

Lisdexamfetamine, een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met ADHD

- Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is volgens de SKP geïndiceerd als onderdeel van een behandelingsprogramma voor ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar met onvoldoende respons op methylfenidaat. De behandeling moet volgens de SKP plaatsvinden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.
- Placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten is beperkt. Bij kinderen en adolescenten zonder voorafgaand falen van methylfenidaat wordt een groter effect gevonden op de ADHD-symptomen met lisdexamfetamine dan met placebo. Of dit zich ook vertaalt in een betere levenskwaliteit is niet duidelijk.
- Slechts één gerandomiseerde studie onderzocht lisdexamfetamine in de doelgroep waarvoor het vergund is (bij falen van methylfenidaat). Deze vergeleek lisdexamfetamine met atomoxetine en stelde vast dat de ADHD-symptomen sneller verbeterden met lisdexamfetamine.
- Alle gerandomiseerde studies met lisdexamfetamine zijn van zeer korte duur (maximaal 5 weken behandeling met een stabiele dosis), wat in contrast staat met de vaak jarenlange inname van ADHD-medicatie.
- Zeer vaak optredende ongewenste effecten van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten zijn verminderde eetlust, gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn en bovenbuikpijn. In vergelijking met placebo wordt de behandeling vaker stopgezet vanwege ongewenste effecten.
- Hoewel lisdexamfetamine in het buitenland al langer op de markt is, blijven er vraagtekens over de veiligheid, met name over cardiovasculaire en psychiatrische ongewenste effecten zoals suïcidale ideaties/gedrag en psychose. Meer onderzoek is nodig.
- Behandeling met lisdexamfetamine gaat bij een klein deel van de kinderen en adolescenten gepaard met klinisch relevant gewichtsverlies; dit kan een reden zijn om de behandeling te onderbreken. Ook groeivertraging kan optreden, maar of langdurig gebruik van lisdexamfetamine een nadelig effect heeft op de uiteindelijke lichaamslengte is niet geweten.
- Lisdexamfetamine is qua reglementering gelijkgesteld aan de verdovende middelen en een risico van oneigenlijk gebruik en misbruik kan niet uitgesloten worden.

Inleiding

Lisdexamfetamine behoort tot de klasse van amfetaminederivaten en wordt gebruikt bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Lisdexamfetamine is een farmacologisch inactieve **prodrug van dexamfetamine**, een sympathicomimeticum met centraal stimulerende werking. Na orale inname wordt lisdexamfetamine gehydrolyseerd tot dexamfetamine, dat verantwoordelijk is voor de werking van het middel.¹ De piekconcentratie van dexamfetamine wordt bereikt 3,5u na inname.²

Tot voor kort was dexamfetamine in magistrale bereiding het enige beschikbare amfetamin derivaat in België. Sedert september 2021 is ook lisdexamfetamine op de markt gekomen onder de specialiteitsnaam Elvanse® (niet terugbetaald, situatie op 20/04/2022). In andere landen is lisdexamfetamine al langer op de markt, in de Verenigde Staten reeds sinds 2007.

Lisdexamfetamine is volgens de SKP geïndiceerd voor kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten met *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), bij wie de **respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat als klinisch onvoldoende** wordt beschouwd. Het dient voorgeschreven te worden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.¹ Lisdexamfetamine is een geneesmiddel dat **qua reglementering gelijkgesteld is aan de verdovende middelen** (zie Repertorium 2.9.1).

Werkzaamheid

Van de gerandomiseerde, dubbelblinde studies die lisdexamfetamine onderzochten bij kinderen en adolescenten met ADHD, is er slechts 1 uitgevoerd in de doelgroep waarvoor lisdexamfetamine geïndiceerd is, met name kinderen en adolescenten die onvoldoende reageren op methylfenidaat.

