

Redaktion

G. Schulte-Körne, München
 D. Reinhardt, München

R. Pelz^{1,2} · T. Banaschewski² · K. Becker²

¹ Kinderklinik, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS

Eine Übersicht

Da die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) nicht nur eine der häufigsten psychiatrischen Störungen im Kindes- und Jugendalter ist, sondern auch bis ins Erwachsenenalter andauern kann, kommt ihrer Diagnose, die sich sehr komplex gestaltet, und Therapie eine wichtige Bedeutung zu. Neben Aufklärung, Beratung und Verhaltenstherapie kommt auch eine medikamentöse Behandlung in Frage, wofür verschiedene Substanzen in unterschiedlichen Darreichungsformen und Dosierungen zur Verfügung stehen.

Die hyperkinetische Störung (ICD-10) bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) (DSM-IV) ist mit einer Prävalenz von 5% betroffener Schulkinder eine der häufigsten psychiatrischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Die typischerweise vor dem 6. Lebensjahr auftretenden Symptome sind eine situationsübergreifende Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität. In 50% der Fälle besteht die Störung im Jugendalter fort, und fast 1/3 der Betroffenen hat auch im Erwachsenenalter noch deutliche Symptome [16, 37].

➤ ADHS kann bis ins Erwachsenenalter symptomatisch sein

Die komplexe Diagnosestellung, die entsprechend der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften zur Diagnostik und Therapie psychischer Störungen im Kin-

des- und Jugendalter [14] erfolgen sollte, orientiert sich an den internationalen Klassifikationssystemen psychischer Störungen (DSM-IV bzw. ICD-10) [4]. Sie erfordert Informationen sowohl aus der klinischen Beobachtung als auch dem häuslichen und schulischen Umfeld.

Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen

Grundlagen

Die Behandlung der hyperkinetischen und evtl. vorhandener komorbider Störungen sollte stets multimodal erfolgen, zu den Therapieoptionen gehören neben einer Aufklärung und spezifischen Beratung und/oder Verhaltenstherapie mit Eltern- und Lehreranleitung auch die Pharmakotherapie [14].

Pharmakotherapie

Sie ist dann indiziert, wenn die soziale Integration sowie die schulische Versetzung des Kindes gefährdet sind, altersnotwendige Entwicklungsschritte sonst nicht möglich wären und/oder verhaltenstherapeutische Interventionen nicht hinreichend erfolgreich waren [14]. Die Aufklärung und Beratung der Eltern und des Kindes bzw. Jugendlichen (Psychoedukation) sind immer Grundlage der Behandlung.

Nach den Studienergebnissen der MTA Cooperative Group [24, 25] ist bei Kindern mit einer ADHS sowohl die kombinierte Behandlung mit Medikation und Verhal-

tenstherapie als auch Medikation allein der Wirksamkeit einer reinen verhaltenstherapeutischen Behandlung mittelfristig überlegen. Auch langfristig (nach 36 Monaten) zeigte sich nach den im August 2007 publizierten Ergebnissen der MTA-Study Group [20], dass die Stimulanzientherapie eine sehr wirksame und wichtige Behandlungsform darstellt. Aber auch jenseits der medikamentösen Therapie zeigten sich günstige Verläufe, und eine kontinuierliche mehrere Jahre andauernde medikamentöse Therapie ist nicht in jedem Fall indiziert [29].

➤ Eine kontinuierliche mehrjährige medikamentöse Therapie ist nicht in jedem Fall indiziert

Die American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [2], die Leitlinien der American Academy of Pediatrics [4], die europäischen Richtlinien [37] sowie die Leitlinien der Deutschen Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendpsychiatrie [14] empfehlen für die Behandlung der ADHS den Einsatz von Stimulanzien. Der Einsatz von Atomoxetin als Mittel der ersten Wahl zur Primäreinstellung wird dann empfohlen, wenn

- die Familie eine Psychostimulanzienmedikation ablehnt,
- Tics oder Angststörungen assoziiert sind,
- eine 24-h-Wirkung dringend erforderlich ist und
- eine Gefahr für Substanzmissbrauch besteht [7, 14].

