

Redaktion

D. Reinhardt, München

K. Sevecke¹ · R. Dittmann^{2,3} · G. Lehmkuhl¹ · M. Döpfner¹

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Klinikum der Universität Köln · ² Psychosomatische Abteilung, Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf · ³ Medizinische Abteilung, Lilly-Deutschland-GmbH, Bad Homburg

Atomoxetinbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS

Klinische Fragen und Antworten

Die hyperkinetischen Störungen (HKS; ICD-10) bzw. die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS; DSM-IV) gehören zu den häufigsten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Die Häufigkeit von ADHS bei Kindern und Jugendlichen beträgt zwischen 2% und 6%. In mindestens 50% der Fälle besteht die Störung im Jugendalter fort und mindestens 1/3 der Betroffenen zeigt auch im Erwachsenenalter deutliche Symptome [12].

Die Störung im Kindesalter ist durch Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität gekennzeichnet, bei Jugendlichen und Erwachsenen ist die Hyperaktivität oft rückläufig, während Unaufmerksamkeit, Ablenkbarkeit und Desorganisation überwiegen [1]. Zu den Therapieoptionen gehören neben einer spezifischen Verhaltenstherapie – bei Kindern und Jugendlichen mit Eltern- und Lehreranleitung – die Pharmakotherapie bzw. die Kombination beider (multimodale Therapie) [11, 41]. Die Wirksamkeit von Methylphenidat (MPH) bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS ist durch Metaanalysen und systematische Zusammenfassungen von Behandlungsergebnissen an mehreren tausend Kindern inzwischen gut belegt. Die Substanz reduziert die Kernsymptome: Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität. Die Responder-Rate für Kinder und Jugendli-

che liegt bei etwa 75% [14]. Retard-Präparate verlängern die Wirkdauer und erwiesen sich als ähnlich wirkungsvoll wie die mehrfache Gabe von schnell freigesetztem MPH [13, 34, 41].

Atomoxetin (Strattera)

Es ist ein hochselektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, der mittlerweile in den USA, Argentinien, Australien, der Dominikanischen Republik, Mexiko und Peru für die Therapie von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen worden ist; in Europa ist die Substanz seit Sommer 2004 in England verfügbar. Es gingen zahlreiche Studien voraus, die mehr als 4000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene einschlossen. Die publizierten Daten werden im Hinblick darauf, dass die Zulassung in Deutschland für das 1. Halbjahr 2005 erwartet wird, in einer vergleichenden Übersicht für Kinder und Jugendliche bezüglich klinischer Fragen zur Wirksamkeit, Wirkdauer, unerwünschten Effekten, Dosieranleitung usw. vorgestellt und diskutiert.

Es liegen auch Studien zu Atomoxetin (ATMX) bei Patienten bis zum 60. Lebensjahr [2, 3, 25, 33] vor, die insgesamt eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit belegen, was in der vorliegenden Arbeit aufgrund des Alters jedoch nicht im Fokus stehen soll.

Pharmakologie

ATMX wirkt über eine hochselektive Hemmung des präsynaptischen Noradrenalintransporters. So erhöhen sich – nach tierexperimentellen Untersuchungen – die Noradrenalin-konzentration (und indirekt die Dopaminkonzentration) im präfrontalen Kortex; im Striatum und Nucleus accumbens verändert sich der Dopaminspiegel nicht [10]. Atomoxetin-HCl (Strattera) ist das (R)-Enantiomer, der chemische Name lautet (-)-N-Methyl-3-Phenyl-3-(o-Tolyloxy)-Propylamin-Hydrochlorid. Es ist ein weißer Feststoff mit einer Löslichkeit von 27,8 mg/ml in Wasser.

ATMX wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch die Nahrungsaufnahme nur minimal beeinflusst, sodass es unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Einnahme normalerweise 63%. Die maximale Plasmakonzentration wird 1–2 h nach der Einnahme erreicht. Bei therapeutischen Konzentrationen ist ATMX im Plasma zu 98% an Albumin gebunden. Die Halbwertszeit beträgt 4–5 h. Über das Cytochrom-P450-2D6-Isoenzym erfolgt der Abbau in der Leber. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils als 4-Hydroxyatomoxetin-O-Glucuronid über die Niere (>80%) und über die

Fäzes (<17%). Ein geringer Teil der Bevölkerung (etwa 7% der Kaukasier und 2% der Afroamerikaner) gehört zu den so genannten langsamen Metabolisierern mit einer reduzierten Enzymaktivität von Cytochrom-P450-2D6 und einer in Folge dessen langsameren Elimination. Bei diesen Personen können bis zu 5fach erhöhte Plasmaspitzenkonzentrationen und eine deutlich verlängerte Plasmahalbwertszeit von bis zu 24 h auftreten [8].

Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen

Die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von ATMX in der Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien untersucht (■ Tab. 1). Die Effektstärken liegen bei etwa 0,7 [19, 20] und sind damit annähernd so hoch wie bei MPH [14]. Die Untersuchung von Sutton et al. [40] an 918 Kindern und Jugendlichen belegte eine abhängig von der Behandlungsdauer ansteigende Effektstärke (0,6–0,8), ursächlich scheint mehr ein Zeit- als ein Dosisseffekt zu sein.

In 2 multizentrischen plazebokontrollierten Studien mit insgesamt 291 ADHS-Patienten im Alter von 6–16 Jahren wies ATMX eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auf [37]. Die Auswertung einer Subgruppe dieser Multicenterstudie von 51 Mädchen im Alter von 7–13 Jahren legte die Wirksamkeit von ATMX auch bei ADHS-Patientinnen dar [7]. In einer offenen Dosierungsstudie an Kindern von 7–14 Jahren ließen sich bei einer mittleren Dosis von 1,9 mg/kg KG/Tag deutliche medikamentöse Effekte auf die ADHS-Kernsymptomatik bei geringen unerwünschten Effekten nachweisen [36].

In einer randomisierten Doppelblindstudie an 297 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren zeigte sich ATMX gegenüber Plazebo in der Reduktion von ADHS-Symptomen und in der Verbesserung sozialer Fähigkeiten sowie des Zusammenlebens in der Familie deutlich überlegen [28]. Eine mittlere Dosierung von 1,8 mg/kg KG/Tag hatte jedoch im Vergleich zur Dosierung von 1,2 mg/kg KG/Tag hinsichtlich der Kernsymptomatik keine besseren Effekte, sodass die ge-

Monatsschr Kinderheilkd 2006 · 154:894–902 DOI 10.1007/s00112-005-1153-y
© Springer Medizin Verlag 2005

K. Sevecke · R. Dittmann · G. Lehmkuhl · M. Döpfner

Atomoxetinbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Klinische Fragen und Antworten

Zusammenfassung

Es wurde eine systematische Literaturanalyse der publizierten klinischen Studien sowie der Posterbeiträge über Atomoxetin durchgeführt, um so detailliert zur Pharmakologie, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Wirkdauer, Einsetzbarkeit bei komorbiden Störungen, zum Vergleich von Atomoxetin mit Methylphenidat, zu unerwünschten (Langzeit)Effekten und zur Langzeitwirkung Stellung nehmen zu können. Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer und als erste Substanz, die nicht zur Gruppe der Stimulanzien gehört, für die Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Die Wirksamkeit ist in klinischen Studien an über 4000 Patienten erprobt worden. Atomoxetin erwies sich im Hinblick auf die Reduktion von Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörung als überlegen im Vergleich zu Plazebo. Es gibt Hinweise auf eine ähnlich gute oder etwas geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Methylphenidat. Im Regelfall wurde Atomoxetin gut vertragen. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind Verminderung des Appetits, Abdominalbeschwerden, Müdigkeit und Schwindel. Diese wurden als mild eingestuft und traten meist zu Therapiebeginn auf. Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass Atomoxetin eine viel versprechende Substanz zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ist.

tät und Aufmerksamkeitsstörung als überlegen im Vergleich zu Plazebo. Es gibt Hinweise auf eine ähnlich gute oder etwas geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Methylphenidat. Im Regelfall wurde Atomoxetin gut vertragen. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind Verminderung des Appetits, Abdominalbeschwerden, Müdigkeit und Schwindel. Diese wurden als mild eingestuft und traten meist zu Therapiebeginn auf. Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass Atomoxetin eine viel versprechende Substanz zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen ist.