Uit de studies die lisdexamfetamine onderzochten bij **kinderen en adolescenten met ADHD in het algemeen** (dus niet in de specifieke groep bij wie methylfenidaat gefaald had)^{3, 4} kan het volgende afgeleid worden:

- De deelnemers moesten matig ernstige tot ernstige ADHD hebben (score van minstens 28 punten op een ADHD-beoordelingsschaal met een range van 0 tot 54) om in aanmerking te komen voor de studie. Er mocht geen sprake zijn van cardiovasculaire aandoeningen, psychiatrische comorbiditeit, tics/Tourette, of suïciderisico.
- De studieduur bedroeg maximaal 8 weken, inbegrepen de periode van dosistitratie, en de behandeling met een stabiele dosis duurde maximaal 5 weken.⁵
- Lisdexamfetamine gaf beduidend meer symptoomverbetering volgens het oordeel van de onderzoeker (primaire eindpunt in de meeste studies) en meer kans op respons (secundair eindpunt) in vergelijking met placebo.
- Het effect op de levenskwaliteit werd zelden gerapporteerd. In de enige studie die dit eindpunt onderzocht, gingen zowel de deelnemers die lisdexamfetamine kregen als de deelnemers uit de placebogroep lichtjes vooruit.
- De bevindingen van de vergelijkende studies met methylfenidaat waren niet eenduidig. Een studie vond meer effect met lisdexamfetamine dan met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten (gemiddeld 5,6 punten extra winst op een schaal van 0 tot 54 punten), maar de hoge studieuitval (>40%) bemoeilijkt interpretatie van de resultaten.⁶ In de studies bij adolescenten was de winst beperkter en niet altijd statistisch significant (gemiddeld 2,1 à 3,4 punten extra winst ten opzichte van methylfenidaat).⁷ Het samenvoegen van de studies bij kinderen en adolescenten in een meta-analyse leverde wel een beter effect op van lisdexamfetamine in vergelijking met methylfenidaat.³
- Zie de overzichtstabel in de +meer info voor meer details.



- Uit de systematische review van Cortese et al.³ blijkt een groot effect van lisdexamfetamine op de symptomen volgens de onderzoeker in vergelijking met placebo (ADHD-RS-IV: SMD - 1,10; 95% BI -1,42 tot -0,78) en meer kans op verbetering volgens de arts in vergelijking met methylfenidaat (OR 1,65; 95% BI 1,14 tot 2,39).
- Twee RCT's (Giblin 2011 en Wigal 2009) die niet geïncubeerd werden in de systematische review van Cortese maar wel in een *Cochrane review*⁴, includeerden uitsluitend kinderen die een succesvolle dosisoptimalisatie met lisdexamfetamine ondergaan hadden voorafgaand aan de randomisatie. Ze worden hier niet besproken omdat de werkzaamheid ten opzichte van placebo bij dergelijk onderzoeksopzet overschat is.
- Voor de resultaten van de afzonderlijke studies zie onderstaande tabel.

Tabel: studies³ over lisdexamfetamine bij kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten

Studie	Populatie	Interventies, studieopzet, duur	Resultaten
Biederman 2007 ⁸	n = 290 6 - 12j 64% geen eerdere inname van of onvoldoende respons op ADHD-medicatie	LDX 30-50-70 mg PLAC dubbelblinde RCT, 4w follow-up 79%	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX max. - 26; PLAC - 6; p< 0,001 (grafische weergave) CGI-I: LDX ca. - 1,5 vs. PLAC 0; p< 0,001 (grafische weergave)
Findling 2011 ⁹	n = 314 13-17j	LDX 30-50-70 mg PLAC dubbelblinde	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX 30mg - 18,3; LDX 50mg - 21,1; LDX 70mg - 20,7; PLAC - 12,8