R. Pelz · T. Banaschewski · K. Becker

Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Eine Übersicht

Zusammenfassung

Die Leitlinien für die Behandlung hyperkinetischer Störungen im Kindes- und Jugendalter beinhalten neben einer medikamentösen Therapie nichtmedikamentöse – wie psychologische, pädagogische und psychosoziale – Maßnahmen. Die Diagnosestellung sollte in Übereinstimmung mit DSM-IV- bzw. ICD-10-Kriterien erfolgen und auf einer umfassenden Anamnese und diagnostischen Beurteilung beruhen. Eine Pharmakotherapie ist nicht immer angezeigt. Zum jetzigen Zeitpunkt sind Stimulanzien und Atomoxetin das Mittel der Wahl zur pharmakologischen Behandlung einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung. Sie sind indiziert, wenn verhaltenstherapeutische und psychoedukative Maßnahmen allein nicht ausrei-

chen. Mittlerweile sind neu zugelassene Medikamente und Arzneimittel hinzugekommen, deren Wirkung über den Tag anhält. Darüber hinaus wurde mit Atomoxetin ein Nichtstimulans zugelassen, das inzwischen häufig eingesetzt wird. Allerdings sind alle diese neuen Medikamente mit höheren Kosten verbunden, und die Auswahl zwischen ihnen kann schwierig sein. Der vorliegende Artikel gibt eine aktuelle Übersicht über die verschiedenen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) · Atomoxetin · Methylphenidat · Retardformen · Psychostimulanzien

Pharmacotherapy in children and adolescents with ADHD. An overview

Abstract

The clinical guidelines for hyperkinetic disorder in children and adolescents include, besides medication, nonpharmaceutical therapies such as psychological interventions and educational changes. The diagnosis should be made in accordance with DSM-IV criteria or the guidelines in ICD-10 and should be based on a full history and evaluation of the patient. Pharmacotherapy is not indicated for all children with this syndrome, and the decision to use any of the drugs must be based on a thorough assessment of the severity, impact, and developmental appropriateness of the child's symptoms. To date, stimulants and atomoxetine remain the preferred means of

treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) pharmacologically. Meanwhile, new drugs and drug preparations have been approved, the effects of which last through a substantial part of the day. In addition, atomoxetine as a nonstimulant has been licensed and is used often. However, all of these new drugs are associated with higher costs, and choosing among them can be difficult. This article provides an overview of the different pharmacological treatment options.

Keywords

ADHD · Methylphenidate · Atomoxetine · Slow-release preparations · Stimulants

In den NICE-Richtlinien zu Methylphenidat, Atomoxetin und Dexamfetamin aus dem Bericht des National Institute für Clinical Excellence [21] zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Methylphenidat (MPH), Atomoxetin und Dexamfetamin [15] werden MPH und Atomoxetin als Bestandteil eines umfassenden Behandlungskonzepts jener Kinder und Jugendlichen empfohlen, bei denen eine schwerwiegende ADHS diagnostiziert wurde.

Durch die Entwicklung und Zulassung neuer, länger wirkender Pharmaka und des selektiv noradrenerg wirkenden Atomoxetins hat sich die Therapie der Patienten mit ADHS deutlich verbessert, da eine von der Compliance abhängige Mehrfachgabe im Tagesverlauf nicht mehr notwendig ist.

Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über die verschiedenen in Deutschland erhältlichen ADHS-Medikamente geben und die Entscheidungsfindung, welches der Präparate bei welchem Patienten am hilfreichsten ist, unterstützen.

Stimulanzien

Sie sind durch ihren jahrzehntelangen Einsatz (seit 1944) derzeit die Medikamentengruppe zur Behandlung von ADHS mit der meisten Erfahrung. Weltweit gelten sie deswegen nach derzeitigem Kenntnisstand als Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen ADHS-Therapie. In **Tab. 1** ist eine Auswahl der verschiedenen zur ADHS-Behandlung verfügbaren Psychostimulanzien dargestellt, die derzeit in Deutschland zugelassen sind.

Zur ADHS-Behandlung verfügbare Psychostimulanzien

Methylphenidathydrochlorid

Es gehört zu den amphetaminähnlichen Substanzen und wird derzeit hauptsächlich zur medikamentösen Behandlung der ADHS eingesetzt.

Es hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin in die Präsynapse und erhöht so deren Konzentration im synaptischen Spalt. Dies führt zu einem erhöhten Signalaufkommen am Rezeptor. In einem geringem Maß hat Methylphenidat auch die Freisetzung von Katecholaminen zur Folge, die starke Er-

