetine.

2.3

Standaarddosering

De DDD van dexamfetamine is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op

15 mg. De DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosis kan daarmee worden vastgesteld op 15 mg.

2.4

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Dexamfetamine (Amfexa®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0N06BAAO.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Dexamfetamine kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0N06BAAO met methylfenidaat en atomoxetine. De standaarddosis voor dexamfetamine kan vastgesteld worden op 15 mg.

Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine
sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van
ADHD wanneer respons op methylfenidaat
klinisch ontoereikend is

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 31 maart 2016
Status Definitief

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van ADHD
wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend is | 31 maart 2016

Colofon

Zaaknummer	2015070050
Volgnummer	2015115409
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van ADHD
wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend is | 31 maart 2016

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 14
3	Resultaten 17
3.1	Resultaten literatuursearch 17
3.2	Gunstige effecten 17
3.3	Ongunstige effecten 29
3.4	Ervaring 35
3.5	Toepasbaarheid 36
3.6	Gebruiksgemak 40
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 40
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 41
4.1	Oud advies 41
4.2	Nieuw advies 41
5	Literatuur 43
	Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 46
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 50
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 52

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van ADHD
wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend is | 31 maart 2016

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van dexamfetamine sulfaat bij de behandeling van ADHD wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend. Dexamfetamine sulfaat is in de eerste instantie vergeleken met andere medicamenteuze behandelingen bij kinderen die gefaald hadden op methylfenidaat. Daarnaast is dexamfetamine vergeleken met methylfenidaat en atomoxetine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Al minstens 10 jaar worden niet geregistreerde preparaten van dexamfetamine gebruikt. Er is geen direct bewijs over de grootte van het effect van dexamfetamine bij kinderen die onvoldoende reageerden op methylfenidaat. Er is wel indirect en enig direct bewijs dat dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine vergelijkbare gunstige effecten hebben op groepsniveau. De ongunstige effecten van deze middelen zijn niet onbelangrijk maar wel vergelijkbaar. Behandelrichtlijnen voor ADHD bij kinderen en adolescenten bevelen medicamenteuze therapie aan als psychosociale interventies onvoldoende helpen. De richtlijnen zetten dexamfetamine op de tweede plaats in de behandeling na methylfenidaat omdat minder bekend is over de effecten van dexamfetamine. Richtlijnen geven atomoxetine eveneens een plaats in de behandeling na methylfenidaat, als een noradrenerg middel wordt overwogen.

De WAR heeft geen advies kunnen geven over de therapeutische waarde van dexamfetamine, omdat studies ontbreken over het effect van dexamfetamine in de tweede lijn, dat wil zeggen bij kinderen die eerder hadden gefaald op methylfenidaat.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van dexamfetamine sulfaat.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van ADHD
wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend is | 31 maart 2016

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

ADHD is de afkorting van 'Attention-Deficit Hyperactivity Disorder' (aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis). Het is een psychiatrische stoornis met ernstige gedrags- en concentratieproblemen. ADHD is een sterk genetisch bepaalde en bij velen chronisch persisterende stoornis. Men gaat ervan uit dat ook pre- en postnatale evenals psychosociale omgevingsfactoren een rol spelen. ADHD gaat gepaard met een stoornis in de informatieverwerking.¹

1.1.2 *Symptomen*

De kernsymptomen van ADHD liggen op de gebieden van afleidbaarheid, hyperactiviteit en impulsiviteit.² DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, het cijfer duidt de vijfde editie) stelt als criterium voor ADHD dat de gedragskenmerken vóór het twaalfde levensjaar aanwezig moeten zijn. Daarnaast moet er een duidelijk negatieve invloed zijn van het gedrag op het functioneren van het kind in twee of meer omgevingen, bijvoorbeeld thuis, op school, de omgang met leeftijdgenoten en in clubverband. De stoornis gaat vaak samen met andere (psychische) stoornissen zoals opstandig en agressief gedrag, motorische onhandigheid, autisme, tics, overmatig gebruik van alcohol en drugs op hogere leeftijd, depressie en stoornissen met betrekking tot de persoonlijkheid, angst, leren en taal.¹

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

ADHD komt bij 1 tot 4% van de kinderen voor; het treedt twee tot viermaal zo vaak op bij jongens als bij meisjes. Ongeveer 70% van de kinderen heeft ook op volwassen leeftijd nog last van ADHD-symptomen en circa 15% voldoet nog aan de diagnose. Men spreekt alleen over ADHD bij volwassenen als de symptomen zijn begonnen in de kindertijd.¹

1.1.4 *Ernst*

Volgens een systematische review (Dankaerts et al, 2010) is er robuust bewijs dat ouders negatieve effecten van ADHD rapporteren op de kwaliteit van leven en op een breed scala aan domeinen op psychosociaal, prestatie- en zelfevaluatie-gebied. Kinderen met ADHD waarderen hun kwaliteit van leven minder negatief dan hun ouders en beschouwen zichzelf niet altijd als slechter functionerend dan gezonde controles. ADHD heeft een vergelijkbare algehele impact op kwaliteit van leven als andere psychische aandoeningen en ernstige lichamelijke aandoeningen. Comorbiditeit of psychosociale stressfactoren verklaren ten dele de kwaliteit van leven.³

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

De medicamenteuze behandeling van ADHD is beschreven door verschillende instanties in Nederland.

Standaard voor huisartsen

De NHG standaard (2014) stelt dat als voorlichting, ouder- en leerkrachtbegeleiding en gedragstherapie voor het kind tot onvoldoende verbetering leiden, de huisarts medicatie kan overwegen. Bij kinderen van zes jaar en ouder met ADHD zonder psychiatrische comorbiditeit kan de huisarts starten met methylfenidaat, in samenspraak met de ouders en met de psycholoog of orthopedagoog als het kind daar nog onder behandeling is. De huisarts stelt samen met de ouders en het kind de te bereiken doelen vast.

Volgens de NHG standaard is kortwerkend methylfenidaat het middel van eerste keus. Bij therapietrouwproblemen kan langwerkend methylfenidaat een optie zijn. Het voorschrijven door de huisarts van ADHD-medicatie aan kinderen onder de zes jaar wordt afgeraden, evenals het initiëren van dexamfetamine en atomoxetine. Wel kan de huisarts de (medicatie)controles voortzetten als het kind is terugverwezen vanuit de gespecialiseerde GGZ, wanneer het gedrag in een stabiele fase is gekomen na instelling op methylfenidaat of dexamfetamine.⁴

Richtlijn voor de geestelijke gezondheidszorg (GGZ)

De multidisciplinaire richtlijn van de Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2005) heeft een behandelalgoritme voor kinderen ouder dan 6 jaar met ADHD. Wanneer ondanks psychosociale interventies belangrijke beperkingen blijven, is medicatie de volgende stap in de behandeling. De richtlijn beveelt stimulantia aan bij de medicamenteuze behandeling van de kernsymptomen van ADHD. (Methylfenidaat en dexamfetamine behoren tot de stimulantia.) In de klinische praktijk wordt vaak de voorkeur gegeven aan een langwerkend stimulantium. Methylfenidaat is de eerste keus. De tweede keus, bij non-respons op methylfenidaat, is dexamfetamine. (Dexamfetamine is het geneesmiddel dat nu ter beoordeling ligt; de richtlijn refereert aan apotheekbereidingen van dexamfetamine.) De richtlijn vermeldt dat er minder bekend en gepubliceerd is over dexamfetamine. Derde keus behandelopties zijn tricyclische antidepressiva (nortryptiline), clonidine (met name bij specifieke comorbiditeit), en bupropion. Deze middelen zijn niet geregistreerd voor ADHD in Nederland. Atomoxetine is wel geregistreerd voor ADHD bij kinderen en adolescenten. De richtlijn formuleert geen definitieve plaatsbepaling voor atomoxetine maar stelt dat het in aanmerking kan komen als een noradrenerg middel wordt overwogen.² Redenen kunnen zijn voorkeur van ouders/jongere, verslaving(srisico), comorbide angst of eerdere negatieve ervaring met stimulantia.⁵

Overige informatiebronnen

Het Kinderformularium vermeldt dat volgens het Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie (KJP,) atomoxetine derde keus is bij de behandeling van ADHD.⁶ Letterlijk echter stelt het Kenniscentrum KJP op gelijke plaats met dexamfetamine: 'Atomoxetine is, naast dexamfetamine tweede keuze bij non-respons op stimulantia of bij bijwerkingen op eerste stimulantium. Het kan overwogen worden als eerste keuze indien 24-uurs werkzaamheid gewenst is (bij veel symptomen in de namiddag of de vroege ochtend).⁵

Conclusie

De NHG standaard, de multidisciplinaire richtlijn, het Kinderformularium en het Kenniscentrum KJP wijzen alle methylfenidaat aan als eerste keus en dexamfetamine als tweede keus voor medicamenteuze behandeling van kinderen met ADHD ouder dan 6, waar niet uitgekomen wordt met psychosociale interventies. De bronnen divergeren in hun plaatsbepaling van atomoxetine: onbepaald, naast dexamfetamine of na dexamfetamine.

1.1.6 *Dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) 5 mg tabletten*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie
Dexamfetamine is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid

behandelprogramma voor attention-deficit/hyperactivity disorder (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ofwel ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek. Een uitgebreid behandelprogramma bestaat gewoonlijk uit psychologische, pedagogische en sociale maatregelen.

1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen startdosis is dagelijks 5 mg één- of tweemaal daags (bijvoorbeeld bij het ontbijt en bij de lunch), indien nodig wekelijks verhoogd met stappen van 5 mg in de dagelijkse dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van geobserveerde effectiviteit.⁷

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Dexamfetaminesulfaat is een sympathomimetisch amine met centraal stimulerende en anorectische werking. Amfetamines verhogen de catecholamine concentratie in de synaptische ruimte door blokkering van de heropname van noradrenaline en dopamine door presynaptische neuronen. Dit gebeurt door vrijmaken van dopamine en noradrenaline uit dopaminergische neuronen, en mogelijk door inhibitie van monoamine oxidase. Er zijn aanwijzingen dat amfetamines de afgifte en (turnover) van serotonine verhogen. Dopamine receptoren en adenoreceptoren hebben geen affiniteit voor amfetamines.⁸

Als psychostimulans verbetert dexamfetaminesulfaat de activiteit van delen van de hersenen die de aandachtsspanne en aandacht kunnen doen verbeteren, en het impulsief gedrag kunnen doen verminderen.⁸ Er is noch specifiek bewijs voor het mechanisme van mentale en gedragsmatige effecten van amfetamines bij kinderen, noch sluitend bewijs voor hoe deze effecten verband houden met de toestand van het centraal zenuwstelsel.⁷

1.1.6.4 Bijzonderheden

Dexamfetamine (Amfexa®) is geregistreerd via de decentrale procedure, na positieve beoordeling in het Verenigd Koninkrijk. Het geneesmiddel heeft verschillende namen in verschillende lidstaten.¹⁰ De EMA website hanteert de naam 'Dexamed', zoals het geregistreerde product heet in het Verenigd Koninkrijk. In Nederland was Amfexa® aanvankelijk geregistreerd onder de naam Tentin®.

