

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2013-B-002 Lisdexamfetamindimesilat**

Stand: Februar 2013

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

### Lisdexamfetamin (Handelsname Elvanse®) 2013-B-002 zur Behandlung von ADHS

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss zur AM-RL / Anlage III zu: Nr. 44. Stimulantien, z. B. Psychoanaleptika, Psychoenergetika, coffeinhaltige Mittel
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisdexamfetamin N06BA12 Elvanse®	Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.
Atomoxetin N06BA09 Strattera®	<p>STRATTERA® ist zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Jugendlichen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angezeigt. Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung von ADHS verfügt. Eine Diagnose sollte gemäß der DSM-IV-Kriterien oder ICD-10-Richtlinien erfolgen.</p> <p><u>Weitere Informationen zur sicheren Anwendung des Arzneimittels:</u> Ein umfassendes Behandlungsprogramm schließt typischerweise psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen ein. Es dient der Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom, das folgende chronische Symptome in der Vorgeschichte umfassen kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, gering ausgeprägte neurologische Symptome und abnorme EEG-Befunde. Das Lernen kann, muss aber nicht, beeinträchtigt sein.</p> <p>Eine Arzneimittelbehandlung ist nicht bei allen Kindern mit diesem Syndrom notwendig und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads und der Persistenz der Symptomatik im Verhältnis zum Alter des Kindes basieren.</p>
Dexamfetamin N06BA02 Attentin®	<p><b>Therapierefraktäre Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht anspricht, bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren.</b></p> <p>Attentin® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren indiziert, wenn andere medikamentöse und nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>Die Behandlung muss unter Aufsicht von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien 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.</p> <p>Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Eine adäquate Diagnose erfordert</p>

	<p>die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen und des sozialen Umfeldes.</p> <p>Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG.</p> <p>Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.</p> <p>Eine Behandlung mit Attentin® ist nur bei wenigen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.</p> <p>Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen.</p>
<p>Methylphenidat N06BA04 Medikinet®</p>	<p><b>Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)</b></p> <p>Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien 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.</p> <p>Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen und des sozialen Umfeldes.</p> <p>Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.</p> <p>Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.</p> <p>Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche:</a> .....	5
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	5
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	5
<a href="#">Literatur:</a> .....	16

### Indikation für die Recherche:

Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, bei denen das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: Lisdexamfetamindimesilat, Atomoxetin, Dexamfetamin

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten Leitlinien zur Indikation „ADHS bei Kindern und Jugendlichen“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.01.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. auf den Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 407 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 8 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## Abkürzungen

AMP	Amphetamin
ER	Extended release
MPH	Methylphenidat

## Leitlinien

Die für die Fragestellung relevanten Leitlinien wurden in 2 Übersichtsarbeiten zusammengefasst, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt sind. Um Ergänzungen in Bezug auf die Evidenzbasis der Empfehlungen sowie zu unerwünschten Nebenwirkungen durchführen zu können, wurde außerdem ein Einzelabgleich mit den Originaltexten der Leitlinien durchgeführt<sup>1</sup>.