Tab. 1 Zurzeit in Deutschland zugelassene Psychostimulanzien

Psychostimulanz	Handelsnamen	Handelsformen	Initialdosis [mg]	Tagesdosis [mg]	Packungsgrößen	Kosten ^a [EUR]	
						AVP	FB
Methylphenidat	Ritalin®	Tbl. à 10 mg	2,5–5	10–40–60	20 (N1), 50 (N2)	49,62	51,09
	Medikinet®	Tbl. à 5, 10, 20 mg	2,5–5	10–40–60	20 (N1), 50 (N2); 20 (N1), 50 (N2), 100 (N3); 50 (N2)	34,93	51,09
	Equasym®	Tbl. à 5, 10, 20 mg	2,5–5	10–40–60	20 (N1), 50 (N2); 20 (N1), 50 (N2); 20 (N1), 50 (N2)	21,90	51,09
	Methylphenidat (1A Pharma, Hexal, ratiopharm, TAD)	Tbl. à 5, 10, 20 mg	2,5–5	10–40–60	20 (N1), 50 (N2), 100 (N3)	37,65 37,71 37,71 37,65	51,09
	Concerta®	Kps. à 18 mg Kps. à 36 mg Kps. à 54 mg	Nach individueller Titration mit IR-MPH	18–36–54	30 (N2)	53,68	33,12
	Medikinet® ret.	Kps. à 10, 20, 30, 40 mg	10–20	10–40–60	50 (N2)	34,93	36,10
	Equasym® Retard	Kps. à 10, 20, 30 mg	10–20	10–40–60	30 (N2)	56,41	36,10
	Ritalin® LA	Kps. à 20, 30, 40 mg	20	20–40–60	30 (N2), 60 (N3)	36,10	36,10
d-l-Amphetamin (Saft oder Kapseln)		Rezeptur erforderlich	2,5	5–40	–	–	–

^aMonatstherapiekosten für 20 kg schweres Kind; AVP Apothekenverkaufspreis, FB Festbetrag, IR-MPH „immediate release“-Methylphenidat, Kps. Kapseln, Tbl. Tabletten

höhung der Dopaminkonzentration wird aber in erster Linie durch Wiederaufnahmehemmung erreicht.

➤ MPH erhöht durch Wiederaufnahmehemmung die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt

Dosierungsrichtlinien sind **Tab. 1** zu entnehmen. Bei Schulkindern liegt die tägliche Dosis in der Regel zwischen 0,3 und maximal 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 1–3 Einzeldosen. Die Tagesdosis der schnell freisetzenden Applikationsformen von 60 mg oder die Maximaldosis von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag sollten in der Regel nicht überschritten werden [37]. Die Obergrenze ist in den Angaben der BtM-Verschreibungsverordnung der Bundesopiumstelle mit 1 mg/kg KG/Tag und 60 mg als Gesamttageshöchstosis festgelegt. Zur Objektivierung von Wirkung und auch unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei unklarem Ansprechen auf die Methylphenidatmedikation stellt ein Doppelblindversuch eine einfache Methode dar [12].

Nach oraler Verabreichung der unretardierten Form (MPH-IR, „immediate release“-MPH, z. B. Ritalin®, Equasym®,

Medikinet®, MPH ratiopharm®, MPH-Hexal®, MPHTAD®) wird die Wirksubstanz rasch und fast vollständig resorbiert. Die bereits nach 20 min einsetzenden klinischen Effekte halten etwa 3–4 h an, maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 1,5–2 h erreicht. Klinisch lässt die Wirkung nach 3–7 h nach, wobei jedoch große individuelle Unterschiede zu verzeichnen sind [27].

■ Mit nachlassender Wirkung nimmt die Symptomatik wieder zu, bei frühmorgendlicher Gabe häufig schon im Verlauf des Schultvormittags.

Früher wurde dem nachlassenden Effekt mit einer über den Tag verteilten Mehrfachgabe von MPH-IR begegnet. Durch die Entwicklung und Zulassung neuer, länger wirkender Pharmaka hat sich die Therapie der Patienten mit ADHS deutlich verbessert, da eine von der Compliance abhängige Mehrfachgabe im Tagesverlauf nicht mehr notwendig ist.

Ritalin LA® (Novartis), Equasym® Retard (UCB), Concerta® (Janssen-Cilag) und Medikinet Retard® (Medice) enthalten alle eine Mischung aus schnell und verzögert abgegebenem MPH; die verschiedenen Präparate unterscheiden sich in ihrer Ga-

lenik sowie im Anteil der schnell freigesetzten Komponenten.

Concerta®. Bei diesem Medikament findet ein osmotisches Pumpsystem Verwendung (OROS®), das konzipiert wurde, um eine Wirkungsdauer von 12 h zu erzielen. Eine Kapsel zu 18 mg enthält eine Beschichtung mit 4 mg zur schnellen Freisetzung (d. h. 22%).

In klinischen Studien hat sich Concerta® als ebenso wirksam erwiesen wie 3-mal täglich verabreichtes MPH [43]. In der Studie von Pelham et al. [28] wurde dazu allerdings eine um 20% höhere Dosis von Concerta® benötigt.