Producten die dexamfetamine bevatten zijn bijna een halve eeuw beschikbaar in EU landen en hebben een erkend, gunstig benefit/risk profiel.⁸ Amfexa® is geregistreerd op basis van 'well established use'.^{8,11} Het registratiedossier berust op literatuuronderzoek en een fase I, open-label 'bridging study' waarin aangetoond werd dat Amfexa® bioequivalent is aan andere, in het Verenigd Koninkrijk geregistreerde, dexamfetaminesulfaat 5 mg tabletten.⁸

Dexamfetamine is een psychostimulantium en valt onder de Opiumwet. Hetzelfde geldt voor methylfenidaat. Atomoxetine is geen psychostimulantium (het remt de heropname van noradrenaline) en valt niet onder de Opiumwet.⁴

Dit rapport spits zich toe op dexamfetamine sulfaat. Het laat buiten beschouwing andere, ongeregistreerde of niet in Nederland geregistreerde geneesmiddelen die dexamfetamine bevatten als (een van de) werkzame stof(fen), zoals mengsels van dextro- en levoamfetamine, sustained release dexamfetamine en lisdextroamfetamine.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij ADHD wanneer de respons op methylfenidaat klinisch ontoreikend is? Wat is de therapeutische waarde van dexamfetamine vergeleken met methylfenidaat en atomoxetine?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Kinderen en adolescenten met ADHD van 6 tot 17 jaar, die niet uitgekomen met psychosociale interventies

1.2.3 Interventie

Dexamfetamine sulfaat.

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

De standaard medicamenteuze behandeling voor ADHD is methylfenidaat als eerste keus en dexamfetamine (tot nu toe apotheekbereidingen) als tweede keus.^{2,4-6} Methylfenidaat is eerste keus omdat er meer ervaring mee is en meer onderzoek naar gedaan is.^{2,5} Ten eerste zal dexamfetamine daarom vergeleken worden met methylfenidaat.

De plaats van atomoxetine wordt verschillend aangegeven in diverse bronnen: onbepaald, naast dexamfetamine of na dexamfetamine.^{2,4-6} Volgens de GIP Databank wordt het vaker voorgeschreven aan 5-14 jarigen dan middelen die de Multidisciplinaire richtlijn aanwijst als derde keus (clonidine, nortryptiline of bupropion, 5-14 jarigen, ook indicaties buiten ADHD).^{2,12} Bovendien is atomoxetine het enige geregistreerde geneesmiddel voor ADHD, naast methylfenidaat. Dexamfetamine zal daarom ook vergeleken worden met atomoxetine.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

EMA heeft een richtlijn uitgebracht voor de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen voor ADHD.¹³ De volgende aanbevelingen worden gemaakt. Gunstige effecten moeten geëvalueerd worden middels beoordelingsschalen (*rating scales*). Er bestaan veel symptoomschalen voor ADHD; de meest vooraanstaande zijn de Conner's Rating Scales en ADHD Symptoms Rating Scale (ADHDSRS). Voorop moet staan beoordeling door een clinicus (observatieschalen) ondersteund door betrouwbare informanten: ouders/verzorgers/leerkrachten of de patient zelf, in het geval van adolescenten. De richtlijn adviseert om twee primaire uitkomstmaten te gebruiken: een m.b.t. symptomenverbetering en daarnaast een functionele uitkomst (bijvoorbeeld schoolprestaties of op sociaal gebied). Lange termijn effecten op functioneren moeten rechtstreeks aangetoond worden of moeten blijken uit behoud van een korte termijn effect. Functionele uitkomstschalen moeten representatief zijn voor daadwerkelijk (psycho)sociaal functioneren, omgang met leeftijdsgenoten enz., en niet slechts een weerspiegeling daarvan zijn in (sub)domeinen van de gekozen meetinstrumenten. Ongunstige effecten die gemeten moeten worden zijn, naast symptomen in diverse orgaansystemen, o.a. lange termijn effecten op hersenontwikkeling, groei, seksuele rijping en ongunstige effecten na stoppen met medicatie zoals terugval, ontwenningverschijnselen en afhankelijkheid.¹³

Indien studies verschillende uitkomstmaten gebruiken maar voor het overige vergelijkbaar zijn, kan de gestandaardiseerde effectgrootte behulpzaam zijn voor vergelijking of meta-analyse.¹⁴

1.2.6 Relevante follow-up duur

De Multidisciplinaire richtlijn vermeldt dat bij ADHD stimulantia (zoals

methylfenidaat en dexamfetamine) effectief blijken te zijn op de middellange en lange termijn. De lange termijn wordt gedefinieerd als drie maanden of meer.² De SPC van atomoxetine verwijst naar een zes weken durende, vergelijkende studie met atomoxetine en methylfenidaat.¹⁵ De literatuursearch hanteert als ondergrens studies met een behandelduur van twee weken, eventueel met dosistitratie. In de praktijk wordt dosistitratie met wekelijkse stappen aanbevolen voor dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine.

1.2.7

Vereiste methodologische studiekenmerken

Op grond van de Passend Bewijs Vragenlijst zijn de volgende kenmerken wenselijk voor de klinische studies over dexamfetamine:¹⁶ controlegroep (de klachten kunnen veranderen in de tijd), randomisatie (voor non-responders op methylfenidaat bestaan andere behandelopties waaronder atomoxetine), blindering van effectbeoordelaar (deels subjectieve uitkomstmaten), blindering van behandelaars en patiënten (mogelijk ziet men af van gebruik van een stimulant). De geregistreerde indicatie van dexamfetamine betreft patiënten die niet uitkomen met methylfenidaat. Voor de beoordeling is het van belang dat de geïncludeerde patiënten in de studies ook eerst behandeld zijn met methylfenidaat. Echter dit beperkt het aantal te includeren patiënten.

Voor deze beoordeling werd ook gezocht naar systematische reviews. Kwantitatieve en kwalitatieve meta-analyses kwamen in aanmerking. De systematische reviews moesten als focus hebben de effecten van dexamfetamine en/of de vergelijkende behandelingen. Er is niet rechtstreeks gezocht naar individuele klinische studies over de vergelijkende behandelingen (directe vergelijkingen met dexamfetamine zijn ondervangen via de search gericht op dexamfetamine). Systematische reviews gericht op (specifieke) ongunstige effecten zijn niet geïncludeerd, omdat de SPC's van dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine als informatiebron dienden over ongunstige effecten.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van ADHD
wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend is | 31 maart 2016

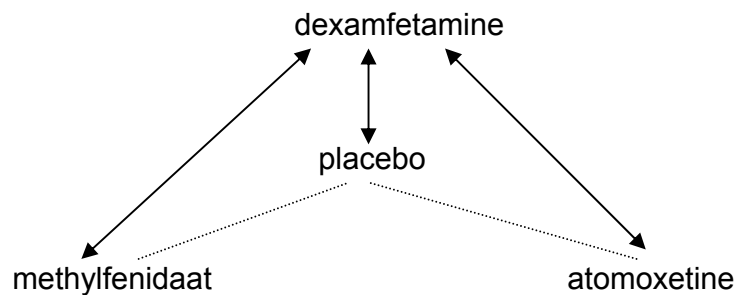
2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en het nationale beoordelingsrapport van het Verenigd Koninkrijk (NPAR). Tevens is er een literatuursearch verricht met o.a. de zoektermen: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, dextroamfetamine (en spellingvarianten), methylphenidate en atomoxetine.

Zowel tabletten als slow release preparaten van methylfenidaat zijn geregistreerd. In dit rapport is een SPC van methylfenidaat tabletten geraadpleegd vanwege de vergelijkbaarheid met dexamfetamine (Amfexa®). Tevens is voor dit rapport een SPC van atomoxetine (capsules) geraadpleegd.

De meest relevante studies zouden zijn studies die dexamfetamine onderzochten als tweedelijns behandeling na methylfenidaat. De zoekstrategie is echter breder opgezet. De search was primair gericht op klinische studies en systematische reviews met een directe vergelijking tussen dexamfetamine en methylfenidaat of atomoxetine of placebo (dikke pijlen in de figuur). Daarnaast is gezocht naar evidentie uit systematische reviews over vergelijkingen tussen methylfenidaat en atomoxetine, of elk van deze middelen t.o.v. placebo (stippellijnen in figuur).



2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library zonder binddatum tot 2 oktober 2015. Drie afzonderlijke PubMed searches zijn verricht.

I. Brede search voor gunstige en ongunstige effecten dexamfetamine (met MeSH termen, zonder tijdbepanking; risico op missen van nog niet-geïndexeerde artikelen):

("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy"[Mesh]) AND "Dextroamfetamine"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

II. Een aanvullende search voor gunstige en ongunstige effecten van

dexamfetamine (vrije tekst, vanaf 2011, om nog niet geïndexeerde artikelen te vinden):

("attention deficit"[Title/Abstract] AND "dexamphetamine"[Title/Abstract]) OR "dexamfetamine"[Title/Abstract] AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT])

III. Search gericht op systematische reviews van de vergelijkende behandelingen

((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy"[Mesh] AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy"[Majr]) AND "Methylphenidate"[Mesh]) OR "atomoxetine"[Supplementary Concept] AND (systematic[sb] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))) AND hasabstract[text] met filter Review

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor ADHD wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoreikend: CBO, NHG, en het Trimbos Instituut (ggzrichtichtlijnen.nl). Ook geraadpleegd zijn het Farmacotherapeutisch Kompas en het Kinderformularium.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent dexamfetamine voor ADHD: NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWIG, EUnetHTA.

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van titels en abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Cochrane Library

Inclusie criteria: reviews; dexamfetamine

Exclusie criterium: volwassenen

PubMed search I: gericht op klinische studies dexamfetamine

Inclusie criterium: uitkomst gemeten zowel door behandelaar als ouders/leerkrachten (en eventueel patiënt)

Exclusie criteria: geen abstract beschikbaar; leeftijd (volwassenen/studenten), bepaalde subgroepen (trauma vooraf, mentale retardatie; behandelperiode duurt 1 week; interventie met andere vorm van amfetamine (lisdexamfetamine); uitkomstmaat is impact op zorggebruik, uitsluitend beeldvormend onderzoek, slechts één sociale uitkomstmaat (b.v. 'driving behavior'), farmacokinetiek of farmaco-epidemiologie; focus op bijwerkingen; indien RCT vergelijkende behandeling anders dan placebo/methylfenidaat/atomoxetine; predictiemodel; methodologisch artikel; post-hoc of subgroep analyse.

PubMed search II: gericht op recente klinische studies, systematische reviews of meta-analyses dexamfetamine

Inclusie criterium: gepubliceerd vanaf 2011

Exclusie criteria: congresbijdrage, volwassenen, andere vormen van amfetamine

(lisdexamfetamine, gemengde dexamfetamine zouten)

Pubmed search III: gericht op systematische reviews of meta-analyses
methylfenidaat en/of atomoxetine

Exclusie criteria: geografische selectie van artikelen (b.v. 'buiten de V.S. '); leeftijd (zeer jonge kinderen, volwassenen), bepaalde subgroepen (zwangeren/lacterenden; patiënten met mentale retardatie); transdermale toediening of combinatietherapie stimulantia met atomoxetine; vergelijkende behandeling buiten bestek van deze beoordeling; uitkomstmaat uitsluitend bijwerkingen, uitsluitend Conner's Parent Teacher scale, uitsluitend beeldvormend onderzoek, PK/PKPD, kosteneffectiviteit, prognostische factoren.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 5 RCTs en 6 systematische reviews geïncludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Effecten dexamfetamine t.o.v. methylfenidaat, atomoxetine of placebo

klinische studies

PubMed searches I en II leverden 9 relevante klinische studies over dexamfetamine. Daarnaast zijn 9 additionele studies overwogen die de fabrikant heeft aangedragen in het Farmacotherapeutisch dossier. Van deze 18 artikelen zijn 13 geëxcludeerd om diverse redenen, zie Bijlage 2. Uiteindelijk zijn 5 studies geïncludeerd (Bijlage 1).

systematische reviews

De Cochrane Library en PubMed Search II leverden gezamenlijk 3 relevante systematische reviews. Een hiervan is geëxcludeerd omdat het slechts een kortdurende RCT (1 week) besprak. Een systematische review dat is aangedragen door de fabrikant vergelijkt de gezamenlijke (gepoolde) *standardized mean difference* van vier vormen van amfetamine¹ met placebo, ten opzichte van de gepoolde *standardized mean difference* van vijf vormen van methylfenidaat met placebo (Faraone 2009).¹⁴ Deze review is geëxcludeerd omdat het geen specifieke effectgrootte rapporteert voor dexamfetamine. Uiteindelijk zijn 2 systematische reviews geïncludeerd (Bijlage 1).