Schlüsselwörter

Kinder · Pharmakotherapie · Atomoxetin · ADHS · Verträglichkeit

Atomoxetine treatment of children and adolescents with ADHD. Clinical questions and answers

Abstract

This paper reviews the pharmacology, efficacy, duration, tolerance, and side effects of atomoxetine for children, adolescents, and adults. A systematic review of the clinical studies and poster abstracts which have been published in the literature was conducted. Atomoxetine is a highly selective inhibitor of the noradrenaline transporter, and the first non-stimulant compound that was FDA-approved in the US for the treatment of ADHD in children, adolescents and adults. In clinical studies, its efficacy was examined in more than 4,000 patients. Compared with placebo, atomoxetine was shown to be superior in reducing impulsivity, hyperactivity, and inattention.

There are indications of comparable efficacy to methylphenidate. In general, atomoxetine was well tolerated. The most frequently reported adverse events were a decrease in appetite, abdominal problems, somnolence, fatigue and dizziness. These were classified as mild and were mostly found at the beginning of treatment. The existing research results indicate that atomoxetine is a promising substance for the treatment of ADHD in children, adolescents, and adults.

Keywords

Pharmacotherapy · Atomoxetine · ADHD · Efficacy · Adverse events

Tab. 1 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen

Autor (Jahr)	Alter	Substanz	Dauer	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Studiendesign	[Jahre]	(Tagesdosis)	[Wochen]		
Spencer et al. (2001) [36] offene, prospektive Dosierungsstudie	7–14 n=30	5–45 mg (2-mal/Tag) ATMX	11	Deutliche Wirkung auf Kernsymptome; 75% Response	Rhinitis (33%); diastolische RR-Erhö- hungen; Pulserhöhung
Spencer et al. (2002) [37] randomisiert, doppelblind	6–16 Studie 1: n=147 Studie 2: n=144	5–45 mg (2-mal/Tag) ATMX vs. 1,5 mg/kg KG MPH vs. PBO	12	ATMX>PBO; keine Aussage zum Vergleich von MPH und ATMX	Appetitminderung (22%); Bauchschmerzen (31%); diastolische RR-Erhö- hungen (klinisch unbedeutend)
Kratochvil et al. (2002) [20] randomisiert, offen	10,4 n=228	1,0–2,0 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX (n=184) vs. 5–60 mg/Tag MPH (n=44)	10	ATMX=MPH; gute Verträglichkeit	Übelkeit (12%)+Schläf- rigkeit (11%); Gewichts- verlust; kardiologische UE unbe- deutend
Sangal et al. (2004) [31] randomisiert, doppelblind, crossover	6–14 n=79	1,56 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX vs. 1,12 mg/kg KG (3-mal/Tag) MPH	7	ATMX>MPH; weniger Schlafprobleme im El- tern- und Patientenurteil; kürzere Einschlafzeit; MPH: insgesamt geringere Schlafdauer	Insgesamt gute Verträg- lichkeit von ATMX und MPH
Kratochvil et al. (2003) [21] doppelblind	6–7 n=323	ATMX vs. PBO	Keine Angaben	ATMX>PBO; verträglich und wirksam bei 6–7 Jahre alten Kindern; Effektstärke: 0,7	Kopfschmerzen; Appetitminderung
Wigal et al. (2004) [45] randomisiert, doppelblind	6–12 n=215	1,2 mg/kg KG (1-mal/Tag) ATMX vs. 30 mg (1-mal/Tag) Adderall-XR	3	Adderall-XR>ATMX; objektiv und subjektiv deut- lichere Symptomreduktion 12-h-Effekt von Adderall-XR	Milde bis moderate UE ähnlich für beide Gruppen: Kopfschmerzen, Schlaflo- sigkeit; Appetitminderung, Bauchschmerzen
Michelson et al. (2001) [28] randomisiert, doppelblind	6–18 n=297	0,5; 1,2; 1,8 mg/kg KG (2-mal/ Tag) ATMX (n=213) vs. PBO (n=84)	8	ATMX>PBO; Effektstärke: 0,63; morgendliche Dosis bis zu 1,5 mg/kg/Tag; häufigste Dosis: 1,3 mg/kg; besseres soziales+familiäres Zusammenleben	Bauchschmerzen; Appetitminderung
Michelson et al. (2002) [26] randomisiert, doppelblind	6–16 n=170	0,5–1,5 mg/kg KG ATMX (n=85) vs. PBO (n=85)	6	ATMX>PBO; Effektstärke: 0,71; Einmaldosierung ausreichend; Effekte bis in den späten Nach- mittag/Abend spürbar	Gastrointestinale Beschwerden; Müdigkeit; Übelkeit und Bauch- schmerzen in den ersten 1–2 Tagen
Kelsey et al. (2004) [16, 17] randomisiert, doppelblind	6–12 n=197	0,8–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	8	ATMX>PBO; signifikante Symptomreduktion; Wirkung hält bis zum Abend und dem folgenden Morgen an; Effekt ab dem 1. Behandlungs- tag	<5% Abbrecher; Appetitminderung, Som- nolenz, Müdigkeit; keine RR-Veränderungen; signifikanter Gewichtsver- lust (–0,7 kg)
Kelsey et al. (2004) [18] open-label, prospektiv	6–17 n=482	1,0 mg/kg KG ATMX ??	Keine Angaben	Signifikante Symptomreduktion meistens den ganzen Tag lang; effektiv auch bei komorbiden Störungen (Tic, Angst); Schulleistungen z. T. verbessert; Verhalten und Familienklima verbessert	Gute Verträglichkeit; wenig Abbrecher