Nach oraler Verabreichung von Concerta® steigen die MPH-Konzentrationen im Plasma an und erreichen nach 1–2 h einen ersten Spitzenwert, da sich die Kapselbeschichtung auflöst. Danach steigen die Konzentrationen aufgrund der langsamen Freisetzung aus der Kapsel langsam an. Die Wirkung auf das Verhalten soll laut Angaben des Unternehmens etwa 12 h andauern [34]; die klinische Erfahrung lässt jedoch vermuten, dass diesbezüglich (wie auch bei anderen Präparaten mit retardierter Freisetzung) erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen.

Equasym Retard®. Die Kapseln enthalten sowohl schnell (30%) als auch retardiert freisetzende (70%) MPH-Kügelchen. Die Wirkung des MPH ist nahrungsunabhängig. Bei ähnlichen Tagesgesamtdosen hat Equasym Retard® eine kürzere Wirkungs-dauer (ungefähr 8 h) als Concerta®, ist jedoch während der ersten 4–5 h stärker wirksam [35]. Das Präparat wurde 2006 für den deutschen Markt zugelassen.

Medikinet Retard®. Es wurde 2004 in Deutschland zugelassen. Es besteht aus einer Mischung schnell (50%) und verzögert freisetzender MPH-Kügelchen (50%; aufgrund einer magensaftresistenten Umhüllung der Kügelchen). Die Wirkung hält über mindestens 7 h an und ist mit der einer 2-mal täglichen Gabe von nichtretardiertem MPH vergleichbar [16].

➤ **Medikinet Retard® sollte nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden**

Bei Einnahme auf nüchternen Magen erfolgt die Resorption des MPH deutlich beschleunigt, eine ausreichende Retardierung ist dann nicht mehr gewährleistet.

Ritalin LA®. Es enthält eine Mischung schnell und verzögert freisetzender MPH-Kügelchen und beruht auf dem patentierten Wirkstoffabgabesystem SODAS („spheroidal oral drug absorption system“). Die Anteile mit schneller bzw. retardierter Freisetzung liegen jeweils bei 50%. Das Präparat ist seit 2007 in Deutschland zugelassen.

Nach oraler Verabreichung von Ritalin LA® wird Methylphenidat rasch resorbiert und führt zu einem bimodalen Plasma-Konzentrations-Zeit-Profil. Die erste maximale Plasmakonzentration wird im Mittel 2 h nach der Verabreichung erreicht. Die Wirkung hält über mindestens 7 h an und ist nahrungsunabhängig.

Dexamphetamin (d-l-Amphetamin)

Es ist ebenfalls ein sehr wirksames Stimulanz. Die Wirkung und Nebenwirkungen sind klinisch vergleichbar mit denen von MPH, aber einige Patienten, die MPH-Nonresponder sind, sprechen auf Dexamphetamin an und umgekehrt.

Da Amphetamin in Deutschland nicht als Fertigarznei im Handel ist, muss es in-

dividuell auf einem Btm-Rezept rezeptiert und in der Apotheke als Saft oder in Kapseln hergestellt werden. Die Dosierung beträgt 0,1–0,3 (maximal 0,5) mg/kg Körpergewicht bzw. 10–20 mg Tagesdosis. Die maximale Tagesdosis von 40 mg sollte im Regelfall nicht überschritten werden.

Die Wirkdauer ist mit 3–6 h etwas länger als die von MPH (Maximum nach 1 1/2 h).

Pemolin

Es ist ein länger wirkendes Psychostimulans, welches in seiner Hauptwirksamkeit auf der Hemmung der Dopaminwiederaufnahme beruht. Aufgrund von Berichten von Leberschädigungen wurde das Präparat vor 2006 vom Markt genommen [11, 26].

Weitere Stimulanzen

Über die internationale Apotheke ist das Sustained-Release-MPH-Präparat Ritalin SR® erhältlich [22]. In den USA gibt es zudem weitere kurz- (z. B. Focalin®) oder intermediär wirksame (z. B. Metadate ER®) Methylphenidatpräparate, die in Deutschland kaum verschrieben werden.

Außerdem existieren in den USA verschiedene Amphetaminpräparate mit kurzer (Adderal®, Dexedrine®), intermediärer (Dexedrine Spansule®) oder lang anhaltender Wirkdauer (Adderall XR®).