Effecten van methylfenidaat en atomoxetine t.o.v. elkaar of placebo

systematische reviews

PubMed Search III leverde 11 in principe relevante reviews. Het Farmacotherapeutisch dossier bevatte geen additionele reviews. 7 reviews zijn geëxcludeerd omdat zij het karakter hadden van een narrative review, vanwege overlap met recentere reviews, omdat er onvoldoende RCTs waren om een conclusie te trekken, of vanwege focus op regionale verschillen of een andere ziektebeeld (PDD) of subgroep verschillen of verschillen tussen diverse langwerkende methylfenidaat-preparaten (Bijlage 2). Uiteindelijk zijn 4 systematische reviews geïncludeerd (Bijlage 1).

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 *Evidentie*

Er zijn geen studies gevonden over de effecten van dexamfetamine (vergeleken met een geneesmiddel of placebo) bij kinderen die eerst gefaald hadden op methylfenidaat.

Eerst worden de effecten van dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine t.o.v. placebo besproken. Vervolgens worden besproken de effecten van de geneesmiddelen t.o.v. elkaar. Omwille van de overzichtelijkheid wordt steeds een selectie van uitkomstmaten besproken, zo veel mogelijk in de geest van de EMA

¹ dexamfetamine, lisdexamfetamine, gemengde amfetamine zouten en extended release amfetamine zouten

richtlijn: idealiter een ouder- en/of leerkracht gerapporteerde uitkomstmaat en een klinische beoordeling.

Dexamfetamine t.o.v. placebo

Drie gerandomiseerde studies zijn geïncludeerd. Een Amerikaanse studie (Arnold 1976)¹⁷ includeerde 31 kinderen (waarvan 26 jongens) met *minimal brain dysfunction* (een oude benaming van ADHD)¹⁸ met tekenen van o.a. hyperactiviteit en afleidbaarheid, van 4 ½ tot 12 jaar oud en schoolgaand. Zij zijn verwezen naar de studie door een psychiater. Voor de studie had ongeveer twee derde van de kinderen nooit geneesmiddelen gebruikt voor hun gedragsproblemen. Voor de andere kinderen was er een washout periode van een maand voor de trial. De studieopzet was crossover met drie gerandomiseerde behandelperiodes van elk vier weken, met dexamfetamine, placebo of levoamfetamine (niet verder besproken). De dosering werd opgetitreerd van 1 tablet (5 mg dexamfetamine) tot de meest effectieve dosis volgens de ouders of totdat de bijwerkingen ondraaglijk waren (optimale dosis 2 tot 6 tabletten per dag, gemiddeld 4,35 tabletten). De studie onderscheidt geen primaire uitkomstmaat. Op baseline en na twee en vier weken van elke behandelperiode hebben leerkrachten en ouders respectievelijk de Conner's Teachers' Behavior Checklist en de Problem behavior checklist ingevuld (beide zijn vierpuntsschalen). Na vier weken was dexamfetamine effectiever dan placebo op symptomen zowel volgens leerkrachten als ouders (gepaarde t-toets, $p < 0,01$) (Tabel 1A). Het effect was na twee weken al significant. Het is niet duidelijk of alle kinderen de studie hebben afgerond.

Een tweede Amerikaanse studie (Amery 1984)¹⁹ onderzocht tien jongens gediagnosticeerd met ADHD met hyperactiviteit volgens DSM-3 criteria (leeftijd gemiddeld 9,6, SD 1,6 jaar). Een van de exclusiecriteria was IQ minder dan 80. Het is niet duidelijk of de kinderen eerder psychologische behandeling of behandeling met stimulantia hebben gehad. De trial bestond uit een gerandomiseerde crossover met een behandelperiode van circa 2 weken met dexamfetamine of placebo. De dosering was ongeveer 0,5 mg/kg om 9:00 en 0,25 mg/kg om 12:00. Ook deze studie onderscheidt geen primaire uitkomstmaat. Alle effecten zijn getoetst met een 1-tailed gepaarde t-toets. De Abbreviated Conners' Teacher Rating Scale (10 items) liet een statistisch significant effect zien tussen het eind van de placebo- en dexamfetamine behandeling ($p < 0,05$) (Tabel 1A). Twee door de kinderen zelf gerapporteerde uitkomstmaten (Impulsivity Scale en ImpulseControl Categorization) lieten geen statistisch significant verschil zien. Observatie van het kind in een ziekenhuis speelkamer (Laboratory Play Measure of Child Aggression) liet wel een statistisch significant verschil zien in het aantal keer dat aggressief gedrag werd vertoond (1 ontbrekende meting zonder toelichting, $p < 0,012$).

Een derde Amerikaanse studie (James 2001) vergeleek placebo met verschillende amfetaminepreparaten waaronder dexamfetamine bij een dosering van een maal per dag.²⁰ Dit rapport bespreekt alleen dexamfetamine en placebo. 35 kinderen (21 jongens) tussen 7 en 12 jaar hadden combined type ADHD volgens DSM-4 criteria. Sommige hadden comorbiditeit. Onder de exclusiecriteria waren IQ < 80, chronische tic aandoening, zware ontwikkelingsstoornissen (PDD) en stemmings- of angststoornissen die gelijktijdige behandeling vergden. Het artikel vermeldt niet of er psychologische behandeling al was geprobeerd. 15 van de 35 kinderen waren voor de studie niet eerder behandeld met stimulantia. De kinderen doorliepen een crossover trial met dubbelblinde, gerandomiseerde periodes van twee weken met vier behandelingen waaronder dexamfetamine en placebo, in de setting van een onderzoeksschool. De studie maakt geen onderscheid tussen primaire en secundaire uitkomstmaten. In de eerste instantie zijn de uitkomsten van alle amfetaminepreparaten en placebo gezamenlijk geanalyseerd via ANOVA. Het

analyseplan specificeerde dat in geval van een significante uitkomst, paarsgewijze vergelijkingen gemaakt zouden worden met Bonferroni correctie. Derhalve is het mogelijk om het effect van dexamfetamine t.o.v placebo te beschouwen.

Ontbrekende metingen zijn niet geïmputeerd.

Elke ochtend hebben kinderen een rekentaak van 5 minuten uitgevoerd op een vast tijdstip. Er was een statistisch significant effect van dexamfetamine t.o.v. placebo in het aantal rekensommen gemaakt en het aantal dat correct werd opgelost (Tabel 1A; $p < 0,01$ en $< 0,02$). Elke middag heeft een speltherapeut hyperactiviteit gemeten, waarbij dexamfetamine een statistisch significant effect had ($p < 0,001$). Van de Conner's Teachers' Rating Scale is alleen de hyperactiviteit subschaal gerapporteerd, maar de rechtstreekse vergelijking tussen dexamfetamine en placebo wordt niet vermeld. Aan ouders van de 28 laatst geïnccludeerde kinderen is gevraagd om de Conners' hyperactiviteitsschaal te rapporteren voor de uren 16:00-19:00 (het artikel specificiert niet of dit dagelijks of wekelijks was). De volledige rapportages (15 van 28) lieten een bijna statistisch significant effect zien van dexamfetamine ($p = 0,053$).

Als aanvulling op deze drie RCTs wordt ook bewijs uit twee systematische reviews besproken. De eerste betreft Keen en Hadjikoumi (Keen 2011)²¹. Waarschijnlijk is er enige overlap is tussen de zelf gevonden RCTs en die in de systematische review, maar het is niet mogelijk om dit te analyseren vanwege gebrek aan literatuurverwijzingen op RCT-niveau in de systematische review. Keen en Hadjikoumi vonden drie systematische reviews. Geen RCT stond in alle drie reviews. De eerste review (search datum 1997, 4 RCTs, 61 kinderen tussen 6 en 12 jaar, dexamfetamine 0.46-0.75 mg/kg/dag) vond dat dexamfetamine significante verbetering gaf in uitkomsten gemeten door de abbreviated (verkorte) Conners' Teacher's Rating Scale tot 21 dagen, vergeleken met placebo (gewogen gemiddeld verschil -4,8 punten, 95% BI -6,4 punten tot -2,9 punten) (Miller, 1998). De tweede review (search datum 1997, 3 RCTs, 150 kinderen tussen 6 en 16 jaar, dexamfetamine 5 tot 20 mg/dag) evalueerde alleen langere termijn studies (langer dan 12 weken). Het vond enig bewijs van positieve uitkomsten (waaronder verbeterde concentratie en hyperactiviteit) met dexamfetamine t.o.v. placebo maar data werd niet gepoold. Echter, er waren wat methodologische problemen met de RCTs in dit review (Jadad, 1999). De derde review (5 RCTs, 125 kinderen tussen 4 en 12 jaar) vond dat voor middelhoge doses dexamfetamine (10 tot 20 mg/dag), de uitkomsten voor hyperactiviteit varieerden afhankelijk van de gebruikte meetschaal, maar dat hoog gedoseerde dexamfetamine (meer dan 20 mg/dag) hyperactiviteit leek te doen verbeteren vergeleken met placebo (King, 2006). Deze derde review (search datum 2004) bouwde voort op drie andere systematische reviews, waaronder Miller, 1998. De derde review was gericht op studies over dexamfetamine vanaf 1997. Kwaliteits- en methodologische overwegingen lieten data pooling niet toe.

Resultaat: Keen en Hadjikoumi concluderen dat dexamfetamine mogelijk effectiever is dan placebo op verbetering van hyperactiviteit en symptomen van ADHD, gemeten met de verkorte Conners' Teaching Rating Scale (zeer lage kwaliteit van bewijs).²¹

De systematische review van Pringsheim en Steeves betreft kinderen met ADHD en tic stoornissen. De conclusie was dat dexamfetamine effectiever is dan placebo op hyperactiviteit zoals gemeten door leerkrachten (1 studie).²² De betreffende klinische studie is niet apart besproken in dit rapport (zie tabel 2).²³

Methylfenidaat t.o.v. placebo

Twee systematische reviews worden besproken. Keen en Hadjikoumi (Keen 2011) verrichtten een systematische review volgens de GRADE methode.²¹ Ten eerste

beschouwden zij twee systematische reviews. De eerste (Lord 2000) beschreef 30 RCTs met totaal 1820 kinderen. De tweede beschreef 9 additionele RCTs (aantal kinderen niet vermeld). Voorts zijn 10 additionele RCTs beschouwd. Keen en Hadjikoumi presenteren geen gepoolde resultaten maar wel een tabel uit de review van Lord, met 13 streng geselecteerde korte-termijn RCTs. In 10 van de 13 RCTs had methylfenidaat een statistisch significant effect t.o.v. placebo op de hyperactiviteitsindex van Conner's Teaching Rating Scale, en in de resterende 3 was er een trend in dezelfde richting.

