

Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

Lisdexamfetamindimesilat bei ADHS



Zur Therapie von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) ist seit knapp zwei Jahren ein weiteres Dexamfetamin-haltiges Präparat auf dem deutschen Markt verfügbar. Die Verschreibung des Prodrugs (Lisdexamfetamindimesilat, LDX), aus dem der eigentliche Wirkstoff Dexamfetamin (DX) erst freigesetzt werden muss, ist nach bisheriger Datenlage, Risiko-Nutzen-Bewertung und Zulassungsstatus nur bei einer kleinen Gruppe von Patienten indiziert, die bisher auf Methylphenidat nicht angesprochen haben.

Aus der langsam ablaufenden Hydrolyse des Prodrugs LDX (Elvanse®) ergibt sich ein gewisser Retardierungseffekt, wodurch einerseits ein schnelles Anfluten von Dexamfetamin vermieden wird [1, 2], andererseits eine einmalige Gabe täglich ausreichend ist. Das Präparat ist zugelassen „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur ADHS-Behandlung bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird“ [3]. „Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV-Kriterien oder der Leitlinien in ICD-10 gestellt

werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen“ [3].

Bezeichnungen

Bei Dextroamphetamin (auch Dexamfetamin genannt, DX abgekürzt oder Dexamphetamin geschrieben) handelt es sich um das D-Enantiomer (eine Lösung dreht die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht nach rechts) von Amphetamin. Es ist für die gewünschten zentralen Effekte des Amphetamins verantwortlich. Das L-Enantiomer (Levoamphetamin), das im Amphetaminracemat genau wie das D-Enantiomer zu 50 % enthalten ist, zeigt dagegen kaum zentralnervöse Wirkungen. Im LDX ist die

Aminogruppe des Dextroamphetamins über eine Säureamidbindung an die Carboxylgruppe der Aminosäure L-Lysin gekoppelt (Abb. 1).

Wirkmechanismus

DX ist ein indirekt sympathomimetisch wirkendes Amin mit ZNS-stimulierender Aktivität. Mit steigender Lipophilie treten die folgenden, pharmazeutisch-chemisch verwandten Wirkstoffe in der Reihenfolge Ephedrin < Methylphenidat < Amphetamin < Metamphetamin ins Zentralnervensystem über. Der genaue Wirkungsmechanismus der Amphetamine bei ADHS ist nicht bekannt. Diskutiert werden eine Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin, die vermehrte Freisetzung dieser beiden Neurotransmitter aus ihren Speichervesikeln und eine Hemmung der Monoaminoxidase (MAO). Eine wesentliche Ausschüttung von Serotonin und eine damit verbundene Erhöhung des serotonergen Tonus wird dagegen nicht beobachtet [3, 4].

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird LDX im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert. Die Aufnahme ins Blut erfolgt transportervermittelt. LDX wird anschließend primär durch die hydrolytische Aktivität der Erythrozyten zu DX und L-Lysin hydrolysiert. In Tierversuchen wurde festgestellt, dass die AUC von LDX und DX im Pfortaderplasma noch sehr ähnlich sind (LDX: 1501,1; DX: 1301,5), die AUC von DX jedoch im systemischen Plasma um