	Exclusie o.a. falen van amfetamines, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	RCT, 4w follow-up 84% (LDX 83% vs PLAC 87%)	LDX vs PLAC: resp. - 5,5 (- 9,7 tot - 1,3) ; - 8,3 (- 12,5 tot - 4,1) ; - 7,9 (- 12,1 tot - 3,8) sterk tot zeer sterk verbeterd (CGI-I 1 of 2): LDX 69%; PLAC 40% (p< 0,001) YQOL-R : Basisscore: LDX 79,5; PLAC 79,2 Eindmeting: LDX 81,2; PLAC 81,3 LDX vs PLAC niet SS
Coghill 2013 ^{6, 10}	n = 336 6 -17j Exclusie o.a. falen van MPH, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-54 mg PLAC dubbelblinde RCT, 7w follow-up 58% (LDX 71%, MPH 66%, PLAC 38%)	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX - 24,3; MPH - 18,7; PLAC - 5,7 LDX vs PLAC: - 18,6 (- 21,5 tot - 15,7) MPH vs PLAC: - 13,0 (- 15,9 tot - 10,2) LDX vs MPH: - 5,6 (- 8,4 tot - 2,7) verbeterd op CGI: LDX 78%; MPH 61%; PLAC 14% LDX vs PLAC: 63,6% (53,0 tot 74,1) MPH vs PLAC: 46,2% (34,6 tot 57,7) LDX vs MPH: 17,4% (5,0 tot 29,8) Respons (≥ 30% vermindering ADHD-RS-IV en sterk tot zeer sterk verbeterd volgens CGI_I): LDX vs PLAC: 63,5% (53,0 tot 74,1) MPH vs PLAC: 45,2% (33,9 tot 56,5) LDX vs MPH: 18,3% (5,4 tot 31,3)
Newcorn 2017 ^{7, 11}	n = 464 13-17j Exclusie o.a. falen van MPH of amfetamines, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-72 mg PLAC dubbelblinde RCT, 8w follow-up 82%	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LXD - 25,6; MPH - 23,5; PLAC - 13,4 LDX vs PLAC: - 12,2 (- 15,1 tot - 9,4); ES - 1,16 MPH vs PLAC: - 10,1 (- 13,0 tot - 7,3); ES - 0,97 LDX vs MPH: - 2,1 (- 4,3 tot + 0,2); ES - 0,20 sterk tot zeer sterk verbeterd volgens CGI-I: LDX 83%; MPH 81%; PLAC 35% LDX vs MPH: p = 0,616 LDX vs PLAC: p< 0,0001 MPH vs PLAC: p< 0,0001
Newcorn 2017 ^{7, 12}	n = 549 13-17j Exclusie o.a. falen van MPH of amfetamines, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-72 mg PLAC dubbelblinde RCT, 6w follow-up 83%	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX - 25,4; MPH - 22,1; PLAC - 17 LDX vs PLAC: - 8,5 (- 11 tot - 6); ES - 0,82 MPH vs PLAC: - 5,1 (- 7,6 tot - 2,6); ES - 0,50 LDX vs MPH: - 3,4 (- 5,4 tot - 1,3); ES - 0,33 sterk tot zeer sterk verbeterd volgens CGI-I: LDX 81%; MPH 71%; PLAC 50% LDX vs PLAC: p< 0,0001 MPH vs PLAC: p< 0,0002 LDX vs MPH: p = 0,0188

n = aantal deelnemers; LDX = lisdexamfetamine; MPH = methylfenidaat; PLAC = placebo; ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale - investigator (range 0-54, hogere score betekent meer symptomen); YQOL-R = Youth Quality of Life-Research Version (range 0-100, hogere score betekent betere levenskwaliteit volgens het oordeel van de adolescent); SS = statistisch significant; ES = effect size

Vergelijkende klinische studies tussen lisdexamfetamine en dexamfetamine werden niet gevonden.

Over de werkzaamheid van lisdexamfetamine **op langere termijn** zijn enkele niet-gerandomiseerde opvolgingsstudies vermeld in onze bronnen, met een opvolgingsduur van 1 tot 2 jaar. Bij ca. 2 op 3 deelnemers die aanvankelijk gunstig reageerden op lisdexamfetamine, bleef de respons behouden tijdens de onderhoudsbehandeling. Er was aanzienlijke uitval in deze studies.



- In een open-label follow-up met een opvolgingsduur van 1 jaar bij 272 kinderen (6-12j)^{2, 13, 14} voltooide 54% van de deelnemers de studie. Bij 63% van de kinderen die gunstig reageerden op lisdexamfetamine in de opstartfase werd blijvende respons vastgesteld. 46% van de kinderen die aanvankelijk remissie bereikten, bleef in remissie tot het einde van de studie.
- In een open-label follow-up met een opvolgingsduur van 2 jaar bij 314 kinderen en adolescenten (6-17j)¹⁵, voltooide 61% van de deelnemers de studie. In de laatste opvolgmeting tijdens behandeling (*last on treatment analysis*) vertoonde 69% van de deelnemers respons (sterk tot zeer sterk verbeterd en $\geq 50\%$ vermindering in de ADHD-RS-IV score). Er waren geen gegevens over het percentage deelnemers met blijvende respons.
- De belangrijkste redenen van het stopzetten van de follow-up waren het afhaken van de deelnemers en het optreden van ongewenste effecten. Ongewenste effecten die het vaakst aanleiding gaven tot het beëindigen van de behandeling waren agressie, irritatie, verminderde eetlust, depressieve stemming, tics, insomnia, apathie, tachycardie en gewichtsverlies.^{2, 13-15} Ernstige ongewenste effecten die leidden tot stoppen waren een geval van aritmie, een geval van syncope en een suïcidepoging.¹⁵

Een studie stelt beduidend meer therapiefalen vast zes weken na het abrupt **onderbreken van de onderhoudsbehandeling** met lisdexamfetamine.