<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).</b> Guidelines and recommendations for ADHD in children and adolescents. Ottawa, Ontario: CADTH, 2011.</p>	<p>Zusammenfassung der Empfehlungen von 8 internationalen Leitlinien zur Medikation von Kindern und Jugendlichen (&lt;18 Jahre) mit ADHS. Drei dieser Leitlinien wurden als evidenzbasiert eingestuft, bei 5 weiteren Leitlinien waren die Empfehlungen nicht oder nur teilweise mit Evidenz belegt. Nicht alle dieser Leitlinien machen Empfehlungen in Bezug auf die Therapie für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit ADHS.</p> <p style="text-align: center;"><b>Table 2: Evidence-based Guidelines for ADHD</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #333; color: white;"> <th style="text-align: center;">Organization</th> <th style="text-align: center;">Year of Publication</th> <th style="text-align: center;">Title of Publication</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Major National Guidelines</i></td> </tr> <tr> <td>SIGN<sup>2</sup></td> <td style="text-align: center;">2009</td> <td><i>Management of Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People: A National Clinical Guideline</i></td> </tr> <tr> <td>NICE<sup>3</sup></td> <td style="text-align: center;">2009</td> <td><i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults</i></td> </tr> <tr> <td>Royal Australasian College of Physicians<sup>4</sup></td> <td style="text-align: center;">2009</td> <td><i>Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Additional Guidelines</i></td> </tr> <tr> <td>CADDRA<sup>5</sup></td> <td style="text-align: center;">2011</td> <td><i>Canadian ADHD Practice Guidelines (3<sup>rd</sup> Edition)</i></td> </tr> <tr> <td>CPS (Feldman et al)<sup>6</sup></td> <td style="text-align: center;">2009</td> <td><i>Extended-release Medications for Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</i></td> </tr> <tr> <td>AACAP<sup>11</sup></td> <td style="text-align: center;">2007</td> <td><i>Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i></td> </tr> <tr> <td>AACAP (Gleason et al)<sup>6</sup></td> <td style="text-align: center;">2007</td> <td><i>Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines</i></td> </tr> <tr> <td>European Society of Child and Adolescent Psychiatry (Banaschewski et al)<sup>7</sup></td> <td style="text-align: center;">2006</td> <td><i>Long-acting Medications for the Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review and European Treatment Guideline</i></td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">AACAP = American Academy of Child &amp; Adolescent Psychiatry; CADDRA = Canadian ADHD Resource Alliance; CPS = Canadian Paediatric Society; NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p><b>Empfehlungen von SIGN (2009) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Should one psychostimulant (MPH, dexamfetamine) fail to be effective, the other should be considered. If one psychostimulant is not tolerated because of adverse effects, atomoxetine should be considered. (Grade A.)</li> <li>• Atomoxetine is recommended in children where psychostimulant medication is not appropriate, not tolerated, or is ineffective. (Grade A.)</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;"><i>Hinweis zur Evidenzgradierung: Grade A: at least one meta-analysis, systematic review, or good quality randomized controlled trial (RCT), and directly applicable to the target population.</i></p> <p style="margin-left: 20px;"><i>There is no evidence that atomoxetine is superior to stimulants in the management of core symptoms of ADHD/HKD. A <b>meta-analysis</b> compared atomoxetine and psychostimulants, and found lower effect sizes for atomoxetine. <b>One systematic review</b> directly comparing psychostimulants and atomoxetine identified five studies, of which four examined methyl-</i></p>	Organization	Year of Publication	Title of Publication	<i>Major National Guidelines</i>			SIGN <sup>2</sup>	2009	<i>Management of Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People: A National Clinical Guideline</i>	NICE <sup>3</sup>	2009	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults</i>	Royal Australasian College of Physicians <sup>4</sup>	2009	<i>Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>	<i>Additional Guidelines</i>			CADDRA <sup>5</sup>	2011	<i>Canadian ADHD Practice Guidelines (3<sup>rd</sup> Edition)</i>	CPS (Feldman et al) <sup>6</sup>	2009	<i>Extended-release Medications for Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</i>	AACAP <sup>11</sup>	2007	<i>Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	AACAP (Gleason et al) <sup>6</sup>	2007	<i>Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines</i>	European Society of Child and Adolescent Psychiatry (Banaschewski et al) <sup>7</sup>	2006	<i>Long-acting Medications for the Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review and European Treatment Guideline</i>
Organization	Year of Publication	Title of Publication																																
<i>Major National Guidelines</i>																																		
SIGN <sup>2</sup>	2009	<i>Management of Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People: A National Clinical Guideline</i>																																
NICE <sup>3</sup>	2009	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults</i>																																
Royal Australasian College of Physicians <sup>4</sup>	2009	<i>Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>																																
<i>Additional Guidelines</i>																																		
CADDRA <sup>5</sup>	2011	<i>Canadian ADHD Practice Guidelines (3<sup>rd</sup> Edition)</i>																																
CPS (Feldman et al) <sup>6</sup>	2009	<i>Extended-release Medications for Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</i>																																
AACAP <sup>11</sup>	2007	<i>Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>																																
AACAP (Gleason et al) <sup>6</sup>	2007	<i>Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines</i>																																
European Society of Child and Adolescent Psychiatry (Banaschewski et al) <sup>7</sup>	2006	<i>Long-acting Medications for the Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review and European Treatment Guideline</i>																																