Unerwünschte Wirkungen und Missbrauch von Stimulanzen

Alle Stimulanzen können grundsätzlich unabhängig davon, ob es sich um schnell freisetzende oder retardierte Formulierungen handelt, auch unerwünschte Wirkungen (UEW) haben. Insgesamt sind diese aber selten und, wenn sie auftreten, oft vorübergehend. Zu ihnen gehören [39]:

- Insomnie,
- Appetitverlust,
- Wachstumsverzögerung,
- Bauchschmerzen und gelegentlich Dysphorie,
- Tics oder
- Agitiertheit.

Aufgrund von, wenngleich heterogenen, Berichten von Wachstumsverzögerungen [35, 36] sind kontinuierliche Kontrollen des Längenwachstums und der Gewichts-

zunahme anhand von Perzentilenkurven der Patienten mit ADHS indiziert und entsprechend auch in den Leitlinien der Fachgesellschaften [14] empfohlen. Persistiert eine Appetitminderung und nimmt ein Kind mit ADHS unter Stimulanzienmedikation nicht adäquat zu oder verlangsamt sich das Größenwachstum im klinisch relevanten Bereich, ist eine medikamentöse Umstellung zu empfehlen [32].

Kontraindiziert ist der Einsatz von Stimulanzien bei Schizophrenie, schwerer Depression, Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen, mittelschwerer bis schwerer Hypertonie, schwangeren oder stillenden Frauen, Angina pectoris, Glaukom, anamnestisch bekannter Überempfindlichkeitsreaktion oder gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidasehemmern. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit motorischen Tics, bestehenden Herzanomalien, Substanzabhängigkeit oder Alkoholabusus, bei Anorexia nervosa oder Suizidneigung in der Vorgeschichte [37].

Strategien für die Handhabung von Nebenwirkungen umfassen:

- Monitoring,
- Dosisanpassung des Stimulans,
- Umstellung der Medikation sowie
- zusätzliche medikamentöse Therapien zur Behandlung der Nebenwirkungen [37].

Das bedeutet für die Praxis, dass im Vorfeld der Verordnung eine körperliche Untersuchung stattfinden (EKG ist optional) und eine sorgfältige kardiologische Anamnese erfolgen sollten. Im Fall von Auffälligkeiten sollte eine kardiologische Untersuchung veranlasst werden. Anamnestisch zu erheben sind außerdem Hinweise auf ein Anfallsleiden oder einen Leberschaden. Aufgrund der Seltenheit von Blutdyskrasien sind routinemäßige Blutuntersuchungen nicht zwangsläufig notwendig, aber zur Patientensicherheit zu empfehlen.

Stimulanzen unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz, was mitunter manche Eltern irritiert. Das Risiko eines Substanzmissbrauchs und/oder einer Abhängigkeit wird durch eine sachgemäße störungsspezifische Behandlung mit Stimulanzen nicht erhöht [42].

Im Gegenteil, katamnestische Befunde sprechen sogar dafür, dass Kinder und Jugendliche mit ADHS, die mit Stimulan-

Tab. 2 Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Atomoxetin

Handelsname	Handelsformen (Tabletten) [mg/Tbl]	Initialdosis [mg]	Tagesdosis [mg]	Packungsgrößen	Kosten ^a [EUR]
Atomoxetin (Strattera®)	10	0,5 mg/kg KG	20–100 1,2 mg/kg KG, maximal 1,4 mg/kg KG	20 (N1) 50 (N2)	119,45
	18				
	25				
	40				
	60				

^aMonatstherapiekosten für ein 20 kg schweres Kind

zien behandelt wurden, seltener oder zumindest später Tabak, Alkohol und illegale Drogen konsumieren [17]. Unsachgemäße Anwendung (z. B. Injektion der Substanz in den Blutkreislauf und mangelhafte Kontrolle der Verordnung in einem „Drogenmilieu“) kann eine missbräuchliche Verwendung ermöglichen [38]. Bei Patienten mit ADHS und Suchtproblemen muss deswegen im Einzelfall entschieden werden, ob entweder Atomoxetin statt eines Psychostimulans indiziert ist oder das Psychostimulans selbst – unter der Hypothese, dass das schnell wirksame Stimulans die Symptome der ADHS bei einem sehr motivierten und complianten Patienten so verbessert, dass auch das Suchtrisiko minimiert wird.

Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (Atomoxetin)

Zulassung, Verträglichkeit und Wirkung

Im Dezember 2004 wurde auch in Deutschland der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Atomoxetin (Strattera®) für Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit ADHS zugelassen (■ Tab. 2). In den USA wurde die Substanz bereits 2002 und in Großbritannien 2004 zugelassen. Das Medikament, das nicht zu den Psychostimulanzien zählt, wird insgesamt gut vertragen und reduziert bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS die Impulsivität und motorische Unruhe und verbessert die Aufmerksamkeitsleistung [10].