Een dubbelblinde studie¹⁶ randomiseerde kinderen en adolescenten (n = 153) na 26 weken onderhoudsbehandeling met lisdexamfetamine over voortzetten van de medicatie of overschakeling op placebo. Bij 67,5% van de deelnemers die overschakelden op placebo, versus bij 16% van de deelnemers die verder lisdexamfetamine namen, trad 6 weken na medicatiestop therapiefalen op (toename van minstens 50% in de symptoomscore + verslechtering volgens de *Clinical Global Impression* schaal). De subscores op een vragenlijst die de levenskwaliteit onderzocht, gingen achteruit in de placebogroep maar niet in de groep die verder lisdexamfetamine nam.¹⁷

Evidentie over de werkzaamheid van lisdexamfetamine **bij falen van methylfenidaat** is schaars:

- Een dubbelblinde RCT vergeleek lisdexamfetamine met atomoxetine bij 267 kinderen en adolescenten met onvoldoende respons op methylfenidaat (zie +meer info). De behandelingsduur bedroeg 9 weken, inclusief 4 weken dosistitratie. Eén op vier kinderen verliet de studie voortijdig in beide behandelingsgroepen. De tijd tot respons (primaire eindpunt) was significant korter met lisdexamfetamine dan met atomoxetine: mediaan 12 versus 21 dagen. De secundaire eindpunten waren aan het einde van de behandeling eveneens in het voordeel van lisdexamfetamine: meer verbetering in ADHD-symptomen volgens de arts-onderzoeker (middelmatig effect), meer responders (73% vs 50%), meer kinderen in remissie (61% vs 46%), en meer winst in functioneren/gedrag volgens de ouders (klein effect).^{18 19, 20} Er was geen informatie over het effect op de levenskwaliteit.
- Een post-hoc analyse^{8b} van een andere placebogecontroleerde RCT ging het effect na van lisdexamfetamine in de subgroep van 26 kinderen met falen van methylfenidaat. Na vier weken werd in deze subgroep meer verbetering vastgesteld op de ADHD-symptomen met lisdexamfetamine dan met placebo (zie +meer info). De studie was echter van zeer lage kwaliteit.²¹



Tabel: studies over de werkzaamheid van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten met onvoldoende respons op methylfenidaat²¹

Studie	Populatie	Vergelijking, studiedesign en duur	Resultaten
Dittmann 2013 ¹⁸ , Dittmann 2014 ¹⁹ , Nagy 2015 ²⁰	n = 267 6-17j onvoldoende respons op MPH	LDX 30-70 mg vs ATX (max. 100 mg) dubbelblinde RCT, 9w (4w dosistitratie) follow-up 75%	Tijd tot respons (primair eindpunt, $\geq 50\%$ verbetering ADHD-RS-IV of CGI-I 1 of 2): Mediaan LDX 12d vs ATX 21d ($p = 0,001$) ADHD-RS-IV: LDX - 26,3; ATX - 19,4 LDX vs ATX - 6,59 (- 9,3 tot - 3,6); ES 0,56 WFIRS-P: LDX - 0,37; ATX - 0,30 LDX vs ATX ES 0,27 ; $p = 0,046$ Respons ($\geq 50\%$ verbetering ADHD-RS-IV): LDX 73% vs ATX 50% ($p < 0,01$) Remissie: 60,7% vs 46,3% (geen p-waarde)
Jain 2011 ^{8b}	n = 26 6-12j onvoldoende respons op MPH	LDX 30-70 mg vs PLAC; 4w Post-hoc analyse van RCT Biederman ⁸	Respons ($\geq 30\%$ verbetering ADHD-RS-IV en CGI-I 1 of 2): LDX 79% vs PLAC 43% Remissie: LDX 63% vs PLAC 14%

n = aantal deelnemers; LDX = lisdexamfetamine; ATX = atomoxetine; MPH = methylfenidaat; PLAC = placebo ; ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale - investigator (range 0-54, hogere score betekent meer symptomen); CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (range 0-3, hogere score betekent slechter functioneren); ES = effect size