<sup>1</sup> Die Leitlinien der AACAP wurden nicht im Volltext geprüft, da ihr Erscheinungsdatum außerhalb des Recherchezeitraums liegt.

phenidate. In two studies comparing immediate release methylphenidate with atomoxetine, the two medications were of comparable efficacy. In the two studies comparing modified release methylphenidate with atomoxetine, the methylphenidate preparation was superior.

**Two trials** have been published since this review. One compared twice daily immediate release methylphenidate with atomoxetine, finding atomoxetine to be 'non-inferior' to methylphenidate and one which found a benefit of modified release methylphenidate over atomoxetine.

#### **Empfehlungen der Australian Guideline on ADHD (2009) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:**

- Atomoxetine should be considered for children and adolescents with severe ADHD who do not respond to or are intolerant of stimulant medication, or in whom stimulant medication is contraindicated. (Grade B.)

*Hinweis zur Evidenzgradierung: Grade B: Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations.*

#### **Empfehlungen von NICE (2009) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:**

- Consider atomoxetine if MPH has been tried and has been ineffective at the maximum tolerated dose, or if intolerant to low or moderate doses of MPH.

*Hinweis zur Evidenzgradierung: Individual recommendations were not assigned a level for the supporting evidence on which they were based or a strength of recommendation. Therefore, it is not clear to what extent each recommendation is based on evidence or expert opinion.*

#### **Empfehlungen von CADDRA (2011) in Bezug auf vorbehandelte Patienten:**

- If the patient does not respond to any of the first line medications, augmentation strategies or (off label) use of second line medications such as bupropion, clonidine, guanfacine, modafinil or imipramine may be helpful, but a specialist referral should be made. In the rapidly changing field of ADHD, treatment with new medications with different side effect profiles and possibly differential effectiveness in particular patients is becoming possible.

*Hinweis zur Evidenzgradierung: Individual recommendations are not assigned a level for the supporting evidence on which they were based, or a strength of recommendation. Therefore, it is not clear to what extent each recommendation is based on evidence or expert opinion.*

#### **Empfehlungen von AACAP (2007)<sup>1</sup> in Bezug auf vorbehandelte Patienten:**

- Atomoxetine may be considered as the first-line agent for ADHD in individuals with an active substance abuse problem, comorbid anxiety, or tics.

*Hinweis zur Evidenzgradierung: Individual recommendations are not assigned a level for the supporting evidence and therefore, it is not clear to what extent each recommendation is based on evidence or expert opinion.*

#### **Zusammenfassung der Empfehlungen durch die CADTH:**

Atomoxetine is a long-acting non-stimulant treatment alternative that is generally considered a third-line treatment alternative after methylphenidate and amphetamine stimulants, except in the presence of certain comorbidities.

In diesem Leitlinien-Review werden ebenfalls die Empfehlungen der Leitlinien von NICE (2009), SIGN (2009), AACAP (2007) und CADDRA (2011) aufgearbeitet. Ergänzend zu den oben gemachten Angaben zeigt die Abbildung 1 die in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen für den Einsatz der untersuchten Wirkstoffe.