Resultaat

Methylfenidaat is effectiever dan placebo bij het doen afnemen van kernsymptomen van ADHD bij kinderen en adolescenten tussen 5 en 18 jaar (lage kwaliteit van bewijs). Het is onbekend of methylfenidaat effectiever is dan placebo op verbetering van schoolprestaties want zij vonden onvoldoende bewijs (lage kwaliteit van bewijs).²¹

De Cochrane review van Pringsheim en Steeves (Pringsheim 2011) was gefocust op kinderen met ADHD en tic stoornissen. Op basis van 1 studie is de conclusie dat methylfenidaat effectiever is dan placebo op hyperactiviteit zoals gemeten door leerkrachten.²² De betreffende studie is niet apart besproken in dit rapport (zie Tabel 2).²³

Atomoxetine t.o.v. placebo

Een systematische review van Bushe en Savill (Bushe 2014)²⁴ includeerde gerandomiseerde en observationele studies over atomoxetine bij kinderen of adolescenten met ADHD, gepubliceerd tussen januari 2009 en juni 2011. Hier wordt alleen evidentie besproken over de uitkomstmaat effectiviteit, op basis van drie placebo-gecontroleerde studies (255 kinderen). Deze kinderen waren niet eerder behandeld met stimulantia. Het effect van atomoxetine is gemeten na drie weken (1 studie) of 6 weken (2 studies), op de uitkomstmaten ADHDRS of de Children's Health and Illness Profile Child Edition²⁵ (een door kinderen gerapporteerd instrument). De effectgrootte van atomoxetine op ADHDRS (door ouders gemeten) lag tussen 0,55 en 1,2. Dit kan beschouwd worden als een matig tot groot effect.²⁶

Een tweede systematische review (Schwartz 2014) beperkte zich tot dubbelblinde RCTs en met inclusie tot augustus 2012. Geïnccludeerd zijn 25 RCTs met een gemiddelde duur van 8,6 weken (3928 kinderen). Meta-analyse op de uitkomstmaat ADHDRS vond een *standardized mean difference* van -0,64 (95% BI -0,71 tot -0,56) ten voordele van atomoxetine. De conclusie van de review is dat korte termijn behandeling met atomoxetine t.o.v. placebo een middelgroot effect heeft op algehele ADHD symptomen.²⁷

Dexamfetamine t.o.v. methylfenidaat

Twee gerandomiseerde studies zijn geïnccludeerd. Een studie uit de Verenigde Staten (Arnold 1978)²⁸ betrof schoolgaande kinderen gediagnosticeerd met 'minimal brain dysfunction' en hyperkineses (een oude benaming van ADHD),¹⁸ tussen de 5 en 12 jaar. Zij zijn allen verwezen via een psychiater. In de maand voorafgaand aan de trial mochten geen psychofarmaca gebruikt worden. De studie begon met 31 kinderen die een gerandomiseerde behandeling kregen met placebo of multivitaminen gedurende twee weken. Twee kinderen hadden zoveel baat bij placebo dat zij geen verdere onderzoeksmedicatie kregen. 29 kinderen (22 jongens) vervolgden de studie met gerandomiseerde cross-overs gedurende drie weken met dexamfetamine sulfaat (5 mg), methylfenidaat hydrochloride (10 mg) of cafeïne (niet verder besproken in dit rapport). De dosering werd opgetitreerd tot 3 capsules per dag met zo nodig individuele aanpassing. De studie maakt geen onderscheid tussen primaire en secundaire uitkomstmaten. Zowel de Conner's Teachers' Rating

Scale (som van 5 subschalen) en de door ouders ingevulde Problem behavior checklist lieten geen statistisch significant verschil zien tussen dexamfetamine en methylfenidaat op groepsniveau (beide $p > 0,05$) (Tabel 1B). De cross-over opzet van de studie geeft ook informatie over respons op individueel niveau. Aan het eind van de studie werd een behandelkeuze gemaakt op basis van geblindeerde beschouwing door de psychiater, het kind en de ouders, rekening houdend met verslagen van de leerkracht, ervaren voordelen en bijwerkingen. Relevant voor deze beoordeling is dat in 6/29 patiënten dexamfetamine maar niet methylfenidaat werkte. De definitie van werkzaamheid (*efficacious*) was een score van 1,2 of 3 op een 9-punts-schaal (5: geen verandering t.o.v. placebo, 4: iets verbeterd, 3: de moeite waard om voort te zetten).

Australische onderzoekers (Efron 1997)²⁹ bestudeerden 125 kinderen (114 jongens) tussen 5 en 15 jaar oud, gediagnosticeerd met DSM-4 criteria. Een aantal kinderen zijn geïnccludeerd via verwijzing door een psycholoog. Alle kinderen hadden een klinische indicatie voor stimulantia maar het is niet duidelijk of zij vóór de studie stimulantia hadden geprobeerd. Het onderzoek betrof een dubbelblinde cross-overtrial met behandelperiodes van twee weken met tweemaal daags dexamfetamine (0,15 mg/kg) of methylfenidaat (0,3 mg/kg). Onder de primaire uitkomstmaten waren Conner's Parent Rating Scale-Revised (48 items, vijf factoren en een compositie hyperactiviteitsindex) en de Conner's Teacher Rating Scale-Revised (28 items, drie factoren en hyperactiviteitsindex). Uit een primaire analyse (ANOVA) bleek dat alle factoren en indices statistisch significant verschilden tussen baseline en twee weken behandeling met geneesmiddel ($p < 0,001$). Tabel 1B laat zien dat methylfenidaat consistent een grotere gemiddelde verbetering gaf in T-scores dan dexamfetamine over alle uitkomstmaten.² Het voordeel van methylfenidaat was statistisch significant voor alle door leerkrachten gerapporteerde uitkomsten en één door ouders gerapporteerde uitkomst. Het aantal dropouts is echter niet vermeld.

Klinisch relevante respons werd gedefinieerd als een vermindering van minstens 10 punten (1 SD) op de hyperactiviteitsindices. De crossover opzet van de trial maakte de conclusie mogelijk dat de meeste kinderen repondeerden op beide geneesmiddelen. Er was geen statistisch significant verschil tussen de proportie dat alleen repondeerde op dexamfetamine dan wel methylfenidaat (door leerkrachten gerapporteerd: $p = 0,21$, 7 missing; door ouders gerapporteerd: $p = 0,87$, 3 missing; McNemar's modified chi kwadraat). Relevant voor dit rapport is dat sommige kinderen die geen responder waren op methylfenidaat, wel responder waren op dexamfetamine. Gemeten met de hyperactiviteitsindices van respectievelijk de Conner's Parent Rating Scale-Revised en de Conner's Teacher Rating Scale-Revised, waren 21/31 (67,7%) en 16/41 (39%) van de nonresponders op methylfenidaat wel responders op dexamfetamine.

Als aanvulling op deze twee RCTs wordt ook bewijs uit een systematische review besproken. Waarschijnlijk is er enige overlap is tussen de zelf gevonden RCTs en die in de systematische review, maar het is niet mogelijk om dit te analyseren vanwege gebrek aan literatuurverwijzingen op RCT niveau in de systematische review (Keen 2011)²¹. Keen en Hadjikoumi presenteren bewijs uit twee eerdere systematische reviews. De eerste (Lord 2000) identificeerde vier slecht gerapporteerde crossover RCTs (224 kinderen tussen 5-18 jaar) waarbij dexamfetamine (dosis range 0.39–2.6 mg/kg/dag of 10 mg/dag bij trials die deze eenheden rapporteerden) werd vergeleken met methylfenidaat (dosis range 0,6-4,5 mg/kg/dag of 20 mg/dag bij trials die deze eenheden rapporteerden). Vanwege heterogeniteit zijn de resultaten niet gepoold. De tweede systematische review (King 2006) vond geen additionele relevante RCTs. Drie RCTs geïdentificeerd door deze twee reviews (99 kinderen

² Een T-score betreft een meetschaal gestandaardiseerd met gemiddelde 50 en standaarddeviatie 10.

tussen 5-12 jaar) vonden geen significant verschil tussen methylfenidaat en dexamfetamine in 'core symptoms score'. Een vierde RCT vond methylfenidaat effectiever dan dexamfetamine voor leraar-gerapporteerde- maar niet ouder-gerapporteerde uitkomstmaten.

Resultaat: De conclusie van Keen en Hadjikhouri is dat het niet duidelijk is of dexamfetamine effectiever is dan methylfenidaat op symptoomverbetering (zeer lage kwaliteit van bewijs).²¹

Dexamfetamine t.o.v. atomoxetine

Er zijn geen studies gevonden die deze middelen rechtstreeks vergelijken.

Methylfenidaat t.o.v. atomoxetine

Een systematische review van Hazell e.a. (Hazell 2011)³⁰ includeerde gerandomiseerde studies gepubliceerd tot augustus 2008 waarin atomoxetine en methylfenidaat (alle preparaten) minstens zes weken werden gebruikt door kinderen en adolescenten. De primaire uitkomstmaat was respons gedefinieerd als $\geq 40\%$ reductie in ADHDRS totaalscore na 6 weken behandeling. Zeven gerandomiseerde studies zijn geïnccludeerd, met per protocol data voor 811 patiënten behandeld met atomoxetine en 557 patiënten behandeld met methylfenidaat. Doel van de meta-analyse was om noninferioriteit van atomoxetine te onderzoeken, gesteld op een effectverschil van -15% .

Resultaat: Atomoxetine was effectief bij 53,6% van de patiënten en methylfenidaat bij 54,4%. Een fixed effects meta-analyse schatte het absolute verschil als tussen $-9,2\%$ en $7,5\%$ (95% BI), dus binnen de grens van non-inferioriteit. Een random effects model en een serie vooraf geplande sensitiviteitsanalyses ondersteunden de conclusie van non-inferioriteit.

Een systematische review (Hanwella 2011) met een langere inclusieperiode voor publicaties (tot december 2010), geen beperking van studieduur en acceptatie van meerdere uitkomstmaten, includeerde twee additionele gerandomiseerde studies t.o.v. de review van Hazell.³¹

Resultaat: Meta-analyse van negen studies leverde een gestandaardiseerde effectgrootteverschil van 0,09 (95% BI $-0,08$ tot $0,26$, $p=0,29$) tussen atomoxetine en methylfenidaat.