Veiligheid

Ongewenste effecten¹

- **Verminderde eetlust, gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn en bovenbuikpijn** treden zeer vaak op met lisdexamfetamine (bij $>10\%$ van de kinderen en adolescenten). Duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, droge mond, prikkelbaarheid, vermoeidheid, en koorts zijn frequent (1 tot 10%). Bij kinderen treden vaak op: tics, emotionele labiliteit, agressie, constipatie, rash; bij adolescenten: angst, depressie, rusteloosheid, tremor, hartkloppingen, dyspneu, gevoel van zenuwachtigheid. Volgens een netwerkmeta-analyse werd lisdexamfetamine vaker stopgezet dan placebo wegens ongewenste effecten.³
- Zowel in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek als in open-label follow-up onderzoek werd een **verhoging van de bloeddruk en het hartritme** vastgesteld.^{3, 14, 15, 18} Bij een klein deel van de kinderen en adolescenten leek de verhoging klinisch relevant.
- **Groeivertraging** is geobserveerd tijdens de behandeling met lisdexamfetamine, maar over het effect op de definitieve lichaamslengte werd geen onderzoek gevonden.
- Volgende **cardiovasculaire ongewenste effecten** zijn gemeld bij kinderen en/of adolescenten die lisdexamfetamine namen: plotse cardiale dood, cardiomyopathie, syncope, aritmie, fenomeen van Raynaud, CVA. De gegevens laten niet toe het causaal verband te beoordelen. Ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten na gebruik van stimulantia zijn vooral, maar niet uitsluitend, geobserveerd bij kinderen en adolescenten met cardiale abnormaliteiten.^{22, 23}



In een Amerikaanse farmacovigilantiestudie²³ die gebruik maakte van de *US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System pharmacovigilance database (FAERS)*, meldingen tussen 1 juli 2015 en 30 april 2019) werd een CVA gemeld (met opname in het ziekenhuis gedurende 35 dagen) bij een gezonde jongen van 10 jaar die gedurende twee weken 20 mg lisdexamfetamine per dag gebruikt had. Een bijkomende zoektocht van de auteurs in de FDA-database vond in totaal 7 meldingen van CVA bij kinderen en adolescenten, maar de gegevens lieten niet toe een causaal verband na te gaan.

- **Agressief gedrag, vijandig gedrag en suïcidale ideaties/gedrag** zijn gemeld met lisdexamfetamine.²⁴ Volgens niet-gerandomiseerd onderzoek gaat gebruik van lisdexamfetamine (en andere stimulantia) bij adolescenten gepaard met een verhoogde incidentie van **psychose**.^{23, 25, 26} Een oorzaak-gevolg relatie is uit dit type onderzoek niet af te leiden.



- In een grootschalige cohortstudie (n = 337 919)^{25, 26} bij adolescenten en jong-volwassenen met ADHD (leeftijd 13-25 j) die methylfenidaat of een amfetamine (o.a. lisdexamfetamine) voorgeschreven kregen, bedroeg de incidentie van psychose 1 op 660. De duur tot het optreden van psychose bedroeg mediaan vier maanden. Het risico was in deze studie hoger met lisdexamfetamine dan met langwerkend methylfenidaat (HR 1,54; 95% BI 1,10 tot 2,16).
- Een post-marketing veiligheidsstudie over de incidentie van suïcidaliteit, psychose en misbruik bij gebruik van stimulantia (o.a. lisdexamfetamine) zou reeds in oktober 2019 voltooid zijn, maar er zijn geen resultaten beschikbaar in ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04132557, geraadpleegd op 09/02/2022).

- Er zijn aanwijzingen dat stimulantia de **convulsiedrempel verlagen**, ook bij kinderen en adolescenten zonder voorgeschiedenis en EEG-afwijkingen. In de klinische studies met lisdexamfetamine werden personen met epilepsie uit voorzorg geëxcludeerd.²²
- Lisdexamfetamine kan duizeligheid, sufheid en visusstoornissen veroorzaken, waaronder accommodatiestoornissen en wazig zien. Deze bijwerkingen kunnen een matige invloed hebben op de **rijvaardigheid** en op het vermogen om machines te bedienen.¹ De mogelijkheid om dexamfetamine of lisdexamfetamine te gebruiken in de behandeling van ADHD wordt, in tegenstelling tot methylfenidaat, gelimiteerd bij adolescenten (en volwassenen) die een voertuig (leren) besturen door artikel 37bis van de wegverkeerswet.²⁷



Volgens artikel 37bis van de verkeerswet is het besturen van een voertuig (of rijdier) op de openbare weg, of het begeleiden van een bestuurder met het oog op scholing, strafbaar wanneer de aanwezigheid van amfetamines aangetoond wordt met behulp van een speekseltest of bloedanalyse.