Laut einiger renommierter Fachgremien [2, 13, 21] zählt Atomoxetin neben Stimulanzien zu den Medikamenten der ersten Wahl in der Behandlung der ADHS. Sein Einsatz als Mittel der ersten Wahl zur Primäreinstellung wird aus den bereits oben angeführten Gründen (Assoziation von Tics oder Angststörungen,

Gefahr eines Substanzmissbrauch usw.) empfohlen [5, 7, 14].

➤ Atomoxetin entfaltet seine volle Wirkung erst nach einer Behandlungsdauer von 6–8 Wochen

Es wirkt über eine hochselektive Hemmung des präsynaptischen Noradrenalintransporters, was zur Erhöhung der NoradrenalinKonzentration im synaptischen Spalt führt. Die Resorption nach oraler Einnahme ist gut und wird durch die Nahrung nur minimal beeinflusst. Die volle Wirkung stellt sich erst nach einer Behandlungsdauer von 6–8 Wochen ein. Sobald die vollständige klinische Wirksamkeit erreicht wurde, scheint diese über den gesamten Tag hinweg auf relativ konstantem Niveau anzuhalten.

Unerwünschte Wirkungen von Atomoxetin

Ihr Spektrum ist bezüglich Appetitmangel, Kopfschmerzen und Bauchschmerzen dem der Psychostimulanzien vergleichbar. Schlafstörungen sind unter Atomoxetin seltener, Müdigkeit und Mattigkeit können auftreten. UEW kommen eher zu Beginn der Therapie vor und sind abhängig von der Höhe der Dosis, der Geschwindigkeit der Dosissteigerung und dem Zeitpunkt der Einnahme.

Da das Medikament im Vergleich zu den Stimulanzien erst kurz auf dem Markt ist, fehlen Langzeiterfahrungen. Aufsichtsbehörden wie die MHRA (Medicines and Health Care Products Regulatory Agency) in Großbritannien sammeln Spontanmeldungen über Probleme, die bei medikamentös behandelten Personen aufgetreten sind. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Ereignisse bestanden in Krampfanfällen [8, 18]. Suizidgedanken wurden

zwar selten berichtet, insgesamt aber signifikant häufiger im Vergleich zu Placebo [9]. Daher sollte auf das mögliche Auftreten von Depressionen oder Suizidalität geachtet werden [8]. Bei Anwendung von Atomoxetin kann es in seltenen Fällen außerdem zu Reizbarkeit, Wutausbrüchen oder Aggressionen kommen. Die Warnhinweise in Zusammenhang mit schwerer idiosynkratischer Hepatotoxizität sind mit denjenigen für Stimulanzien vergleichbar.

■ Die Behandlung mit Atomoxetin sollte beendet werden, wenn sich Zeichen oder Symptome eines Leberschadens entwickeln.

Beschrieben wurden außerdem das Auftreten von Hypertonie (<0,01%) unter Atomoxetin und eine Verlängerung des QT-Intervalls (<0,01%). Im Gegensatz zu Stimulanzien lassen die vorläufigen Daten zu Atomoxetin weder ein Missbrauchspotenzial noch langfristige klinisch relevante Wirkungen auf das Wachstum erkennen [33].

Nicht für die Behandlung des ADHS zugelassene Medikamente

Trizyklische Antidepressiva, Antihypertensiva, Neuroleptika und Bupropion

Von inzwischen untergeordneter Bedeutung sind mittlerweile andere, nicht für die Behandlung der ADHS lizenzierte Pharmaka der 3. und 4. Wahl, wie trizyklische Antidepressiva, Antihypertensiva und Bupropion [6, 19, 37].

Imipramin und Desipramin sind trizyklische Antidepressiva mit einer antihyperaktiven Wirkung, die wahrscheinlich auf ihrer Fähigkeit zur Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme beruht. Insbesondere Desipramin ist aufgrund seiner potenziell kardiotoxischen Wirkung

nicht mehr zu empfehlen [40]. UEW von Imipramin umfassen Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Angst, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Schwitzen, Verstopfung, verschwommenes Sehen, Hypotonie, Tachykardie, EKG-Veränderungen (EKG: Elektrokardiogramm), Gewichtszunahme, Übelkeit und allergische Reaktionen der Haut. Puls, Blutdruck und EKG-Kontrollen werden nach jeder Dosiserhöhung und danach alle 3 Monate empfohlen. Weiterhin sollten Plasmaspiegel überwacht werden [37]. Trizyklische Antidepressiva werden in der Regel in Erwägung gezogen, wenn sich Stimulanzien und Atomoxetin als unwirksam erwiesen haben, sich Tics verschlimmerten oder es zu emotionale Störungen kam [31].

