

CI Depressie – amfetaminen

98

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

MDD: major depressive disorder

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

TRD: treatment resistant depression

Datum literatuursearch: 05/12/2022

CONCLUSIE

Het bewijs dat amfetaminen depressie kunnen verergeren is niet overtuigend. Daarnaast geeft een overgroot deel aan dat amfetaminen de depressie kunnen verlichten, of dat er geen effect is. De amfetaminen zullen daarom niet worden bewaakt.

Ontkrachtend bewijs

In meerdere studies is een verbetering van depressie gezien bij behandeling met methylfenidaat. Vaak gaat dit echter om kortdurende studies met weinig deelnemers. [Sullivan, Lavretsky, Kerr, Gloubchik, Gürkan, Mantani, Check]

Geen effect op depressie

In een studie waar methylfenidaat vergeleken is met placebo bij patiënten met TRD, werd geen significant verschil gezien. [Patkar] Een andere studie bij patiënten met vergevorderd kanker vond ook geen significant verschil tussen methylfenidaat en placebo. [Centeno] In een grote retrospectieve studie werd bovendien geen verschil gezien in de eindpunten psychiatrische opname en duur van verblijf als gevolg van depressie door gebruik van zowel methylfenidaat als (lis)(dex)amfetamine. [Rohde]

Verergering depressie

Één case-report meldt een verergering van depressie bij een kind na start van methylfenidaat.

De SPC van methylfenidaat en dexamfetamine melden dat deze middelen een mogelijke depressie na staken weer zichtbaar kunnen maken na staken. De fabrikanten raden aan om deze patiënten te monitoren na staken.

Op basis van het gevonden bewijs zullen de amfetaminen niet bewaakt worden. Er is onvoldoende bewijs dat amfetaminen de symptomen van een bestaande depressie verergeren.

De waarschuwing van de fabrikant dat depressie na staken kan optreden, valt onder geprotocolleerde zorg.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Methylfenidaat verbetert bij ADHD de emotionele regulatie. Dit zou mogelijk het effect op zelfbeschadiging en suïcidaliteit verklaren, omdat de emoties van depressieve patiënten dan ook beter gereguleerd kunnen worden. [Rohde]

Veel studies hebben onderzoek gedaan bij patiënten met ADHD die depressieve symptomen hadden, maar waar geen MDD was vastgesteld. Mogelijk verklaart dit waarom veel studies wel een verbetering zien in depressieve symptomen, terwijl studies bij patiënten zonder ADHD dit niet zien. [Patkar]

PICO

P(atient)	Patiënt met depressie
-----------	-----------------------

I(ntervention)	Amfetaminen (amfetamine, dexamfetamine, lisdexamfetamine, methylfenidaat)
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder depressie)
O(utcome)	Verergering van depressieve klachten

Zoektermen:

PUBMED: (depression[Mesh] OR (depressive disorder[Mesh])) AND (amphetamine[Mesh] OR dextroamphetamine[Mesh] OR (lisdexamfetamine dimesilate[Mesh]) OR methylphenidate[Mesh])
Filter: human, English, 2005-2013

EMBASE: (search later nog uitvoeren)

Dit is een herziening van een rapport uit 2005. Er is daarom gezocht vanaf 2005. Het oude rapport bevat geen relevante literatuur om over te nemen in dit rapport.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Patkar AA, Masand PS, Pae CU, Peindl K, Hooper-Wood C, Mannelli P, Ciccone P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol. 2006 Dec;26(6):653-6. RCT	N=30	Resultaten - Er is gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van augmentatie met 4 weken methylfenidaat (18-54 mg/dag) t.o.v. placebo bij patiënten met TRD. De patiënten bleven hun antidepressiva wel gebruiken. - De reductie in de depressieschaal (Hamilton Depression rating scale) was niet significant verschillend tussen de twee groepen (methylfenidaat -6,9; placebo -4,7; p=0,22). - Wel was er meer respons in de methylfenidaatgroep (40% t.o.v. 23,3%), maar ook dit was niet statistisch niet significant. Opmerkingen auteurs 10 patiënten hebben de studie niet afgemaakt, waardoor de studie onvoldoende power had. - Mogelijk was de respons minder goed omdat deze patiënten geen ADHD hadden.