Zwangerschap en borstvoeding²⁸⁻³⁰

- Onze bronnen bespreken dexamfetamine (ze geven geen informatie over lisdexamfetamine).
- Zwangerschap: er zijn geen signalen van aangeboren afwijkingen of andere nefaste effecten door dexamfetamine, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Bij recreatief gebruik van amfetamine zijn er signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en effect op de groei en geboortegewicht.
- Borstvoeding: er zijn geen signalen van nadelige effecten door dexamfetamine bij het borstgevoede kind, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden bij het kind van rusteloosheid, slapeloosheid, verminderde eetlust en een verminderde groei.

Contra-indicaties, bijzondere voorzorgen, interacties¹

- **Contra-indicaties** voor lisdexamfetamine zijn overgevoeligheid voor sympathicomimetica, gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of binnen twee weken na behandeling met MAO-remmers, hyperthyreoïdie of thyreotoxicose, geagiteerde gemoedstoestanden, symptomatische cardiovasculaire ziekte,

gevorderde arteriosclerose, matig tot ernstige hypertensie, glaucoom.

- De **groei**, de **cardiovasculaire toestand** (bloeddruk en hartslag) en de **psychische toestand** moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden.
- Centrale stimulantia zoals lisdexamfetamine zijn af te raden bij kinderen en adolescenten met bekende structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen.
- Lisdexamfetamine is een product dat qua regelgeving gelijkgesteld is met de verdoovende middelen (zie Inl 2.9.1). Zoals bij alle amfetamines bestaat er een kans op **misbruik of oneigenlijk gebruik**. Lisdexamfetamine werd ontwikkeld in de hoop het risico van misbruik (reeds gekend voor (dex)amfetamine) te verminderen, maar dergelijk risico is niet uit te sluiten (zie + meer info).^{2, 22, 27, 31} Er is *Risk Minimization Activities* (RMA) materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars. De SKP stelt dat stimulantia met voorzichtigheid moeten voorgeschreven worden aan personen met een voorgeschiedenis van druggebruik of verslaving. Tekenen van chronische intoxicatie zijn: dermatose, insomnia, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, persoonlijkheidsstoornissen, psychose.



– Een retrospectieve studie³² onderzocht ruim 23 000 meldingen (tussen 2007 en 2012) bij het *National Poison Data System* van de V.S. Er waren 294 meldingen van misbruik (*abuse*) en 322 meldingen van oneigenlijk gebruik (*misuse*) met lisdexamfetamine. De meeste gevallen van misbruik en oneigenlijk gebruik waren bij adolescenten. Het risico van misbruik of verkeerd gebruik was hoger voor langwerkend dexamfetamine/amfetamine dan voor lisdexamfetamine (OR 1,9 (95% BI 1,7 tot 2,2)). Het aantal meldingen met lisdexamfetamine nam echter toe over de jaren, om uiteindelijk in absolute aantallen boven het aantal meldingen met langwerkend dexamfetamine/amfetamine uit te komen.

- In geval van ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg per dag.
- Plotse stopzetting van langdurig gebruikte hoge doses kan leiden tot extreme vermoeidheid, hyperfagie en depressie.^{28, 33}
- Interacties vermeld in de SKP zijn:
 - Risico van hypertensieve crisis bij associatie met MAO-inhibitoren.
 - Verminderde werkzaamheid van antihypertensiva.
 - Risico van serotoninesyndroom in geval van associatie met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (in verband met serotoninesyndroom, zie Inl 6.2.4).
 - Versterking van het analgetische effect van opioïden.
 - Lisdexamfetamine is een zwakke inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic in Inl 6.3).
 - Geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen hebben een effect op de excretie van amfetaminen: urineverzurende middelen (bv. ascorbinezuur) verhogen hun excretie; urine-alkaliserende middelen (bv. acetazolamide, natriumwaterstofcarbonaat) daarentegen verlagen hun excretie wat hun effect kan versterken of verlengen.