Tabel 1A: Gunstige effecten van dexamfetamine sulfaat vergeleken met placebo

	Arnold e.a. 1976 crossover trial ¹⁷		
	dexamfetamine sulfaat (n =31)	Placebo (n =31)	p ^a
<i>eindpunten</i>			
Conner's Teachers' Rating Scale, symptoomernst via checklist, 1 (geen) tot 4 (meeste) symptomen	1,85	2,22	<0,01
Problem behavior checklist door ouders ingevuld via checklist, 1 (geen) tot 4 (meeste) symptomen	1,83	2,06	<0,01
	Amery 1984 crossover trial ¹⁷		
	dexamfetamine sulfaat (n =10)	Placebo (n =10)	p ^b
<i>eindpunten</i>			
Abbreviated Conners' Teacher Rating Scale (10 items), gemiddelde (SD)	1,43 (0,44)	2,01 (0,62)	<0,05
Impulsivity Scale, gemiddelde (SD)	14,1 (3,8)	15,0 (2,9)	NS
Impulse Control Categorization Instrument, gemiddelde (SD)	65,7 (9,2)	64,7 (8,6)	NS
Spel observatie (1 missing)	8,0 (21,8)	31,3 (30,2)	0,012
	James 2001 crossover trial ²⁰		
	dexamfetamine sulfaat (n =35 PP)	placebo (n = 35 PP)	P ^c
<i>eindpunten</i>			
Aantal rekensommen geprobeerd om 11:00 (SD) (2 missing)	177,4 (42,9)	147,7 (50,7)	0,01
Aantal correcte rekensommen om 11:00 (SD) (2 missing)	167,6 (41,2)	140,2 (51,3)	0,02
Childrens' hyperactivity rating scale, 's middags gerapporteerd door speltherapeut (SD) (2 missing)	2,5 (1,1)	3,8 (1,1)	<0,001
Conner's Parent Rating Scale, hyperactiviteit subschaal (SD) (20 missing)	60,5 (14,7)	68,0 (14,5)	0,053

^aGepaarde t-toets

^b1-tailed, gepaarde t-toets

^cVan te voren gespecificeerde, gepaarde toets, 2-tailed, met Bonferroni correctie

Tabel 1B: Gunstige effecten van dexamfetamine sulfaat vergeleken met methylfenidaat

	Arnold e.a. 1978 ²⁸ crossover trial bij nonresponders op placebo of megavitaminen			Efron 1997 ²⁹ crossover trial		
	<i>dexamfetamine sulfaat</i> (n =29)	<i>methylfenidaat</i> (n =29)	<i>p</i>	<i>dexamfetamine sulfaat</i> (n=125) ^a	<i>methylfenidaat</i> (n=125) ^a	95% BI (p) ^b
<i>eindpunten</i>						
Conner's Teachers' Rating Scale, som van vijf subschalen (SD)	70,26 (18,33)	73,55 (22,35)	NS (≥0,05)			
Problem behavior checklist (door ouders ingevuld)	146,97 (36,33)	152,28 (34,79)	NS (≥0,05)			
Conner's Teacher Rating Scale-Revised: gemiddelde verbetering in T-score tussen baseline en 2 weken						
<i>Gedragsproblemen</i>				10,94	14,52	1,11-5,50 (<0,01)
<i>hyperactiviteit</i>				12,41	15,29	0,70-4,86 (<0,01)
<i>Onoplettendheid-passiviteit</i>				9,21	10,58	0,30-2,92 (0,02)
<i>Hyperactiviteitsindex</i>				12,71	15,36	0,69-4,51 (<0,01)
<i>Gedragsproblemen</i>				10,94	14,52	1,11-5,50 (<0,01)
Conner's Parent Rating Scale-Revised: gemiddelde verbetering in T-score tussen baseline en 2 weken						
<i>Gedragsproblemen</i>				11,49	13,63	-0,65-5,01 (0,13)
<i>Leerproblemen</i>				19,80	20,23	-2,34-3,91 (0,62)

<i>Psychosomatisch</i>	4,81	7,25	-0,90-5,14 (0,17)
<i>Impulsief-hyperactief</i>	16,03	16,00	-2,18-2,61 (0,87)
<i>angstig</i>	6,67	7,58	0,19-2,20 (0,02)
<i>hyperactiviteitsindex</i>	19,55	20,30	-2,03-4,10 (0,51)

^aaantal geïncludeerd. Aantal dropouts niet vermeld.

^bgepaarde t-toets

3.2.2 *Discussie*

De huidige behandelrichtlijnen plaatsen dexamfetamine na methylfenidaat in de behandeling, met atomoxetine als alternatief voor dexamfetamine. Medicamenteuze behandeling wordt pas aanbevolen als psychosociale interventies onvoldoende helpen. De geregistreerde indicatie van dexamfetamine is in lijn met de huidige richtlijnen. Echter er zijn geen studies gevonden die dexamfetamine onderzochten als tweede keus na methylfenidaat, al dan niet na falen van psychosociale interventies. Er is wel indirect bewijs voor de effecten van dexamfetamine t.o.v. die van methylfenidaat en atomoxetine via vergelijkingen met placebo. Er is ook enig bewijs over relatieve effectiviteit van dexamfetamine t.o.v. methylfenidaat uit cross-over studies.

Vergelijkingen met placebo

Drie kortdurende crossover studies (behandelperiodes 2 tot 4 weken, 10 tot 35 deelnemers) vergeleken het effect van dexamfetamine met placebo. De doseringsschema's zijn niet rechtstreeks vergelijkbaar maar in ieder geval één studie maakte gebruik van orale toediening van eenheden van 5 mg dexamfetamine. Bij een van de drie studies waren de kinderen doorverwezen door een psychiater; bij de andere twee is niets bekend over psychosociale voorbehandeling. Deze drie trials bevatten voor een deel kinderen die nooit stimulantia hadden gebruikt (in één trial tweederde van de groep, in een andere trial bijna de helft van de groep, en in de laatste trial was eerder gebruik van stimulantia niet vermeld). Statistisch significante effecten zijn gevonden voor uitkomstmaten gerapporteerd door ouders en leerkrachten, maar de rapportage was niet compleet voor alle gemeten items in alle artikelen. Het grootste risico op vertekening is bij de door ouders gerapporteerde uitkomstmaten, vanwege het (deels onbekend) aantal ontbrekende metingen. Een door kinderen gerapporteerde uitkomst liet geen statistisch significant effect zien. In lijn met deze studies is de voorzichtig positieve conclusie uit een systematische review over dexamfetamine t.o.v. placebo bij ADHD. Er is ook bewijs uit één studie dat dexamfetamine een gunstig effect heeft t.o.v. placebo bij kinderen met ADHD en comorbide ticstoornissen.

Een systematische review over de gunstige effecten van methylfenidaat t.o.v. placebo concludeerde op basis van bewijs van lage kwaliteit dat methylfenidaat effectiever is dan placebo bij het doen afnemen van kernsymptomen van ADHD.

Twee systematische reviews met enige overlap trokken beide de conclusie dat atomoxetine effectiever is dan placebo.

Relatieve effectiviteit

Twee kortdurende crossover studies vergeleken dexamfetamine rechtstreeks met methylfenidaat. De doseringsschema's zijn niet rechtstreeks vergelijkbaar maar beide waren gebaseerd op orale toediening van eenheden van 5 mg dexamfetamine. Het is niet bekend in hoeverre deze kinderen vooraf onsuccesvol waren behandeld met het ene of het andere stimulantium. Het is ook niet duidelijk of de trialpopulatie onvoldoende baat had gehad bij psychosociale interventies, maar in één trial zijn alle kinderen verwezen door een psychiater en in de andere is een van de kinderen deel verwezen door een psycholoog. Mogelijk zijn de trialgroepen in dit opzicht vergelijkbaar met de indicatie voor dexamfetamine (Amfexa®). De kleinere studie (n=29) vond geen statistisch significant verschil in de effecten op Conner's Teachers' Rating Scale en door ouders ingevulde Problem behavior checklist. De grotere studie (n=125) vond dat de meeste kinderen een klinisch relevant respons

hadden op beide middelen en dat er geen statistisch significant verschil was tussen de proportie die alleen reageerde op dexamfetamine dan wel methylfenidaat. In sommige uitkomstmaten die relevant zijn voor dit rapport had methylfenidaat een statistisch significant groter effect dan dexamfetamine. Beide studies suggereren dat een deel van de kinderen dat niet reageerde op methylfenidaat wel reageert op dexamfetamine. Deze observatie is relevant voor de voorgestelde indicatie van dexamfetamine maar dient voorzichtig geïnterpreteerd te worden. De behandelperiodes waren kort (2 en 3 weken), de behandelperiode met dexamfetamine was niet noodzakelijkerwijs ná die met methylfenidaat en de criteria voor respons zijn niet gevalideerd of betreffen slechts een deel van de domeinen die tegenwoordig relevant worden geacht (zoals beschreven in de EMA richtlijn uit 2010).

Twee systematische reviews met beperkte overlap deelden de conclusie dat atomoxetine niet inferieur is aan methylfenidaat.

Rechtstreeks bewijs ontbreekt over het verschil in gunstige effecten tussen dexamfetamine en atomoxetine.

De literatuursearch was niet gericht op ADHD met specifieke comorbiditeit. Twee systematische reviews zijn toevallig gevonden, respectievelijk over ADHD met tics en autisme. Omwille van de overzichtelijkheid wordt dit bewijs niet betrokken bij de conclusie van het rapport.

In haar beoordelingsrapport schreef de EMA dat dexamfetamine en methylfenidaat vergelijkbare werkzaamheid hebben bij ADHD, maar dat zij verschillende werkingsmechanismen hebben. De EMA heeft geconcludeerd dat non-responders op methylfenidaat baat kunnen hebben bij dexamfetamine. Hoewel geen individuele studie sluitend bewijs levert, wijzen een aantal cross-over studies in deze richting.⁵⁴

3.2.3 *Conclusie*

Er is geen bewijs van de grootte van het effect van dexamfetamine bij kinderen die onvoldoende reageren op methylfenidaat. Er is wel bewijs voor gunstige effecten van dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine ten opzichte van placebo op verschillende uitkomstmaten bij ADHD. Onderlinge vergelijkingen laten geen grote verschillen zien: er is bewijs uit twee RCTs dat dexamfetamine vergelijkbare gunstige effecten heeft als methylfenidaat op de korte termijn op groepsniveau; daarnaast is atomoxetine non-inferieur aan methylfenidaat. Behandelrichtlijnen stellen dexamfetamine op een latere plaats in de behandeling dan methylfenidaat omdat er meer onderzoek gedaan is naar methylfenidaat. De richtlijnen geven atomoxetine eveneens een plaats in de behandeling na methylfenidaat, als een noradrenerg middel wordt overwogen.

3.3 **Ongunstige effecten**

3.3.1 *Evidentie*

De NPAR vermeldt dat de ongunstige effecten van dexamfetaminesulfaat zijn beoordeeld op basis van het literatuuronderzoek dat de fabrikant aandroeg.⁸ Bovendien slaat de bioequivalentie studie (bij gezonde mannen) een brug tussen Amfexa® en wat er bekend is van vergelijkbare producten die op de Britse markt zijn.⁸

De meest frequent voorkomende en de ernstige ongunstige effecten van

dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine zoals vermeld in SPC's zijn samengevat in Tabel 2. Alle middelen kennen (zeer) frequente ongunstige effecten in verschillende orgaansystemen. Alle middelen kunnen ernstige ongunstige effecten hebben. Daarnaast hebben zowel dexamfetamine als methylfenidaat het risico van misbruik, onjuist gebruik en fraude (b.v. gebruik voor ontspanning, eventueel parenteraal).