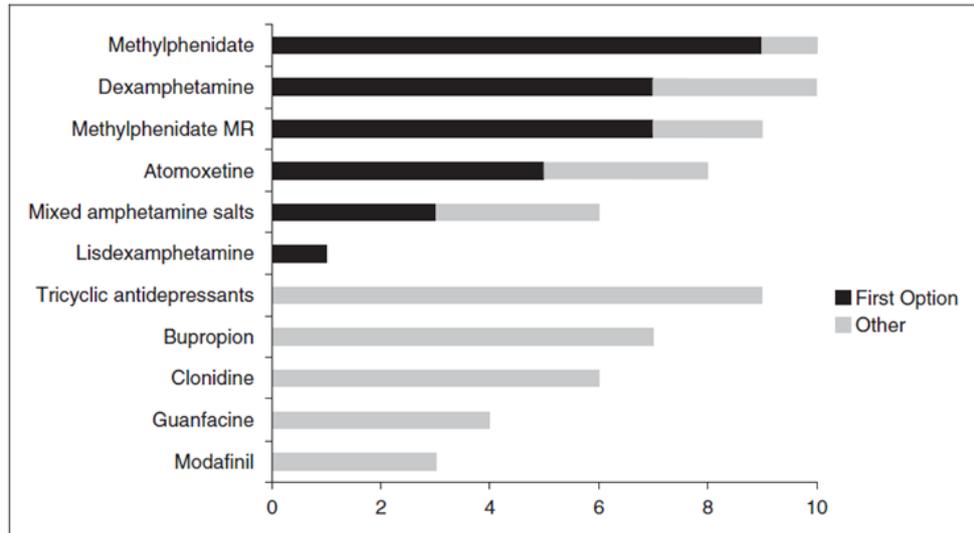


Abbildung 1: Empfehlungen zu Therapieoptionen nach Wirkstoff

In Bezug auf **psychosoziale Interventionen** kommt der Leitlinien-Review zu folgendem Schluss:

- There is clear disagreement among guidelines regarding specific psychosocial interventions for treatment of ADHD (vgl. Abb. 2 im Anhang).
- However, the majority of guidelines agree on the need for particular forms of psychosocial intervention including psychoeducation, individual education programmes with appropriate adaptations as needed, parent training and support for caregivers.
- All guidelines recommend that optimal management of ADHD should always include some form of psychosocial intervention with or without medication.

**Kaiser Permanente ADHD Guideline Development Team.**  
 Child/adolescent attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) clinical practice guideline. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management

**Empfehlungen in Bezug auf vorbehandelte Patienten:**

- If two or more first-line stimulant formulations are contraindicated, not tolerated, or ineffective, the second-line nonstimulant treatment atomoxetine or guanfacine is an option (Evidence-based: C\*\*).

*Hinweis zur Evidenzbasierung: \*\*There is fair evidence that atomoxetine is efficacious in reducing core symptoms of ADHD. Long-term placebo-controlled or open-label follow-up studies demonstrating efficacy or overall safety have not been conducted on atomoxetine in children or adolescents with ADHD. Therefore, atomoxetine is included as the second-line treatment option. In addition, warnings on hepatotoxicity and suicidality from atomoxetine exist. In 2005, the FDA directed Eli Lilly (Lilly) to include a boxed warning on the label for Strattera on an increased risk of suicidal thinking in children and adolescents. See BOXED*

<p>Institute, 2009.</p>	<p><i>WARNING in Appendix G in the original guideline document. In February 2007, the FDA directed the manufacturers of all drug products approved for the treatment of ADHD to include in the product labeling information on possible cardiovascular risks and risks of adverse psychiatric symptoms associated with the medications, and to advise patients of precautions that can be taken. See Appendix G in the original guideline document. Patients and caregivers should be instructed to recognize the signs and symptoms of liver dysfunction, as well as of cardiovascular and psychiatric adverse events. Liver function tests can also be considered for children or adolescents prescribed atomoxetine.</i></p>
<p><b>Dobie C et al. - Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).</b> Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2012.</p>	<p><b>Empfehlungen in Bezug auf vorbehandelte Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Response to one stimulant does not predict response to the others. If a child is a non-responder to one stimulant, it is advisable to attempt a second or third trial with other stimulants.</li> <li>• Absolute contraindications to the use of psychostimulants include psychosis, certain cardiovascular conditions, or previous untoward reactions to stimulant medication.</li> </ul> <p><i>Anmerkung FBMed: Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie. Den einzelnen Empfehlungen wurden jedoch keine LoE oder GoRs zugeordnet.</i></p>