► Clonidin und Guanfacin sind Medikamente der 4. Wahl

Clonidin und Guanfacin sind α_2 -noradrenerge Wirkstoffe, die einen präsynaptischen Effekt zur Verringerung der Freisetzung von Noradrenalin haben. Sie werden eingesetzt als Medikament der 4. Wahl. Die UEW sind Sedierung, Benommenheit und Depression, orthostatische Hypotonie und Herzrhythmusstörungen. Diese Medikamente sollten nicht abrupt abgesetzt werden [37].

Neuroleptika wie Risperidon oder Pipamperon sind weniger effektiv bei hyperaktivem Verhalten als Stimulanzien, und sie bewirken nicht zuverlässig kognitive Verbesserungen. Sie können hilfreich sein, wenn zusätzlich eine tief greifende Entwicklungsstörung, komorbid ausgeprägt aggressives oder impulsives Verhalten oder affektive Instabilität bestehen – v. a. in Fällen mit geistiger Behinderung [1].

Diskussion

Eine medikamentöse Therapie der ADHS stellt nur einen Baustein in einem multimodalen Therapiekonzept dar, und eine alleinige Pharmakotherapie ohne weitere therapeutische Interventionen und Begleitung entspricht nicht den geforderten Therapiestandards. Nicht bei allen Kindern mit ADHS ist eine Medikation notwendig, sondern nur bei ausgeprägtem Schweregrad und wenn Beratung und Verhaltenstherapie allein nicht ausreichen. Zu einem guten Therapiemanagement ge-

hört neben den üblichen Kontrolluntersuchungen auch die Überprüfung,

- ob noch eine Medikation notwendig ist
- oder nicht mehr;

und wenn eine Medikation weiterhin notwendig ist,

- ob die Dosierung dem steigenden Körpergewicht angepasst werden muss,
- oder, bei Nichtansprechen auf die Medikation trotz ausreichender Dosierung,
 - entweder eine medikamentöse Umstellung erfolgen muss oder,
 - je nach Symptomen und komorbiden Störungen, eine Zusatzmedikation notwendig wird.

Die Behandlung sollte zunächst 6–12 Monate täglich, also auch an den Wochenenden und in den Ferien, durchgeführt werden. Dabei zeigen die Auswirkungen von sporadischem, meist unbeabsichtigtem Auslassen von Einzeldosen eine weiter bestehende Notwendigkeit der Therapie auf. Ein Auslassversuch zur Überprüfung der weiteren Indikation einer Medikation sollte erstmalig nach etwa 1-jähriger Therapie unter engmaschiger Kontrolle der Kernsymptomatik erfolgen [12] und in Zeiten regulärer Belastung, also explizit nicht in den Schulferien.

Mittlerweile stehen zahlreiche wirksame und gut untersuchte Medikamente (Stimulanzien und Atomoxetin) zur Behandlung des ADHS im Kindes- und Jugendalter zur Verfügung. Welches letztendlich zum Einsatz kommt, muss individuell entschieden werden. Dabei ist auch zu beachten, dass jedes Medikament seine individuellen unerwünschten Wirkungen hat.

Darüber hinaus ist es wichtig, zu wissen, dass eine medikamentöse Therapie ADHS nicht „heilt“, aber dabei hilft, die Lebensqualität durch die Reduktion der Kernsymptomatik zu verbessern und individuelle Kompensationsstrategien für diese zu erwerben.

Fazit für die Praxis

Nicht bei allen Patienten mit ADHS ist eine Medikation notwendig, sondern nur bei entsprechenden Schweregraden und wenn Beratung und Verhaltenstherapie

allein nicht ausreichen. Ist sie erforderlich, kommt sie nur zusätzlich zu diesen nichtmedikamentösen Interventionen in Betracht, niemals allein. Eventuell bestehende Komorbiditäten müssen diagnostiziert und bei der Wahl der Therapiemodalität ebenso wie evtl. Begleitmedikationen berücksichtigt werden. Die medikamentöse Behandlung ist in regelmäßigen Abständen hinsichtlich der weiteren Notwendigkeit, ihrer Dosis, ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen zu prüfen und individuell anzupassen, wobei u. U. zu anderen Produkten gewechselt werden muss. Je vielschichtiger und individuell passender eine Therapie ausgerichtet ist, desto besser kann durch sie eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Pelz



Kinderklinik, Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,
68163 Mannheim
reta.pelz@
kikli.ma.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Bei Dr. R. Pelz besteht kein Interessenkonflikt. Prof. T. Banaschewski nahm eine Beratertätigkeit für die Firmen Eli Lilly, Medice, Novartis, Pfizer, Shire und UCB wahr. Er erhielt finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen oder Konferenzen oder Honorare für Vortragstätigkeit von den Firmen Eli Lilly, Janssen Cilag, Medice, Novartis und UCB. PD Dr. K. Becker erhielt finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen/Konferenzen oder Vortragshonorare von den Firmen Eli Lilly, Shire und Astra Zeneca.