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Sullivan DR, Mongoue-Tchokote S, Mori M, Goy E, Ganzini L. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of methylphenidate for the treatment of depression in SSRI-treated cancer patients receiving palliative care. Psychooncology. 2017 Nov;26(11):1763-1769. RCT	N=17	Resultaten - Er werd gekeken naar het effect van methylfenidaat op depressie bij patiënten die behandeld werden voor palliatieve depressie met SSRI's. - Na 18 dagen waren 85% van de patiënten in de methylfenidaatgroep tegenover 60% bij placebo in remissie (p=0,22). - De gemiddelde tijd tot depressie remissie was 10,3 dagen in de methylfenidaatgroep, bij placebo 8,1 (p=0,48). - Nadat de patiënten in remissie waren, kreeg 1 patiënt uit de methylfenidaat een terugval, tegenover 5 in de placebogroep (p=0,18). Opmerkingen auteurs - De groepsgrootte was erg beperkt doordat er werd gekeken naar palliatieve patiënten. - Ook was er een hoge uitval door bijwerkingen.
Kerr CW, Drake J, Milch RA, Brazeau DA, Skretny JA, Brazeau GA, Donnelly	N=15	Resultaten

JP. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2012 Jan;43(1):68-77. RCT		• Er werd gekeken naar het effect van methylfenidaat 5 mg t.o.v. placebo bij patiënten in een hospice op vermoeidheid en depressie. • Op dag 0 hadden 86,6% van de patiënten in de methylfenidaatgroep, en 60% van de placebogroep depressie. • Patiënten uit de methylfenidaatgroep die klinisch significante depressie hadden op dag 0, verbeterde na dag 14 klinisch significant op 3 depressiemetingen t.o.v. de placebogroep. Opmerkingen auteurs • Er waren een aantal factoren aanwezig die voor confounding kunnen zorgen, zoals verschillende mate van ziekte in palliatieve zorg, polyfarmacie, comorbiditeit.
Centeno C, Sanz A, Cuervo MA, Ramos D, Hernansanz S, Gonzalez J, Almaraz MJ, Lama M, Vara F, Nabal M, Pascual A. Multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled clinical trial on the efficacy of methylphenidate on depressive symptoms in advanced cancer patients. BMJ Support Palliat Care. 2012 Dec;2(4):328-33. RCT	N=31	Resultaten • Er werd gekeken naar het effect van methylfenidaat (n=31) vs. placebo (n=38) op depressieve symptomen bij patiënten met vergevorderd kanker. • 45% in de methylfenidaatgroep, en 26% in de controlegroep hadden een respons (verschil 19%, 95%BI 4-39%, p=0,1). De depressieschaal daalde bij 58% van de methylfenidaatpatiënten, en bij 42% van de placebopatiënten binnen 7 dagen (verschil 16%, 95% BI 13-42%, p=0,29). Opmerkingen auteurs • Er vielen veel patiënten uit omdat het om palliatieve patiënten ging. Dit maakte het uitvoeren van het vooraf bedachte plan lastig. • Naarmate de studie vorderde leek het effect van methylfenidaat af te nemen (regressie naar het gemiddelde). Dit is ook gezien in andere palliatieve studies. Opmerkingen SHB • Er was in deze studie geen significant verschil in verbetering van depressie door methylfenidaat t.o.v. placebo.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van amfetaminen op het ontstaan van depressie en die het effect van amfetaminen vergeleken tussen patiënten met en zonder depressie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Golubchik P, Rapaport M, Weizman A. The effect of methylphenidate on anxiety and depression symptoms in patients with Asperger syndrome and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2017 Sep;32(5):289-293. Open label klinische studie	Resultaten • In deze studie is gekeken naar het effect van methylfenidaat (10-54 mg/dag) op depressieve symptomen bij patiënten met Asperger en ADHD (n=12) voor 12 weken. Het effect op depressie werd gemeten met een depressieschaal. • De ernst van depressieve symptomen was significant gedaald (CDI-score van $12,7 \pm 6,7$ naar $9,2 \pm 6,1$; p=0,046).