### Informationssynthesen

	<p>Es wurden keine systematischen Reviews oder Metaanalysen identifiziert, in denen Ergebnisse zu <b>vorbehandelten</b> Kindern und Jugendlichen berichtet werden. Teilweise waren diese in der Studienpopulation inkludiert, die Ergebnisse werden aber nicht entsprechend berichtet.</p>
--	--

## ANHANG

Association	AAP (2000, 2001)	NZ (2001)	DGPPN (2003)	ESCAP (2004, 2006)	BAP (2006)	AACAP (2002, 2007)	DGKJP (2007)	NICE (2008)	SIGN (2009)	CADDRA (2011)
Individual interventions	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+
Group interventions	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0
Family-based interventions	0	0	0	+	0	0	+	+	+	+
School-based interventions	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+
Occupational interventions	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+
Behavioural parent training	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+
Behavioural management	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+
Psychoeducation	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Family therapy	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+
Social skills training	0	0	0	+	0	-	0	+	0	+
Cognitive therapy	-	0	0	0	0	0	+	0	0	0
CBT	-	0	0	+	0	-	+	+	0	+
Supportive therapy	0	0	0	+	+	0	0	0	0	+
Self-help	0	0	0	+	0	0	+	+	+	+
Counselling	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Cognitive remediation	0	0	0	Academic skills	0	0	+	0	0	Academic skills
Carer support	+	+	0	+	0	0	0	0	+	+
Other therapies	Play therapy not recommended	Dietary interventions supervised by dietitian and at parents' request.  Optometric vision training, sensory integrative training, chiropractic manipulation, tinted lenses, megavitamins, herbal remedies and biofeedback not recommended (-)	0	Elimination and restriction diets not routinely recommended (-)	0	Dietary modification and EEG biofeedback not recommended (-)	Dietary modification, and EEG biofeedback	Elimination and restriction diets not recommended; fatty acid supplements not routinely recommended (-)	Avoidance of case-specific food additives (+); omega-3 and omega-6 fatty acid supplements, iron supplements, zinc supplements, antioxidants, Bach flower remedies, homeopathy, massage therapy and neurofeedback (all -)	Anger management; interpersonal therapy; expressive arts therapy; play therapy.
Multimodal interventions	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+

0, no recommendation found; +, explicit favourable recommendation; -, negative recommendation; C&A- child and adolescent. CBT, cognitive behavioural therapy; EEG, electroencephalography **AAP 2000**, American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (2000) Clinical Practice Guideline: Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder; **AAP 2001**, American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (2001) Clinical Practice Guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder; **ESCAP 2004**, Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaert M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade; **ESCAP 2006**, Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Döpfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ Taylor E (2006) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline; **BAP 2006**, Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, Morris KA, Santosh P, Sonuga-Barke E, Taylor E, Weiss M, Young S; British Association for Psychopharmacology (2006) Evidence-based guidelines for management of attention deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology; **DGKJP 2007**, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2007) Hyperkinetische Störungen (90) In Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (eds), Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter. 3. überarbeitete Auflage; **AACAP 2002**, Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McLellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2002) Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children Adolescents and Adults; **AACAP 2007**, Pliszka S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Work Group on Quality Issues (2007) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; **NICE 2008**, National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Attention deficit hyperactivity disorder - Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guideline 72; **SIGN 2009**, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009) Management of attention deficit and hyperactivity disorders in children and young people - A national clinical guideline; **CADDRA 2011**, Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance (2011) Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition.