Commentaar van het BCFI

- In haar rapport over de Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD raadt de **Hoge Gezondheidsraad** dexamfetamine aan bij kinderen en adolescenten wanneer methylfenidaat niet effectief is, bij voorkeur in een preparaat met vertraagde vrijstelling. Op het moment van publicatie van dit rapport bestond er in België geen preparaat met vertraagde vrijstelling: dexamfetamine was uitsluitend beschikbaar als magistrale bereiding (met normale afgifte) en lisdexamfetamine was nog niet gecommercialiseerd. Voor het advies omtrent dexamfetamine baseerde de Hoge Gezondheidsraad zich op de richtlijn van NICE³⁴ en de Nederlandse Zorgstandaard ADHD³¹ (waarin de evidentie over medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren overgenomen was van NICE).
- Een argument van NICE om te kiezen voor **stimulantia** bij kinderen en adolescenten met ADHD, is hun **snellere werking** in vergelijking met andere ADHD-medicatie (vb. atomoxetine en guanfacine). De keuze om methylfenidaat aan te bevelen als eerste stap en pas over te schakelen op lisdexamfetamine bij falen van methylfenidaat, is gestoeld op een combinatie van evidentie, ervaringen van de experts en de vergunde indicaties.³⁴ De NICE-richtlijn en de bijhorende *evidence reports* vertonen wel een aantal tekortkomingen.



De richtlijn van NICE is volgens de werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad van voldoende kwaliteit²⁷. Desondanks zijn er enkele kanttekeningen bij te maken, zoals³⁵:

- het formuleren van sterke aanbevelingen zonder rekening te houden met de lage kwaliteit en de korte behandelingsduur van de beschikbare studies.
- het beperken van de analyses over werkzaamheid tot ADHD-symptomen en levenskwaliteit en geen aandacht voor andere relevante eindpunten, zoals schools functioneren, middelengebruik en suïcidaal gedrag;
- het uitvoeren van talrijke meta-analyses (meer dan 300 voor de geselecteerde klinische eindpunten) zonder correctie voor multiële metingen. De meeste analyses zijn bovendien op basis van slechts 1 RCT;
- het niet in rekening nemen van onnauwkeurigheid (als gevolg van kleine patiënt aantallen) in de beoordeling van de studiekwaliteit;
- de moeilijke inschatting van de veiligheid omdat overwegend kortdurende gerandomiseerde studies werden geïncludeerd, terwijl voor dergelijke info ook gegevens uit langlopende en/of grote observationele studies nuttig kunnen zijn.

- Wat betreft onze kennis over de werkzaamheid van lisdexamfetamine blijven een aantal belangrijke hiaten aanwezig:
 - In de studies werden **stringente selectiecriteria** gehanteerd. Zo moesten de deelnemers minstens matig ernstige ADHD hebben en mocht er geen sprake zijn van tics/Tourette, psychiatrische comorbiditeit, suïciderisico, of een voorgeschiedenis van epileptische insulten. Ook cardiovasculaire risicofactoren mochten niet aanwezig zijn. De studieresultaten kunnen dus niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar kinderen met minder uitgesproken beelden en/of co-morbiditeit.
 - De **korte onderzoeksduur** van de gerandomiseerde studies en aanzienlijke **uitval** van deelnemers in de opvolgingsstudies bemoeilijken interpretatie van de resultaten voor de klinische praktijk.
 - Alle studies vonden klinisch relevante **verbetering in de symptomen** volgens de arts-onderzoeker. Symptoomverbetering gaat echter niet altijd gepaard met een verbetering in de levenskwaliteit.³⁶ Levenskwaliteit van het kind of de adolescent werd in slechts 1 studie met lisdexamfetamine gerapporteerd, en deze vond geen verschil met placebo. Meer aandacht voor dit eindpunt is zeker wenselijk.
 - Er werd slechts één gerandomiseerde studie gevonden **bij kinderen en adolescenten met falen van methylfenidaat** – de doelgroep waarvoor lisdexamfetamine vergund is – en deze was van korte duur. Positief in deze studie was wel dat verbetering sneller optrad met lisdexamfetamine dan met atomoxetine en dat er geen verschil was in ongewenste effecten.
- Aangaande de **veiligheid van lisdexamfetamine op lange termijn** blijft er nog onduidelijkheid over het risico van ernstige cardiovasculaire en psychiatrische ongewenste effecten, en over het risico van groeiachterstand. De Hoge Gezondheidsraad stelt voor om op regelmatige basis te evalueren of de medicatie nog noodzakelijk is en eventueel medicatiepauzes in te bouwen. De opvolging kan volgens de Hoge Gezondheidsraad door de huisarts gebeuren, met een goede interactie tussen huisarts en specialist en met aandacht voor de volgende aspecten: lengte en gewicht, pols en bloeddruk, tics, psychiatrische symptomen zoals somberheid, angst, psychose.
- Potentieel **misbruik** is bekend bij alle ADHD medicatie en vraagt bij amfetamine-achtige stoffen zeker extra aandacht.
- Behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD richt zich niet enkel op de symptomen maar ook op de geassocieerde problemen en de impact op het dagelijks leven. Voor meer informatie over de **aanpak van ADHD** kan de website “Zorgpad ADHD” geraadpleegd worden. Deze web-tool werd ontwikkeld met steun van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid en baseert zich op de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad en op internationale richtlijnen over ADHD (aangepast aan de Belgische context).
- Voor meer informatie over andere **ADHD-medicatie**, zie het Repertorium H10.4.