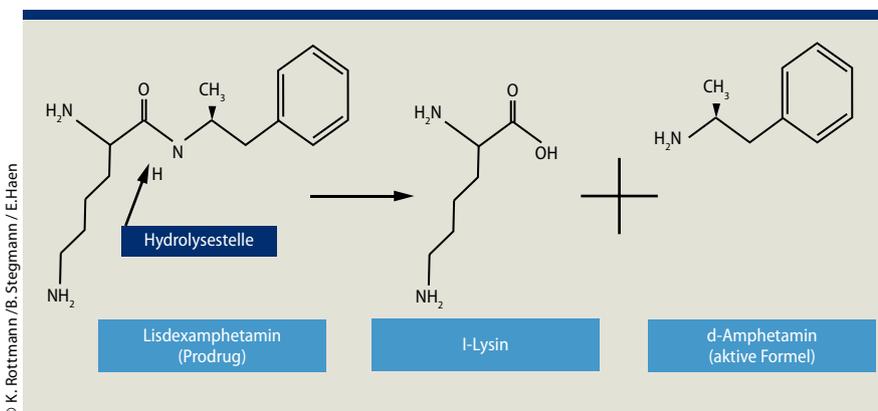


Abb. 1: Dexamfetamin. Bei Dextroamphetamin handelt es sich um das D-Enantiomer von Amphetamin. Im Lisdexamfetamin ist die Aminogruppe des Dextroamphetamins über eine Säureamidbindung an die Carboxylgruppe der Aminosäure L-Lysin gekoppelt.

das Dreifache (LDX: 158,0; DX: 511,5) der LDX-AUC größer ist [5]. Offensichtlich wird LDX also bereits vor dem Übertritt in den systemischen Kreislauf hydrolysiert.

Wegen der Abspaltung der Aminosäure L-Lysin wird die maximale Wirkstoffkonzentration (T_{max}) von Dextroamphetamin im Blut erst nach 3,7 Stunden erreicht [6]. Das Wirkstoffkonzentrationsmaximum liegt damit zeitlich gesehen zwischen den nicht-retardierten und retardierten Methylphenidatpräparaten. So gelingt es, mit LDX die Wirkung bei Kindern für einen Zeitraum von 1,5 bis 13 Stunden nach Tabletteneinnahme aufrecht zu erhalten [7].

Erwünschte Wirkung

In einer siebenwöchigen (Dosisoptimierung über vier Wochen, gleichbleibende Dosis über drei Wochen, danach eine Woche Auswaschungsphase), randomisierten, doppelblinden, dosisoptimierten, placebokontrollierten Phase-III-Multicenterstudie, wurde die Wirksamkeit von LDX mit der von retardiertem Methylphenidat (OROS-MPH) verglichen [8]. Die Studienteilnehmer waren Kinder (6 bis 12 Jahre) und Jugendliche (13 bis 17 Jahre). Nach der ADHS-Rating Skala Version IV (ADHD-RS-IV) hatten alle Patienten einen Score >28. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine vorangegangene Methylphenidattherapie als nicht ausreichend wirksam beurteilt worden war. Die Wirksamkeit wurde über die Kriterien der ADHD-RS-IV und des CGI-S (Clinical Global Impression Scale) bestimmt. 336 Patienten wurden randomisiert, 196 schlossen die Studie ab. Die Verbesserungen gegenüber Placebo waren sowohl unter LDX (Abnahme des ADHD-RS-IV Gesamtscores um 18,6 Punkte; Schwankungsbreite – 21,5 bis – 15,7 Punkte) als auch unter OROS-MPH (Abnahme des ADHD-RS-IV Gesamtscores um 13,0 Punkte; Schwankungsbreite – 15,9 bis – 10,2 Punkte) signifikant ($p < 0,001$). Der Anteil der Patienten, der während der Therapie eine CGI-S-Bewertung von 1 („sehr starke Verbesserung“) oder 2 („starke Verbesserung“) erreichte, betrug unter Placebo 14 % (Schwankungsbreite 8 bis 21 %), unter LDX 78 % (Schwankungsbreite 70 – 86 %) und unter OROS-MPH

Tab. 1: Studienpopulation und klinische Effekte von Lisdexamfetamin (ausgewählte Daten aus [8])