Abbildung 2: Zusammenfassung der Leitlinien-Empfehlungen zu psychosozialen Interventionen (Quelle: Seixas 2012)

## **Aussagen zu unerwünschten Nebenwirkungen von Atomoxetin**

### **NICE\_2009**

#### Safety and adverse effects

Common adverse effects associated with atomoxetine include abdominal pain, nausea and vomiting, decreased appetite with associated weight loss, dizziness and slight increases in heart rate and blood pressure (Wolraich et al., 2007). These effects are normally transient and may not require discontinuation of treatment. Very rarely, liver toxicity, manifested by elevated hepatic enzymes and bilirubin with jaundice, has been reported. Pharmacological treatment has been reported. Seizures are a potential risk for atomoxetine (Eli Lilly and Company Ltd, 2008). Suicide-related behaviour (suicide attempts and suicidal ideation) has been reported in patients treated with atomoxetine. In double-blind clinical trials, suicide-related behaviours occurred at a frequency of 0.44% in atomoxetine-treated patients (6 out of 1,357 patients treated, one case of attempted suicide and five of suicidal ideation).

The age range of children experiencing these events was 7 to 12 years. There were no events in the placebo group (n 851). It should be noted that the number of adolescent patients included in the clinical trials was low (Eli Lilly and Company Ltd, 2008).

### **SIGN\_2009**

Adverse effects of atomoxetine include nausea and appetite reduction, dry mouth, insomnia, constipation and mood swings. These adverse effects are similar to those seen with psychostimulants and diminish over the first few months of treatment. Unlike psychostimulants, somnolence is commonly seen with atomoxetine. Atomoxetine is suggested to be less likely to cause sleep problems in comparison to psychostimulants, but there are no data delineating this from the somnolent adverse effect of the medication. Table 3 describes management options for adverse effects.

In one non-controlled, open label study atomoxetine did not cause growth restriction at two years despite initial reductions in growth velocity.

Disturbance of hepatobiliary function has been reported in adults and children treated with atomoxetine with a very small number of the hepatic events directly attributable to the medication.

Small but significant heart rate and blood pressure increases were found in RCTs. These changes were greater in individuals identified as being poor metabolisers of atomoxetine, as are some other adverse effects (decreased appetite, reduced weight gain). Post-marketing reports included several cases of prolonged QT interval and described concern about atomoxetine and risk of seizures.

Isolated cases of sudden death have been reported in individuals taking atomoxetine treatment at usual doses. These individuals were described as having structural cardiac abnormalities or other serious heart problems.

Suicidal ideation was significantly more frequent in paediatric ADHD/HKD patients treated with atomoxetine compared to those treated with placebo in a meta-analysis conducted by the manufacturer. There have been no suicides attributed to atomoxetine treatment.

Table 3: Management of adverse effects of atomoxetine

Side effects	Management options
Anorexia, nausea, weight loss, growth concerns	Gastrointestinal effects may be temporary during first few days of treatment. Administer medication with food. Consider dose reduction. Monitor height and weight using centile charts. Provide dietetic advice; caloric augmentation.
Jaundice, signs of liver disease or biliary obstruction	Stop medication immediately and seek specialist help.
Self harm or suicidal ideation	Monitor for suicidal ideation, clinical worsening of mood and unusual changes in behaviour. New onset of suicidal behaviour should prompt discontinuation of medication pending further assessment.
Somnolence	Administer at a different time of day or reduce dose.
Dysphoria, agitation	Reduce dose and monitor effect.
Tachycardia, hypertension	Investigate and consider discontinuation or dose reduction.
Syncope suspected to have cardiac origin	Stop medication immediately and seek specialist advice.

Quelle: SIGN\_2009

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 22.01.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	1386
#2	"attention deficit hyperactivity disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1189
#3	"hyperkinetic syndrome":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#4	"ADHD":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1250
#5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	35
#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	68885
#7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	454
#8	child:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61733
#9	children or adolescent* or youth or pediatric*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	117589
#10	#1 or #2 or #3 or #4	1856
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	117610
#12	#12 and #10 from 2008 to 2013	418