Tabel 2: Ongunstige effecten van dexamfetamine sulfaat^a vergeleken met methylfenidaat^b en atomoxetine^c

	<i>dexamfetamine sulfaat</i>	<i>methylfenidaat</i>	<i>atomoxetine</i>
meest frequent			
Zeer vaak ($\geq 1/10$)			
	Verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen		Verminderde eetlust
	Slapeloosheid, nervositeit	Slapeloosheid, nervositeit	slapeloosheid
		hoofdpijn	hoofdpijn
			Droge mond, misselijkheid
			Verhoogde bloeddruk, verhoogde hartslag
Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)			
	Aritmie, palpitations, tachycardie	aritmie, tachycardie, hartkloppingen	Palpitations, tachycardie.
	buikpijn en/of krampen, misselijkheid, braken, droge mond	buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten, braken, droge mond	Abdominale pijn, obstipatie, dyspepsie, flatulentie, braken.
	Artralgie	Artralgie	
	Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit	duizeligheid, dyskinesie, psychomoto- rische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (somnia) (somnia)	Duizeligheid, dysgeusie, paresthesie, slaperigheid (inclusief sedatie), tremor.
	afwijkend gedrag, agressie, opwindend, anorexia, angst, depressie, prikkelbaarheid	anorexia, affectabiliteit, agressie, agitatie, angst, depressie, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag	Agitatie, afgenomen libido, slaapprobleem, depressie en depressieve stemming, angst.
		Naso-faryngitis	
		anorexia, verminderde eetlust, matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen	

		hypertensie	Blozen, opvliegers.
		hoesten, faryngolaryngeale pijn	
		alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria	Dermatitis, hyperhidrose, huiduitslag.
		pyrexie, groeiachter-stand bij langdurig gebruik door kinderen	Asthenie, vermoeidheid, lethargie, koude rillingen, zich zenuwachtig voelen, geïrriteerdheid, dorst.
			Dysurie, pollakisurie, vertraagde urinelozing, urineretentie
			Dysmenorroe, ejaculatiestoornis, erectiele disfunctie, prostatitis, mannelijke genitale pijn.
	Veranderingen van bloeddruk en hartslag (meestal stijging)	Veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging), gewichtsverlies	gewichtsverlies
ernstig			
	Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder plotselinge dood	Cardiale en cardiovasculaire bijwerkingen waaronder plotselinge dood	Aanhoudende of progressieve verhoging van hartslag en bloeddruk. Plotselinge dood bij patiënten met structurele hartafwijkingen
	Cardiomyopathie		
	Cerebrale vasculitis	Cerebrale vasculitis	
	Psychotische symptomen of manie	Psychotische of manische symptomen	Psychotische of manische symptomen waaronder agitatie
	Agressief of vijandig gedrag	Agressief of vijandig gedrag	Agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit?
	Suïcidale gedachten	Suïcidale neigingen	Suïcidaal gedrag
	Tics	Tics	Tics
	Angst, agitatie of spanning	Angst, agitatie of spanning	Angst, depressieve stemming, depressie
	Gemengde/manische episode bij patiënten met comorbide bipolaire stoornis	Gemengde/manische episode bij patiënten met comorbide bipolaire stoornis	
	Toevallen		Toevallen

			leverbeschadiging
			Allergische reacties waaronder anafylactische reacties
	Diverse ernstige gevolgen van (parenteraal) misbruik	Diverse ernstige gevolgen van (parenteraal) misbruik	
		Bij langdurig gebruik, matig-ernstige afname van gewichtstoename en groeiachterstand	Onvoldoende groei

^aInformatie uit gepubliceerde klinische studies, meta-analyses en veiligheidsinformatie van de MHRA (bron: SPC Amfexa® (dexamfetamine)).⁷

^bAlle bijwerkingen gemeld die tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van Medikinet® (methylfenidaat) en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Medikinet® en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.³²

^cGebaseerd op melding van ongewenste neveneffecten en laboratoriumonderzoeken uit klinische studies en spontane post-marketing meldingen van volwassenen (bron: SPC Strattera® (atomoxetine)).¹⁵

3.3.2

Discussie

Dexamfetamine heeft belangrijke klinische risico's op onder andere cardiovasculair, cardiaal en psychiatrisch gebied. Het effect op eetlust kan een risico vormen voor de groei. Bovendien zijn er risico's van misbruik, onjuist gebruik en fraude (gebruik voor genot). Met name deze laatste risico's waren zorgpunten voor het CBG voorafgaand aan de registratie.⁸ Bij de registratie zijn een aantal beperkende maatregelen genomen, zoals vermeld in het beoordelingsrapport van de EMA.⁵⁴ Ten eerste is dexamfetamine geregistreerd voor een plaats in de behandeling na methylfenidaat. Ten tweede vermeldt de SPC van dexamfetamine dat de beslissing om het te gebruiken dient te worden genomen op basis van een grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie met de leeftijd van het kind en de kans op misbruik, onjuist gebruik of fraude. Ten derde dient behandeling te worden gegeven onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen of adolescenten.⁷ Ten vierde heeft de fabrikant zich verplicht heeft tot aanvullend onderzoek over gebruik en misbruik van het product. Overigens waarschuwt het Farmacotherapeutisch Kompas dat dexamfetamine onderworpen is aan extra monitoring en dat extra aandacht wordt gevraagd voor onverwachte bijwerkingen, die aan LAREB gemeld moeten worden.³⁴ In haar beoordeling voor registratie achtte de MHRA het farmacovigilantiesysteem voor dexamfetamine voldoende.⁸

3.3.3

Conclusie

Dexamfetamine heeft belangrijke ongunstige effecten onder andere op cardiovasculair, cardiaal, psychiatrisch en groeigebied. Daarnaast zijn er risico's van misbruik, onjuist gebruik en fraude. De ongunstige effecten overlappen deels met belangrijke ongunstige effecten van methylfenidaat en atomoxetine. Verschillende maatregelen zijn genomen tegen de risico's van ongunstige effecten.

3.4

Ervaring

Amfexa® is in 2015 geregistreerde in Nederland. Het is in Nederland het eerste geregistreerde dexamfetaminepreparaat voor ADHD. Er bestaan verschillende apotheekbereidingen van dexamfetamine (<https://kennisbank.knmp.nl/article/voorschrijfproducten/106534.html>).

De ervaring met dexamfetamine sulfaat is weergegeven in tabel 3. Uit de Multidisciplinaire Richtlijn blijkt dat niet-geregistreerde preparaten in ieder geval sinds 2005 gebruikt worden.

Tabel 3: Ervaring met dexamfetamine sulfaat vergeleken met methylfenidaat en atomoxetine

	<i>dexamfetamine sulfaat</i>	<i>methylfenidaat</i>	<i>atomoxetine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (Amfexa®)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	X (niet geregistreerde preparaten hadden een plaats in de behandeling in Multidisciplinaire richtlijn 2005 ²)	X (plaats in de behandeling in Multidisciplinaire richtlijn 2005 ² en Ritalin® geregistreerd 1982)	X (Strattera® 2004 geregistreerd)

3.4.1

Conclusie

Er is ruime ervaring met niet-geregistreerde preparaten van dexamfetamine en met geregistreerde methylfenidaat en atomoxetine.

3.5

Toepasbaarheid

Eerst wordt de toepasbaarheid van dexamfetamine besproken. Aan het eind van deze sectie wordt dit vergeleken met de toepasbaarheid van de overige middelen.

*Contra-indicaties*⁷

- Bekende overgevoeligheid voor sympathomimetische amines
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, diverse cardiale aandoeningen
- Gevorderde arteriosclerose
- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose.
- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, manie, psychotische symptomen, ernstige en episodische (Type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed gereguleerd is), schizofrenie, psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Gilles de la Tourette syndroom of soortgelijke dystonieën.
- Cerebrovasculaire stoornissen (cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis of beroerte)
- Porfyrie
- Voorgeschiedenis van drugsmisbruik of alcoholmisbruik
- Vanwege de aanwezigheid van isomalt dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie (Amfexa®) niet te gebruiken.

*Specifieke groepen*⁷

De veiligheid en effectiviteit van dexamfetamine bij kinderen van 0 tot 6 jaar is niet vastgesteld. Het dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Dexamfetamine is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. De veiligheid en

werkzaamheid van dexamfetamine bij volwassenen is niet vastgesteld.

Dexamfetamine dient niet bij ouderen te worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine zijn niet voor deze leeftijdsgroep vastgesteld.

Er is geen ervaring met het gebruik van dexamfetamine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Het moet dus uiterst voorzichtig worden gebruikt bij deze patiëntengroep door titratie en dosering zorgvuldig te bepalen.

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van dexamfetamine bij zwangere vrouwen. Kinderen van moeders die afhankelijk zijn van amfetamine toonden een verhoogd risico op premature geboorte en verlaagd geboortegewicht. Bovendien kunnen deze kinderen onthoudingsverschijnselen ontwikkelen zoals dysforie, inclusief overprikkelbaarheid en uitgesproken uitputtingsverschijnselen.

Het gebruik van dexamfetamine gedurende zwangerschap is niet aanbevolen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van 5 mg te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

Dexamfetamine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet een afweging worden gemaakt om de borstvoeding te stoppen of te stoppen met/ af te zien van dexamfetamine, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

Interacties³⁴

Toediening met, of binnen 14 dagen na het gebruik van irreversibele MAO-remmers is gecontra-indiceerd en kan leiden tot een hypertensieve crisis. Het is onbekend of dexamfetamine CYP-enzymen remt of induceert, of voor het metabolisme afhankelijk is van CYP-enzymen. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met CYP-stoffen met een smalle therapeutische index en met sterke remmers of induceerders van CYP-enzymen. Middelen die de gastro-intestinale tractus aanzuren (ascorbinezuur, vruchtensappen enz.) verlagen de absorptie van amfetaminen. Alcohol kan de centrale bijwerkingen verergeren en wordt afgeraden.

Urineverzurende middelen verhogen de uitscheiding via de urine. Bepaalde geneesmiddelen (zoals acetazolamide, thiazide-diuretica en

natriumwaterstofcarbonaat) kunnen, evenals een vegetarische voeding, de urine alkalisch maken en zo de uitscheiding aanzienlijk vertragen. Clonidine kan de werkingsduur verlengen. Dexamfetamine kan het antihypertensieve effect van clonidine verminderen. Gelijktijdig gebruik van β -blokkers kan leiden tot ernstige hypertonie. Disulfuram kan het metabolisme en de uitscheiding vertragen. Dexamfetamine kan het sederende effect van antihistaminica tegenwerken, de (respiratoir) depressieve effecten van opiaten tegengaan, de analgetische werking van morfine versterken en de werking van methyldopa verminderen. Wees terughoudend bij gelijktijdig gebruik van halothaan en verwante anesthetica wegens plotselinge bloeddrukverhoging en de kans op aritmieën; bij geplande operatie op operatiedag geen dexamfetamine geven. Sympathicomimetica en vermoedelijk ook tricyclische antidepressiva kunnen het bloeddrukverhogend effect van amfetaminen potentiëren. Antipsychotica (fenothiazines, haloperidol) kunnen de meeste centraal stimulerende effecten tegengaan. Adrenerge blokkers (propranolol) en lithium kunnen de effecten aanscherpen. Metabolisering van vitamine K-antagonisten, anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, primidon), fenylobutazon, SSRI's en tricyclische antidepressiva kan worden geremd; dosisverlaging kan nodig zijn. De absorptie van anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, primidon) kan vertraagd zijn.