	LDX (n = 111)	OROS-MPH (n = 111)	Placebo (n = 110)
Studienpopulation			
Alter (SD)	10,9 (2,9)	10,9 (2,6)	11,0 (2,8)
BMI (kg/m ² , SD)	19,3 (3,7)	19,1 (3,2)	19,0 (3,3)
ADHD-RS-IV Gesamtscore bei Studienbeginn (SD)	41,0 (7,3)	40,4 (6,8)	41,2 (7,2)
CGI-S Score bei Studienbeginn (SD)	5,0 (0,8)	5,0 (0,8)	4,9 (0,8)
Vorrausgehende ADHS-Behandlung (in %, SD)	64 (57,7)	60,0 (54,1)	58 (32,7)
Gewicht (in kg, SD)			
Baseline (SD)	45,0 (17,5)	43,6 (15,1)	43,1 (14,0)
Veränderung (SD)	– 2,1 (19,0)	– 1,3 (1,4)	+ 0,7 (1,0)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Ausgangswert (SD)	107,4 (10,4)	107,1 (9,9)	107,8 (10,4)
Veränderung (SD)	+ 1,0 (9,8)	+ 0,3 (11,1)	+ 1,0 (9,6)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Ausgangswert (SD)	68,3 (9,9)	65,0 (9,5)	66,1 (9,1)
Veränderung (SD)	+ 0,2 (9,6)	+ 1,7 (9,9)	+ 1,2 (8,7)
Pulse in [bpm] (SD)			
Ausgangswert (SD)	75,0 (11,7)	76,6 (10,2)	77,5 (11,5)
Veränderung (SD)	+ 5,5 (13,2)	+ 3,4 (13,2)	– 0,6 (10,6)
Unerwünschte Wirkungen (Angegeben ist die Zahl der Patienten, % der Studienpopulation)			
Verminderter Appetit	28 (25,2)	17 (15,3)	3 (2,7)
Kopfschmerz	16 (14,4)	22 (19,8)	22 (20,0)
Schlafstörungen	16 (14,4)	9 (8,1)	0
Gewichtsverlust	15 (13,5)	5 (4,5)	0
Übelkeit	12 (10,8)	8 (7,2)	3 (2,7)
Anorexie	12 (10,8)	6 (5,4)	2 (1,8)
<i>LDX = Lisdexamfetamindimesilat; OROS-MPH = Retardiertes MethylphenidatM; SD = Standardabweichung</i>			

61 % (Schwankungsbreite 51 – 70 %; p vs. Placebo < 0,001). Nach Absetzen der Therapie stellte sich kein Rebound-Effekt ein, der Krankheitsgrad verschlechterte sich nach Absetzen der Medikation im Vergleich zu den dokumentierten Ausgangswerten nicht.

Drei weitere kontrollierte Studien mit Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren [6, 9, 10] eine mit Jugendlichen (12 bis 17 Jahren) [11], eine mit Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre) [12] und vier kontrollierte Studien mit Er-

wachsenen ergaben ähnliche Verbesserungen des Krankheitsbildes [13, 14, 15].

Im Vergleich zu Atomoxetin ergab sich eine bessere Wirksamkeit. Einschränkung ist hier jedoch die kurze Studiendauer zu nennen, die insbesondere einen aussagekräftigen Wirksamkeitsvergleich mit Atomoxetin schwierig erscheinen lässt [16].

Nebenwirkungsprofil

Das in **Tab. 1** aufgeführte Profil ausgewählter unerwünschter Wirkungen von

LDX entspricht dem von anderen ADHS-Medikamenten. Sehr häufig treten verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust auf. Häufig wurden weiterhin das Auftreten von Tics, Mydriasis und Schwindel festgestellt.