Literatur

1. Aman MG, De Smedt G, Derivan A et al.; Risperidone Disruptive Behavior Study Group (2002) Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 159: 1337–1346
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2004) Guidelines for managing attention deficit hyperactivity disorder; version 2.0. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington, DC
3. American Academy of Pediatrics (2000) Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 105: 1158–1170
4. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual for mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC

5. Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (2007) Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., aktualisierte Fassung Januar 2007. Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., Forchheim, <http://www.ag-adhs.de/public/index.php>
6. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann R et al. (2004) Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Suppl 1] 13: I 102–I 116
8. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al. (2008) Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen. Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien. Teil 1: Übersicht und Empfehlungen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 36: 81–95
9. Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J et al. (2005) Meta-analysis of suicide-related events in atomoxetine treated patients. Poster, 52nd Annual AACAP Meeting, Toronto
11. Berkovitch M, Pope E, Phillips J et al. (1995) Pemo-line-associated fulminant liver failure: testing the evidence for causation. *Clin Pharmacol Ther* 57: 696–698
12. Bliznakova L, Gerstner S, Schmidt MH et al. (2007) Der Methylphenidat-Doppelblindversuch – Indikation und Durchführung. *Klin Padiatr* 219: 9–16
13. Canadian ADHD (2007/2008) Canadian ADHD Practice Guidelines 2007/2008. Canadian ADHD, Toronto, Ontario, <http://www.caddra.ca>
14. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie et al. (Hrsg) (2007) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, 3. überarb erw Aufl. Deutscher Ärzte-verlag, Köln
15. Dillon A (2006) Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. National Institute of Clinical Excellence, London
16. Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G (2000) Hyperkinetische Störungen. Leitfaden Kinder und Jugendpsychotherapie. Hogrefe, Göttingen
17. Faraone SV, Wilens T (2003) Does stimulant treatment lead to substance use disorders? *J Clin Psychiatry* [Suppl 1] 64: 9–13
18. Himpel S, Banaschewski T, Heise CA et al. (2005) The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf* 4: 311–321
21. King S, Griffin S, Hodges Z et al. (2004) Methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children (commercial in confidence information removed). Centre for Reviews and Dissemination (CRD), York, http://www.nice.org.uk/pdf/ADHD_assessment_report.pdf
22. Knölker U (2001) ADHS; Fakten, Legenden, Probleme und Lösungen. Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie. UNI-MED, Bremen
23. Krause J, Ryffel-Rawak D (2000) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Psycho* 26: 209–223
24. MTA Cooperative Group (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1073–1086
27. Pelham WE Jr, Greenslade KE, Vodka-Hamilton M et al. (1990) Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention deficit-hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine and pemoline. *Pediatrics* 86: 226–237
28. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L et al. (2001) Once a day concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 107: E105
29. Pelz R, Banaschewski T, Becker K (2008) Effekte und Folgen der Langzeittherapie des ADHS mit Stimulanzien – eine Auswertung. *Kinderärztl Prax* 79
31. Singer HS, Brown J, Quaskey S et al. (1995) The treatment of attention deficit-hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 95: 74–81
35. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T et al. (2004) A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 113: e206–e216
36. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. (2007) Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA followup. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1015–1027
37. Taylor E, Doepfner M, Sergeant J et al. (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorders. A first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Suppl 1] 13: I 7–30
38. Volkow ND, Swanson JM (2003) Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 160: 1909–1918
39. Weber P, Bubl R, Lüttsch J et al. (2003) Nebenwirkungen einer Methylphenidat-Therapie bei Schulkindern, Prävalenz und assoziierte Faktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 151: 399–404
41. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J et al. (2001) A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 158: 282–288
43. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W et al. (2001) Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 108: 883–892

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.MonatsschriftKinderheilkunde.de



• Kongressnews
• Spannendes aus der Welt der Medizin
• Interviews
Jeden Monat neu!

Jetzt kostenlos downloaden unter
www.springer.de/podcast