Waarschuwingen en voorzorgen³⁴:

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een gespecialiseerde arts op

het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten. Voor begin van de behandeling is aangewezen: een beoordeling van de cardiovasculaire status, inclusief bloeddruk en hartfrequentie, plotseling cardiaal/onverklaard overlijden of ventriculaire aritmie in de familiegeschiedenis; psychische stoornissen of symptomen (in de geschiedenis); registratie van lengte en gewicht op een groeikaart. Dexamfetamine kan bij psychotische patiënten de gedrags- en denkstoornissen verergeren. Tijdens behandeling de groei (lengte, gewicht, eetlust), de psychische gesteldheid (ontwikkeling of verergering van pre-existente psychiatrische stoornissen) en de cardiovasculaire status (bloeddruk, pols) minimaal eens per zes maanden controleren en na elke dosisaanpassing. Wees bedacht op onder meer de volgende psychiatrische stoornissen: tics, agressief gedrag, agitatie, angst-depressie, psychose, manie, waanbeelden, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, zich terugtrekken en overmatige perseveratie. Bij vermoeden van groeivertraging de behandeling onderbreken. Wees bedacht op kans op fraude, onjuist gebruik en misbruik en gebruik van dexamfetamine voor ontspanning.

Niet gebruiken bij cardiovasculaire aandoeningen, tenzij hierover cardiaal advies van de kinderarts is verkregen. Bij optreden van symptomen tijdens behandeling die wijzen op een cardiale ziekte direct specialistisch cardiologisch laten evalueren. Bij tekenen van cerebrale vasculitis (ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse, gestoorde coördinatie, gezichtsvermogen, spraak, taal of geheugen) de behandeling direct staken. Stoppen kan verder aangewezen zijn bij ontstaan of verergering van psychische stoornissen, suïcidale neigingen, toename van epileptische aanvallen, leukopenie, trombocytopenie, anemie, aanwijzingen voor nier- of leverfunctiestoornissen. Bij optreden van ongewenste gedragsverandering aanpassing van de behandeling overwegen: dosisverandering of onderbreking van de behandeling. Chronisch misbruik kan leiden tot gewenning en afhankelijkheid met een verschillende mate van abnormaal gedrag. Voorzichtig bij emotioneel instabiele patiënten, bij een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor geneesmiddelen- of alcoholafhankelijkheid en bij onderliggende medische aandoeningen waarbij een stijging van bloeddruk of hartfrequentie gevaar op kan leveren. Staken of verlagen van amfetaminegebruik kan onttrekkingsymptomen (dysfore stemming, vermoeidheid, levendige en onprettige dromen, slapeloosheid of overmatig slapen, meer eetlust, psychomotorische achteruitgang of agitatie, anhedonie en verlangen naar het geneesmiddel) veroorzaken. Na staken is zorgvuldig toezicht nodig. Het gebruik kan leiden tot verminderd reactie- en concentratievermogen. Vele dagelijkse bezigheden (bv. autorijden) kunnen daarvan hinder ondervinden. Dit middel kan door pupilverwijding de oogdruk verhogen en een aanval van acuut glaucoom veroorzaken. De gevolgen voor veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn zijn onvolledig bekend. Niet gebruiken bij kinderen jonger dan 6 jaar, bij volwassenen en bij ouderen, omdat bij deze leeftijdsgroep de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

Overig

De toepasbaarheid van methylfenidaat overlapt voor een groot deel met die van dexamfetamine. De toepasbaarheid van atomoxetine overlapt gedeeltelijk met dexamfetamine. Een verschil is dat CYP2D6-polymorfisme relevant is voor atomoxetine; het kan een oorzaak zijn van opvallend weinig werkzaamheid of ernstiger bijwerkingen.³⁶

3.5.1

Discussie

Amfexa® is alleen geregistreerd voor de leeftijdsgroep 6 tot 17 jaar. Volgens de GIP Databank³ wordt dexamfetamine momenteel vergoed voor duizenden volwassenen (25 en ouder).¹²

3.5.2

Conclusie

De toepasbaarheid van dexamfetamine is gelijk vergelijkbaar met die van methylfenidaat.

³ GIP databank. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code N06BA02 : Dexamfetamine in 2014. Raming voor de totale Zvw-populatie. Tabel geactualiseerd 17-04-2015.

3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Dexamfetamine sulfaat is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van dexamfetamine sulfaat vergeleken met methylfenidaat en atomoxetine

	<i>dexamfetamine sulfaat</i>	<i>methylfenidaat</i>	<i>atomoxetine</i>
Toedieningwijze	oraal	Oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	1 of 2x daags	1 of 2x daags	1 of 2x daags

3.6.1 Conclusie

Het gebruiksgemak van dexamfetamine is gelijk aan dat van methylfenidaat en atomoxetine.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

De huidige behandelrichtlijnen plaatsen dexamfetamine na methylfenidaat in de behandeling, met atomoxetine als alternatief voor dexamfetamine. Medicamenteuze behandeling wordt pas aanbevolen als psychosociale interventies onvoldoende helpen. De geregistreerde indicatie van dexamfetamine is in lijn met de huidige richtlijnen. Echter er zijn geen studies gevonden die dexamfetamine onderzochten als tweede keus na methylfenidaat, al dan niet na falen van psychosociale interventies. Er is wel indirect bewijs van overeenkomstige gunstige effecten van dexamfetamine, methylfenidaat en atomoxetine. Er is ook enig bewijs van vergelijkbare relatieve effectiviteit van deze geneesmiddelen.

Dexamfetamine heeft belangrijke ongunstige effecten onder andere op cardiovasculair, cardiaal, psychiatrisch en groeigebied. Deze effecten overlappen deels met belangrijke ongunstige effecten van methylfenidaat en atomoxetine. Verschillende maatregelen beschermen tegen de risico's van ongunstige effecten van dexamfetamine.

Geconcludeerd kan worden dat dexamfetamine vergelijkbare gunstige en ongunstige effecten heeft als methylfenidaat en atomoxetine bij de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten. De ervaring, op niveau van de werkzame stof, is ruim met alle drie middelen. Het gebruiksgemak is gelijk en de toepasbaarheid is vergelijkbaar. Richtlijnen plaatsten dexamfetamine na methylfenidaat omdat meer bekend is over de effecten van methylfenidaat.

De WAR heeft geen advies kunnen geven over de therapeutische waarde van dexamfetamine, omdat studies ontbreken over het effect van dexamfetamine in de tweede lijn, dat wil zeggen bij kinderen die eerder hadden gefaald op methylfenidaat.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

4.2 Nieuw advies

De behandeling van ADHD bestaat uit niet-medicamenteuze maatregelen zoals voorlichting, opvoedingsadviezen en, indien gewenst, opvoedingsondersteuning. Bij duidelijke beperkingen in het functioneren is daarnaast gedragstherapeutische behandeling aangewezen. Als niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende verbetering oplevert kan ter ondersteuning medicatie worden overwogen. Methylfenidaat is dan eerste keus. Bij onvoldoende effect of hinderlijke bijwerkingen komt atomoxetine of dexamfetamine in aanmerking.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport dexamfetamine sulfaat (Amfexa®) bij de behandeling van ADHD
wanneer respons op methylfenidaat klinisch ontoereikend is | 31 maart 2016

5 Literatuur

1. Farmacotherapeutisch Kompas: Middelen bij ADHD en narcolepsie. 2015;
2. Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2005). Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen. Versie 1.0. 2005;
3. Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:83-105.
4. Stijntjes F, Hassing-Franke L, Kruishoop A, et al. NHG-Standaard ADHD bij kinderen. *Huisarts en Wetenschap* 2014;57:584-94.
5. Kenniscentrum KJP. Psychofarmaca bij de behandeling van ADHD - Samenvatting. 2013;
6. Kinderformularium. Atomoxetine. 2015;
7. SPC Amfexa (dexamfetamine). 2015;
8. MHRA. Dexamfetamine 5mg tablets. Public Assessment Report Decentralized Procedure. 2014;
9. -
10. EMA. List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, route of administration, applicant in the Member States. 2014;
11. Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. 2014;
12. Zorginstituut Nederland. GIP Databank. 2015;
13. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2010;
14. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:353-64.
15. SPC Strattera (atomoxetine). 2015
16. Heymans JM, Kleijnen S, Verstijnen IM. ['Fitting' evidence preferable when evaluating effectiveness of interventions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5479.
17. Arnold LE, Huestis RD, Smeltzer DJ, et al. Levoamphetamine vs dextroamphetamine in minimal brain dysfunction. Replication, time response, and differential effect by diagnostic group and family rating. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:292-301.
18. Lange KW, Reichl S, Lange KM, et al. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2:241-55.
19. Amery B, Minichiello MD, Brown GL. Aggression in hyperactive boys: response to d-amphetamine. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:291-4.
20. James RS, Sharp WS, Bastain TM, et al. Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1268-76.
21. Keen D, Hadjikhouri I. ADHD in children and adolescents. *BMJ Clin Evid* 2011;2011:
22. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007990.
23. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-96.
24. Bushe CJ, Savill NC. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: focus on clinical

- efficacy and safety. *J Psychopharmacol* 2014;28:204-11.
25. Child Health and Illness Profile. John Hopkins University 2007;
 26. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration 2011;
 27. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87.
 28. Arnold LE, Christopher J, Huestis R, et al. Methylphenidate vs dextroamphetamine vs caffeine in minimal brain dysfunction: controlled comparison by placebo washout design with Bayes' analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:463-73.
 29. Efron D, Jarman F, Barker M. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997;100:E6.
 30. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord* 2011;15:674-83.
 31. Hanwella R, Senanayake M, de S, V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176.
 32. SPC Medikinet (methylfenidaat). 2015;
 33. -
 34. Farmacotherapeutisch Kompas: dexamfetamine. 2015;
 35. -
 36. Farmacotherapeutisch kompas: atomoxetine. 2015;
 37. Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K. Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:130-9.
 38. Pelham WE, Jr., Greenslade KE, Vodde-Hamilton M, et al. Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention deficit-hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine, and pemoline. *Pediatrics* 1990;86:226-37.
 39. Nolan EE, Gadow KD, Sprafkin J. Stimulant medication withdrawal during long-term therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Pediatrics* 1999;103:730-7.
 40. Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997;100:662-6.
 41. Arnold LE, Huestis RD, Wemmer D, et al. Differential effect of amphetamine optical isomers on Bender Gestalt performance of the minimally brain dysfunctioned. *J Learn Disabil* 1978;11:127-32.
 42. Gross MD. A comparison of dextro-amphetamine and racemic-amphetamine in the treatment of the hyperkinetic syndrome or minimal brain dysfunction. *Dis Nerv Syst* 1976;37:14-6.
 43. Weingartner H, Langer D, Grice J, et al. Acquisition and retrieval of information in amphetamine-treated hyperactive children. *Psychiatry Res* 1982;6:21-9.
 44. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, et al. Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:1-10.
 45. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal

- Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
46. Elia J, Borcharding BG, Rapoport JL, et al. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res* 1991;36:141-55.
 47. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:857-64.
 48. Thomson A, Maltezos S, Paliokosta E, et al. Amphetamine for attention deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007009.
 49. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, et al. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2014;34:218-32.
 50. van Wyk GW, Hazell PL, Kohn MR, et al. How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a pooled meta-analysis. *J Atten Disord* 2012;16:314-24.
 51. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* 2013;13:237.
 52. Ghanizadeh A. Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: a systematic review. *J Atten Disord* 2013;17:635-40.
 53. Tanaka Y, Rohde LA, Jin L, et al. A meta-analysis of the consistency of atomoxetine treatment effects in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder from 15 clinical trials across four geographic regions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:262-70.
 54. EMA. Assessment report for Dexamed 5mg tablets and associated names Geraadpleegd in maart 2016 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Dexamed_29/WC500172118.pdf