Die kardiovaskulären Veränderungen wirken auf den ersten Blick überschaubar. Veränderungen in gleicher Größenordnung (Zunahme des systolischen Blutdrucks um 0,7 mmHg mit einer Standardabweichung, SD von 9,08 mmHg, Zunahme des diastolischen Blutdrucks um 0,1 mmHg mit einer SD von 8,33 mmHg, Zunahme der Pulsfrequenz um 3,6 Schläge/min mit einer SD von 10,49 Schläge/min) werden auch von Dittmann et al. aus der Vergleichsstudie zwischen LDX und Atomoxetin berichtet [16]. Es handelt sich hierbei jedoch um Mittelwerte, die über die Veränderungen beim individuellen Patienten wenig aussagen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat sich gegen eine Anwendung bei bestehenden kardialen Vorerkrankungen ausgesprochen, da in den USA zwischen 1999 und 2003 unter der Therapie mit Adderall® (besteht aus einer Mischung unterschiedlicher Dextroamphetaminsalze und Salze des Amphetaminracemates) zwölf Fälle von plötzlichem Herztod bei Kindern/Jugendlichen und fünf Todesfälle bei Erwachsenen dokumentiert wurden; insgesamt wurden 28 Fälle erfasst, jedoch erfüllten nur die oben genannten Fälle alle Kriterien eines plötzlichen Herzto-des [17]. Ein direkter Zusammenhang mit der Anwendung des Amphetaminpräparates konnte jedoch bislang nicht bewiesen werden.

Weiterhin ist trotz der Modifikation als Prodrug von einem vorhandenen Missbrauchspotenzial auszugehen. Oral oder auch parenteral verabreicht kann es zu „Drug-liking“-Empfindungen kommen. Die Intensität dieser Empfindung korreliert mit der verabreichten Dosis [3].

Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat LDX keinen Zusatznutzen gegenüber der „zweckmäßigen Ver-

gleichstherapie“ zugesprochen [18]. Zwar hat der Hersteller selbst in Übereinstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen (G-BA) Atomoxetin als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dies hat jedoch keinen pharmakologischen Hintergrund, sondern basiert auf dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsstatus, nach dem derzeit LDX nur angewendet werden soll, „wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird“ [3]. Die IQWiG-Stellungnahme beurteilt also den Zusatznutzen von Atomoxetin versus LDX nach erfolgloser Methylphenidattherapie, während in der klinischen Praxis die Frage nach dem Zusatznutzen von LDX versus Methylphenidattherapie gestellt wird. In der Studie (SPD489-317, [16]), die der Bewertung des IQWiG zugrunde gelegt worden war, wurden ausschließlich die Arzneimittelwirkungen von LDX und Atomoxetin betrachtet, ohne dass die medikamentöse Therapie in eine therapeutische Gesamtstrategie eingebettet war. Das IQWiG selbst führt als Begründung für sein Urteil eine zu kurze Studiendauer an [19].

Auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sprach in ihrer Stellungnahme für den G-BA LDX einen Zusatznutzen ab [2]. Der G-BA folgte in seinem Beschluss vom 14. November 2013 dem Bericht des IQWiG und der Stellungnahme der AkdÄ und bescheinigte LDX keinen Zusatznutzen [20].

Fazit für die Praxis

— LDX stellt eine weitere Option in der Behandlung des ADHS dar. Wegen der langen Wirkdauer wird eine einmal tägliche Gabe möglich. Der tendenzielle Eindruck, dass mehr Patienten von LDX als von Methylphenidat profitieren, ist statistisch bisher nicht gesichert. Auch die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht mit Daten belegt. Das Risiko der Therapie mit Amphetamin scheint größer zu sein, die Entwicklung von Abhängigkeit und das Risiko Tod erfordern eine strenge Nutzen-Risiko-Bewertung und Indikationsstellung. Nach der Datenlage und dem Zulassungsstatus ist die Verschreibung von LDX deshalb nur bei einer

kleinen Gruppe von Patienten indiziert, die bisher auf Methylphenidat nicht angesprochen haben. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Facharztes für Kinder- und Jugendpsychiatrie erfolgen, nachdem die ADHS-Diagnose nach den Kriterien des DSM-IV oder der ICD-10 gestellt wurde.