#12: 18 Cochrane Reviews, 20 Other Reviews, 8 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 22.01.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	17730
#2	Search (("attention deficit hyperactivity disorder"[Title/Abstract]) OR "attention deficit hyperactivity disorders"[Title/Abstract]) OR "hyperkinetic syndrome"[Title/Abstract]) OR "adhd"[Title/Abstract]	15917
#3	Search (#1) OR #2	22266
#4	Search (("child"[MeSH Terms]) OR "adolescent"[MeSH Terms]) OR "pediatrics"[MeSH Terms]	2276902
#5	Search (((child*[Title/Abstract]) OR adolescent*[Title/Abstract]) OR "youth"[Title/Abstract]) OR pediatric*[Title/Abstract]	1092608
#6	Search (#4) OR #5	2573471
#7	Search (#3) AND #6	17981
#8	Search (#3) AND #6 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	6392
#10	Search (#3) AND #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-	301

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	Analysis; Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	
#11	Search (HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic* [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic* [Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31	58378
#12	Search (#21) AND #10 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31	225
#13	Search (#12) OR #10 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2013/12/31	361

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 22.01.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms]	17730
#2	Search (("attention deficit hyperactivity disorder"[Title/Abstract]) OR "attention deficit hyperactivity disorders"[Title/Abstract]) OR "hyperkinetic syndrome"[Title/Abstract]) OR "adhd"[Title/Abstract]	15917
#3	Search (#1) OR #2	22266
#4	Search (("child"[MeSH Terms]) OR "adolescent"[MeSH Terms]) OR "pediatrics"[MeSH Terms]	2276902
#5	Search (((child*[Title/Abstract]) OR adolescent*[Title/Abstract]) OR "youth"[Title/Abstract]) OR pediatric*[Title/Abstract]	1092608
#6	Search (#4) OR #5	2573471
#7	Search (#3) AND #6	17981
#8	Search (#3) AND #6 Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	6392
#10	Search (#3) AND #6 Filters: Practice Guideline; Guideline; Publication date from 2008/01/01 to 2012/12/31	8
#11	Search guideline*[Title]	44568
#12	Search (#11) AND #8	21
#13	Search ((#10) OR #12	27

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC per Handsuche sowie durch eine freie Internetsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „attention deficit“, „hyperkinetic disorder“, „Attention deficit hyperactivity disorder“ und „ADHD“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 407 Quellen.

## Literatur:

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Guidelines and recommendations for ADHD in children and adolescents. Ottawa, Ontario: CADTH, 2011. [http://www.cadth.ca/media/pdf/RC0290\\_ADHD\\_Children\\_Adolescents\\_overview.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/RC0290_ADHD_Children_Adolescents_overview.pdf), Zugriff am 22.01.2013.

**Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA).** Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP Guidelines), Third Edition. 2011. <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>, Zugriff am 22.01.2013.

**Dobie C, Donald WB, Hanson M, Heim C, Huxsahl J, Karasov R, Kippes C, Neumann A, Spinner P, Staples T, Steiner L, Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).** Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2012. [https://www.icsi.org/guidelines\\_more/catalog\\_guidelines\\_and\\_more/catalog\\_guidelines/catalog\\_behavioral\\_health\\_guidelines/adhd/](https://www.icsi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_behavioral_health_guidelines/adhd/), Zugriff am 22.01.2013.

**Kaiser Permanente ADHD Guideline Development Team.** Child/adolescent attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) clinical practice guideline. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute, 2009. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=33564>, Zugriff am 22.01.2013.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Diagnosis and Management of ADHD in children, young people and adults. (CG72). Stand: September 2008. London: NICE, 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42060/42060.pdf>, Zugriff am 21.01.2013.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. (sign112). Stand: Oktober 2009. Edinburgh, SIGN, 2009. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>, Zugriff am 22.01.2013.

**Seixas M, Weiss M, Muller U.** Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychopharmacol 2012; 26 (6): 753-65.

**The Royal Australasian College of Physicians.** Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Draft). Stand: Juni 2009. [http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/ch54\\_draft\\_guidelines.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/ch54_draft_guidelines.pdf), Zugriff am 24.01.2013.