Bronnen

- 1 Anonymous. Elvanse® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product. 2021.

- 2 Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2.doi: 10.1016/.
- 3 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;5:727-38.doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4
- 4 Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009996.doi:10.1002/14651858.CD009996.pub2
- 5 DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? Drug Ther Bull 2013;51:114-7.doi:10.1136/dtb.2013.10.0208
- 6 Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1208-18.doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
- 7 Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2017;31:999-1014.doi:10.1007/s40263-017-0468-2
- 8 Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. 2007;29:450-63.doi:https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80083-X
- 8b Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2011;5:35. doi:https://doi.org/10.1186/1753-2000-5-35
- 9 Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:395-405.doi:10.1016/j.jaac.2011.01.007
- 10 Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. CNS Drugs 2013;27:743-51.doi:10.1007/s40263-013-0086-6
- 11 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552915. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552915
- 12 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552902. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552902
- 13 Findling RL, Adeyi B, Chen G, et al. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2010;15:559-68.doi:10.1017/S1092852900000535
- 14 Findling RL, Childress AC, Krishnan S, et al. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2008;13:614-20.doi:10.1017/s1092852900016898
- 15 Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, 2-Year, open-label study in Europe. CNS Drugs 2017;31:625-38.doi:10.1007/s40263-017-0443-y
- 16 Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53:647-57.e1.doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
- 17 Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2014;28:1191-203.doi:10.1007/s40263-014-0193-z
- 18 Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. CNS Drugs 2013;27:1081-92.doi:10.1007/s40263-013-0104-8
- 19 Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. CNS Drugs 2014;28:1059-69.doi:10.1007/s40263-014-0188-9
- 20 Nagy P, Häge A, Coghill DR, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016;25:141-9.doi:10.1007/s00787-015-0718-0
- 21 NICE. Attention deficit hyperactivity disorder (update). [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE Guideline NG87. March 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng87
- 22 Krull KR. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents UpToDate Jan 19, 2022.

- 23 FDA. Vyvanse pediatric postmarketing pharmacovigilance and drug utilization review. 2020.
<https://www.fda.gov/media/142074/download>
- 24 Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, et al. Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:386-92.doi:10.1097/JCP.0000000000001058
- 25 Moran LV, Ongur D, Hsu J, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019;380:1128-38.doi:10.1056/NEJMoa1813751
- 26 Worst Pills Best Pills. New Study Finds Higher Risk of Psychosis with Amphetamine Treatment for ADHD. Worst Pills Best Pills December 2019.
- 27 Hoge gezondheidsraad. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD. Hoge Gezondheidsraad maart 2021.
- 28 Anonymous. Martindale, The Complete Drug Reference.
- 29 Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de zwangerschap. Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 30 Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de borstvoedingsperiode Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 31 Agentschap Zorg en Gezondheid. Zorgstandaard ADHD - EBRO module - Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. 04-02-2019.
- 32 Kaland ME, Klein-Schwartz W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:477-85.doi:10.3109/15563650.2015.1027903
- 33 Anonymous. Farmacotherapeutisch Kompas.
- 34 NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline (NG87) March 2018.
- 35 Faltinsen E, Zwi M, Castells X, et al. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. *BMJ Evid Based Med* 2019;24:99-102.doi:10.1136/bmjebm-2018-111110
- 36 Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050-6.doi:10.1056/NEJMra1917069

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.