- Vor Beginn der Behandlung muss ein mögliches kardiovaskuläres Risiko des Patienten abgeklärt werden, während der Therapie müssen vor allem die kardiovaskulären Funktionen überwacht werden; hier gilt das, was vor einiger Zeit bereits auch für Methylphenidat und Atomoxetin diskutiert und in einem Rote-Hand-Brief zu Atomoxetin empfohlen wurde [21].
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sollen vor Behandlungsbeginn und während der Therapie mindestens alle sechs Monate in einem Wachstumsdiagramm dokumentiert werden [22].
- Einmal jährlich sollte überprüft werden, ob die Anwendung von Dexamphetamin noch zwingend notwendig ist.
- Einnahmepausen, zum Beispiel in den Schulferien, sollten genutzt werden.

Literatur

www.springermedizin.de/neurotransmitter

AUTOREN

Kristin Rottmann, cand. rer. nat.
Benedikt Stegmann, Apotheker
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
 Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg
 Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
 E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de
 und
 Institut AGATE gGmbH
 Nelkenweg 10, 93080 Pentling
 E-Mail: sekretariat@amuep-agate.de

Mit Diskussionsbeiträgen von Markus Wittmann (Passau), Katrin Bräutigam (Berlin), Christoph Hiemke (Mainz), Bruno Müller-Oerlinghausen (Berlin), Daniela Thron-Kämmerer (Landshut), Jan Semmler (Freising) und Chau Thanh Long (Regensburg).

Literatur

- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): Public Assessment Report (PAR) decentral-ised procedure: Elvanse 30 mg, 50 mg and 70 mg capsules, hard - Lisdexamfetamine dimesylate (Shire Pharmaceuticals contracts limited): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con261790.pdf>. UK/H/3326/01-3/DC - UK licence no: PL 08081/0050-2. London, 1. Februar 2013.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen der Nutzenbewertung zu Lisdexam-fetamindimesilat, veröffentlicht in einem Newsletter der AkdÄ (siehe Link: <http://www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/2013-25.html>).
- Shire Pharmaceutical Contracts Ltd (2014): Fachinformation Elvanse®, Stand Januar 2014
- Frölich J, Banaschewski T, Spanagel R, Döpfner M, Lehmkuhl G (2012): Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter mit Amphetaminpräparaten. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 40, 287-300
- Pennick M (2010): Absorption of Lisdexamfetaminedimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. Neuropsychiatr Dis Treat 6, 317-327
- Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S & Zhang Y (2007): Lisdexamfetaminedimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: A doubleblind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. Biol Psychiatry 62, 970-976
- Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L & 311 Study Group (2009): A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine-dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 3:17
- Coghill D, Banaschewski T, Lecendreau M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A & Squires L (2013): European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetaminedimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacology, 23, 1208-1218
- Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL (2007): 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. Clin Ther
- Jain R, Babcock T, Burteta T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R, Renna J, Duncan D (2013): Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. Adv Ther
- Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J, Sambunaris A, Patkar AA (2013): A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. J Clin Psychiatry
- Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, Weisler RH. (2013): Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study; J Clin Psychiatry
- Babcock T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B. (2012); Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. BMC Pharmacol Toxicol
- Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L (2012): Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design; J Clin Psychiatry
- Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Childress AC (2013): A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder; J Child Adolesc Psychopharmacol 23(1), 11-21. doi: 10.1089/cap.2011.0088.
- Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D (2013): 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 27, 1081-1092
- Food and Drug Administration (2006): Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202B1_05_FDA-Tab05.pdf
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Lisdexamfetamindimesilat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 186. Zugriff über: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a13-24-lisdexamfetamin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.3663.html>
- ADHS: Kein Zusatznutzen für Lisdexamfetamin. Pharmazeutische Zeitung, 37, 2013
- <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/71/#tab/nutzenbewertung>
- Wenzel-Seifert K, Haen E (2012): Kardiovaskuläres Risiko bei ADHS-Behandlung. Neurotransmitter 23, 49-52
- Stegmann B, Hiltl M, Haen E (2013): Wachstumsstörungen unter Therapie mit Methylphenidat. Psycho-pharmakotherapie, 20, 278-280