Lavretsky H, Reinlieb M, St Cyr N, Siddarth P, Ercoli LM, Senturk D. Combined citalopram and methylphenidate improved treatment response compared to either drug alone in geriatric depression: a randomized double-blind, placebo-controlled trial Am J Psychiatry. 2015 Jun;172(6):561-9. RCT	Resultaten • Het antidepressieve effect van methylfenidaat werd onderzocht door het toe te voegen aan citalopram. • Oudere patiënten met geriatrische depressie kregen methylfenidaat + placebo (n=47), citalopram + placebo (n=48) of citalopram + methylfenidaat (n=47). De dosering was 5-40 mg methylfenidaat per dag. • De methylfenidaatgroep had een remissierate van 29,79%. Er was geen verschil in remissie bij hogere doseringen. Bij de citalopramgroep was dit 41,86% bij 20 mg, en 56,41% bij 40 mg. De methylfenidaat + citalopramgroep had een remissierate van 60%. • De citalopram+methylfenidaatgroep had een significant grotere daling in de HDRS-score (depressieschaal) t.o.v. de andere twee groepen (t(137)=2,4, p=0,02). • Ook daalde de score in de eerste 4 weken significant sneller t.o.v. citalopram+placebo (slope difference = 0.54 (SE = 0.24), t(125) = 2.21, p = .03), maar niet t.o.v. methylfenidaat + placebo (slope difference = 0.07 (SE = 0.24), t(125) = 0.3, p= .7). Opmerkingen auteurs • Deze patiënten hadden een milde niet-acute depressie • Veel patiënten stopten tijdens de studie, waardoor het resultaat positiever kan zijn dan het daadwerkelijk is.
Gürkan K, Bilgiç A, Türkoglu S, Kiliç BG, Aysev A, Uslu R. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. J Psychopharmacol. 2010 Dec;24(12):1810-8. Open label klinische studie	Resultaten • De onderzoekers keken naar het effect van methylfenidaat op o.a. depressie bij 37 kinderen (leeftijd 8-14) met ADHD. • Na 3 maanden was de ernst van de depressie op een depressieschaal (CDI) significant gedaald (F(1.64,59.18) ¼ 9.47 , p=0,004). Opmerkingen auteurs • In eerdere studies is ook een antidepressief effect van methylfenidaat aangetoond. • Deze patiënten hadden alleen ADHD, en geen depressie. De baseline scores voor depressie waren vrij laag, en deze kinderen hadden geen MDD. • De CDI-score kan geen onderscheid maken in pure depressie of stemmingsinstabiliteit.
Rohde C, Brink P, Østergaard SD, Nielsen J. The use of stimulants in depression: Results from a self-controlled register study. Aust N Z J Psychiatry. 2020 Aug;54(8):808-817. Retrospectieve observationele studie	Resultaten • Er werd gekeken naar het effect van stimulantia bij depressieve patiënten in Denemarken op psychiatrische opname, duur van de opname en incidentie van zelfmoordgedachten/pogingen. Methylfenidaat (n=3354) en (lis)(dex)amfetamine (n=105) werden geïncludeerd in de studie. Patiënten werden vergeleken met zichzelf voor de start van het stimulans en maximaal 2 jaar gevolgd. • Starten van methylfenidaat leidde niet tot een vermindering in psychiatrische opname (gemiddelde -0,02 opnames. P=0,11) of de duur van de opname (gem. 0,13 dagen, p=0,74). Er werden wel minder opnames bij matige tot ernstige depressies gezien (0,09 p<0,001 en 0,18 p<0,001). • Bij de amfetamines nam het aantal opnames toe met 0,07 (p=0,045) en de duur van de opname nam toe met 1,14 dagen (p=0,03). Er waren te weinig gevallen van zelfbeschadiging/zelfmoordpogingen om een analyse te doen.