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Arnold 1978 ²⁸	Crossover trial Eerste 2 weken placebo of megavitaminen. Alleen kinderen die onvoldoende baat hadden bij placebo of megavitaminen (29/31) gingen door met de andere behandelperiodes (ieder 3 weken).	22 jongens, 7 meisjes	'minimal brain dysfunction', hyperkineses, 5-12 jaar, schoolgaand, geen psychofarmaca in de maand ervoor, verwezen naar trial door psychiater	Placebo of megavitaminen, daarna in gerandomiseerde volgorde dexamfetamine sulfaat 5 mg, methylfenidaat hydrochloride 10 mg en cafeïne 80 mg. Doseringen werden opgetitreerd tot in 3 capsules/dag met zo nodig individuele aanpassing. Behandelperiodes duurden 3 weken in gerandomiseerde volgorde.	Parents' symptom checklist, Conners Teachers' Behavior Problem Checklist, Davids' Hyperkinetic Rating Scale ingevuld door ouders en leerkracht, beoordeling van doelsymptomen door psychiater. Bloeddruk, hartslag, door ouders gerapporteerde bijwerkingen	

Arnold 1976 ¹⁷	Crossover trial, 4 weken per behandelperiode	26 jongens, 5 meisjes	'minimal brain dysfunction' met tekenen en symptomen zoals hyperactiviteit enz. 4 ½ tot 12 jaar, schoolgaand, geen psychofarmaca in de maand ervoor. De kinderen waren onder behandeling bij een psychiater.	5 mg dexamfetamine sulfaat, 7 mg levoamfetamine, placebo, opgetitreerd vanaf 1 tot optimal effect dan wel ondraaglijke bijwerkingen	Conner's Teachers' Rating Scale, som van vijf subschalen en 4-punts score symptoomernst; Problem behavior checklist door ouders ingevuld, som van 6 subschalen en 4-puntscore symptomen	
James 2001 ²⁰	Crossover trial, 2 weken per behandelperiode, trial in 'research school' overdag, totaal crossover periode 8 weken	21 jongens, 14 meisjes	DSM-4 combined-type ADHD, 6,9-12,2 jaar. Niet bekend hoeveel kinderen eerder psychologische behandeling hadden gehad. 15/35 werden voor het eerste met stimulantia behandeld.	Dexamfetamine, dexamfetamine langzaam release (Spansules), gemengde amfetamine zouden (Adderall) placebo; geneesmiddelen in een lage en hoge dosis getest, opdan wel neergetitreerd	Conner's Teachers' Rating Scale, hyperactiviteit subschaal; aantal rekensommen geprobeerd en correct beantwoord op vast tijdstip in de ochtend; Childrens' hyperactivity rating scale, 's middags gerapporteerd door speltherapeut; Conner's Parent Rating Scale, hyperactiviteit subschaal	
Efron 1997 ²⁹	Crossover trial, 2 weken per behandelperiode	114 jongens, 11 meisjes	DSM-4 criteria, 5-15 jaar. Deel van de kinderen verwezen door psycholoog. Geen eerder gebruik stimulantia?	Dexamfetamine 0,15 mg/kg/dosis, methylfenidaat 0,3 mg/kg/dosis. Beide 2x daags.	Conner's Parent Rating Scale-Revised; Conner's Teacher Rating Scale-Revised	

Amery 1984 ¹⁹	Crossover trial, ca. 2 weken per behandelperiode	10 jongens	DSM-3 criteria, leeftijd 9,6 ± 1,6 jaar. Niet duidelijk of de kinderen eerder psychologische behandeling of stimulantia hebben gehad.	Dexamfetamine ca. 0,75 mg/kg/dag verdeeld als 0,5 mg/kg om 9:00 en 0,25 mg/kg om 12:00. versus placebo	Abbreviated Conners' Teacher Rating Scale (10 items); Impulsivity Scale (zelf gerapporteerd); Laboratory Play Measure of Child Aggression	
Eerste auteur, jaar van publicatie	Systematische reviews	Patiëntenpopulatie	inclusiekenmerken	Interventie en vergelijkende behandelingen	Relevante uitkomstmaten	Commentaar
Keen 2011 ²¹	Systematische review	Kinderen en adolescenten met ADHD	RCT's bij minstens 20 patiënten waarvan >80% zijn gevolgd zonder minimum follow-up tijd; minstens enkel geblindeerd (tenzij onmogelijk) ----- RCTs (zie boven), regulatoire databases, cohort studies over atomoxetine en groei	Dexamfetamine, methylfenidaat, atomoxetine e.a. ten opzichte van elkaar of placebo	<u>Symptoom ernst</u> : gedrag (b.v. Conners' Teachers's Rating Scales); ADHD-RS IV SNAP, CLAM, SKAMP); zelf-gerapporteerde symptomen <u>Schooleprestatie</u> (b.v. School Situations Questionnaire) ----- <u>Ongunstige effecten</u>	GRADE toegepast. Geen meta-analyse, wel SMD van 3 studies voor 1 uitkomstmaat.
Pringsheim 2011 ²²	Systematische review	Kinderen met ADHD en comorbide tic stoornissen	Gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde trials (parallel- en crossover)	Dexamfetamine. methylfenidaat, atomoxetine e.a. mits vergeleken met placebo	ADHD symptomen en tic ernst	Meta-analyse niet mogelijk

Hazell 2011 ³⁰	Systematische review	Kinderen en adolescenten met ADHD	Gerandomiseerde, gecontroleerde studies tot augustus 2008	Atomoxetine en methylfenidaat (alle preparaten), minimaal 6 weken	≥40% reductie in ADHDRS totaalscore op 6 weken	Schatting en toetsing van non-inferioriteit, gespecificeerd op een verschil van 15%
Bushe 2014 ²⁴	Systematische review	Kinderen en adolescenten met ADHD	gerandomiseerde en observationele studies, gepubliceerd tussen januari 2009 en juni 2011	Atomoxetine eventueel vergeleken met placebo of methylfenidaat	Effectgrootte berekend op ADHD-RS of children's Health and Illness Profile Child Edition	
Hanwella 2011 ³¹	Systematische review	Kinderen en adolescenten met ADHD volgens DSM-4	Gerandomiseerde studies, gepubliceerd 1995-2010	Atomoxetine t.o.v. methylfenidaat	Effectgrootte berekend op ADHDRS-IV en andere uitkomstmaten	
Schwartz 2014 ²⁷	Systematische review	Kinderen en adolescenten met ADHD	Dubbelblinde RCT's	Atomoxetine t.o.v. placebo	Gestandaardiseerd effectverschil van ADHDRS-IV en separaat berekend andere uitkomstmaten	

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Ramtvedt 2014 ³⁷	Effectiviteit alleen kwalitatief gerapporteerd (focus van studie was minimalisatie van bijwerkingen)
Pelham 1990 ³⁸	sustained-release dexamfetamine (Dexedrine Spansule); behandelperiodes duurden 1 dag (multipole cross-over trial)
Nolan 1999 ³⁹	Studie betreft effect van stoppen met medicatie op tics, niet effect van medicatie op ADHD
Efron 1997 ⁴⁰	Studie meet alleen ongunstige effecten
Castellanos 1997 ²³	Primaire uitkomstmaat tic ernst (kinderen met ADHD en Tourette syndroom). Conners Teacher Rating Scale-39 item gebruikt maar geen directe of indirecte vergelijkingen gemaakt voor dexamfetamine vs methylfenidaat; alleen F test met drieweg vergelijking.
Arnold 1978bis ⁴¹	Uitkomstmaat is alleen Bender Gestalt prestatie (visuele motorische functie)
Gross 1976 ⁴²	Behandelperiodes zijn 1 week
Weingartner 1982 ⁴³	Ongedefinieerde vorm van dexamfetamine zout, behandelperiodes zijn 1 dag, cognitieve uitkomstmaat, slecht gedefinieerde gedragsmatige uitkomstmaat.
Barbarese 2006 ⁴⁴	Retrospectieve studie van kinderen met ADHD in een geografisch geboortecohort, uitkomstmaten 1) of en welke stimulantia voorgeschreven (onderscheid tussen dexamfetamine of methylfenidaat) en 2) klinische aantekeningen in status over behandel-effect. Groot risico op confounding by indication.
MTA Cooperative Group 1999 ⁴⁵ (Jensen et al)	4 armige RCT. Vergelijking van medicatie, gedragstherapie, beide, of 'community care'. Medicatie werd stapsgewijs geprobeerd: geblindeerd methylfenidaat (getitreerd) of placebo, indien onvoldoende effect dexamfetamine, dan pemoline, imipramine en andere; geen uitkomstmaten gerapporteerd voor individuele geneesmiddelen.
Elia 1991 ⁴⁶	Crossover trial met dexamfetamine en methylfenidaat. De studie gebruikte relevante uitkomstmaten, maar de rapportage is beperkt tot die uitkomsten waar minstens één geneesmiddel een statistisch significant verschil vertoonde met placebo. Vanwege deze onevenwichtigheid en ook het feit dat de geselecteerde uitkomstmaten alleen grafisch (niet numeriek) zijn weergegeven, is deze studie beschouwd als niet informatief voor dit rapport.
Gillberg 1997 ⁴⁷	Trial met amfetaminesulfaat. Uit navraag bij de eerste auteur bleek dat het betreft DL-amfetamine, dus niet dexamfetamine.

Thomson 2009 ⁴⁸	Systematische review die 1 relevante RCT vond, die echter slechts 1 week duurde
Faraone 2010 ¹⁴	Systematische review zonder specifieke effectmaat voor dexamfetamine (alleen gepoold met lisdexamfetamine, gemengde amfetamine zouten en slow-release gemengde amfetamine zouten)
Sibley 2014 ⁴⁹	Heeft karakter van een narrative review.
Van Wyk 2012 ⁵⁰	Systematische review. Overlap met latere review.
Wehmeier 2012 ⁵⁰	Systematische review met focus op subgroepverschillen (effect atomoxetine bij jongens en meisjes, op kwaliteit van leven).
Coghill 2015 ⁵¹	Systematische review over rechtstreekse vergelijkingen tussen verschillende preparaten langwerkend methylfenidaat.
Reichow 2013 ⁵¹	Systematische review over kinderen met diagnose PDD.
Ghanizadeh 2013 ⁵²	Systematische review over atomoxetine bij kinderen en adolescenten met ADHD en comorbide autisme: onvoldoende RCTs om conclusie te kunnen trekken.
Tanaka 2013 ⁵³	Systematische review over effect atomoxetine in verschillende geografische regio's

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
CBG ⁷	2015	Samenvatting van de productkenmerken dexamfetamine sulfaat
MHRA ⁸	2014	Public Assessment Report Decentralized Procedure: dexamfetamine sulfaat
Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2005) en Trimbos-Instituut ²	2005	Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen. Versie 1.0
NHG ⁴	2014	Standaard: ADHD bij kinderen
CBG ³²	2015	SPC methylfenidaat (Medikinet® 5,10,20 mg)
CBG ¹⁵	2015	SPC atomoxetine (Strattera® 10 t/m 100 mg harde capsules)
EMA ⁵⁴	2014	Assessment report for Dexamed 5mg tablets and associated names