	• Ook na het stoppen van de stimulantia werd geen significant verschil gevonden in psychiatrische opname of duur van de opname. • Na de start van methylfenidaat was de incidentie van zelfbeschadiging en zelfmoordpogingen afgenomen met 54% (van 68 naar 31, $p=0,004$). Bij de amfetamines werd geen significant verschil gevonden. Opmerkingen auteurs • De toe- en afnames in psychiatrische opnames zijn waarschijnlijk niet klinisch relevant. • Er zijn geen gegevens vanuit de eerste lijn meegenomen, alleen uit psychiatrische ziekenhuizen.
Mantani A, Fujikawa T, Ohmori N, Yamawaki S. Methylphenidate in the treatment of geriatric patients with vascular depression: a retrospective chart review. Am J Geriatr Psychiatry. 2008 Apr;16(4):336-7. Retrospectieve database studie	Resultaten • Er is gekeken naar het effect van methylfenidaat (5-20 mg/dag) bij patiënten vasculaire depressie ($n=11$) (o.a. post-beroerte depressie). • 81,8% reageerde op methylfenidaat. De score op de HAM-D depressieschaal daalde van $19,4 \pm 11,9$ naar $2,9 \pm 5,8$ ($p=0,0044$).
Check JH, Jaffe A. Dextroamphetamine sulfate provided quick relief of severe post-partum depression that was recalcitrant to standard antidepressants and psychotherapy. Clin Exp Obstet Gynecol. 2017;44(2):272-274. Case-report Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • Een vrouw met een ernstige post-partum depressie die niet reageerde op antidepressiva en psychotherapie, startte met dexamfetamine verlengde afgifte 15 mg/dag. • De depressie verdween snel, waarbij ook haar migraine, slapeloosheid en chronische vermoeidheid verdween.
Lakić A. Depressive symptoms as a side effect of the sustained release form of methylphenidate in a 7-year-old boy with attention-deficit hyperactivity disorder. Vojnosanit Pregl. 2012 Feb;69(2):201-4. Case-report Alleen abstract beschikbaar	Resultaten • Een 7-jarige jongen met ADHD kreeg lage dosis methylfenidaat met verlengde afgifte. • Na een dosisverhoging ontwikkelde hij symptomen van depressie. • De behandeling werd gestopt en de depressieve symptomen verdwenen. Opmerkingen auteurs • Het optreden van depressie lijkt een zeldzame bijwerking. • Het precieze mechanisme hierachter is onbekend.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn depressie (3e revisie, 2013)	Geen relevante informatie.

GGZ richtlijn ADHD 04/02/2019	5.12.3 Behandeling ADHD met andere comorbide psychische problemen Bij comorbide angst-, dwang- en stemmingsproblemen (wanneer de ADHD-symptomen en/of gedragsproblemen op de voorgrond staan) verloopt de behandeling niet anders dan eerder beschreven, met uitzondering van een comorbide ernstige depressie. Deze laatste wordt in de regel als eerste behandeld. Zorgvuldige diagnose geeft helderheid Vanuit patiëntenperspectief is een zorgvuldige diagnose van groot belang. Volwassenen met ADHD hebben in hun leven vaak veel problemen gehad. Soms zijn hun klachten ten onrechte geïnterpreteerd als symptoom van andere aandoeningen, bijvoorbeeld depressie of burn-out 4.5 Differentiaaldiagnostiek Concentratieproblemen bij ADHD moeten worden onderscheiden van aandachtsproblemen die kunnen voorkomen in het kader van traumatische gebeurtenissen, een depressie of angststoornis
----------------------------------	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Concerta (methylfenidaat) * 26/09/2022	4.3 contra-indicaties Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie 4.4 waarschuwingen Continue monitoring De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, <u>depressie</u>, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, ontwenningssverschijnselen en overmatige dwangmatige herhaling. Beëindigen van de behandeling Na het onderbreken van de behandeling is een zorgvuldig supervisie vereist, omdat de behandeling mogelijk een depressie en chronische overactiviteit heeft gemaskeerd. Bij sommige patiënten kan een langdurige follow-up noodzakelijk zijn.
SPC Elvanse (lisdexamfetamine) 10/06/2022	4.4 waarschuwingen Plotse stopzetting na langdurige toediening van hoge doses leidt tot extreme vermoeidheid en mentale depressie.
Amfetamine	Geen SPC beschikbaar.

* geldt ook voor dexamfetaminesulfaat

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 april 2023