ringere Dosierung für die meisten Patienten als ausreichend erachtet wurde.

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei *jüngeren Kindern* zu überprüfen, wurde eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie an 323 Grundschulern (6–7 Jahre) durchgeführt [21]. Es zeigte sich bei einer guten Verträglichkeit eine deutliche Überlegenheit von ATMX gegenüber Plazebo. Als häufigste Nebenwirkung wurden Kopfschmerzen und Appetitminderung angegeben. Brown et al. [8] verglichen die Effekte bei Kindern und bei Jugendlichen anhand von Doppelblindstudien (296 Kinder und 120 Jugendliche im Alter von 6–18 Jahren) und konnten eine gleich hohe Responserate bei Kindern und Jugendlichen belegen.

Kelsey et al. [18] untersuchten in einer offenen Longitudinalstudie den Effekt von ATMX bei Kindern/Jugendlichen im naturalistischen Setting: Es zeigte sich auch bei Patienten mit komorbiden Angst-, Tic- oder Tourette-Störungen eine signifikante Symptomreduktion meist über den ganzen Tag. Schulleistungen, Verhalten und Familienklima verbesserten sich bei einem Teil der Patienten deutlich.

In den meisten Studien wurde das Elternurteil zur Prüfung der Wirksamkeit herangezogen. Weiss et al. [42] hingegen legten in ihrer doppelblinden Studie an 8- bis 12-jährigen Schülern primär das *Lehrerurteil* zugrunde und wiesen so für die mit ATMX behandelten Kinder im Vergleich zu den Plazebobehandelten eine deutliche Reduktion der ADHS-Symptomatik während der Schulsituation nach.

Wirkdauer

Die Halbwertszeit von ATMX beträgt 5–7 h. Zur Überprüfung der Wirksamkeit bei morgendlicher Einmaldosierung wurde eine randomisierte Doppelblindstudie an 170 Schülern (6–16 Jahre) durchgeführt. Es ließen sich deutliche medikamentöse Effekte auch bei Einmaldosierung bis zum späten Nachmittag/frühen Abend nachweisen. Die errechnete Effekstärke (0,71) entsprach der in früher durchgeführten Studien mit einer 2fach täglichen Gabe [26]. Eine Untersuchung von Kelsey et al. [16, 17] wies bei einer morgendlichen Einmaldosierung Effekte

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen (Fortsetzung)

Autor (Jahr)	Alter	Substanz	Dauer	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Studiendesign	[Jahre]	(Tagesdosis)	[Wochen]		
Wernicke et al. (2003) [43] randomisiert, doppelblind	10 <i>n</i> =1086	0,5–2 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX (<i>n</i> =612) vs. PBO (<i>n</i> =474)	10	Keine Angaben	Anstieg des systolischen RR bei Kindern/Jugendlichen; genereller Anstieg des Ruhepulses; Puls+RR sind nach Absetzen wieder normal; keine QT-Veränderung
Weiss et al. (2003) [42] doppelblind, randomisiert	8–12 <i>n</i> =153	0,8–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	7	ATMX>PBO; im Lehrerurteil deutliche Reduktion der Symptomatik in der Schulsituation	Appetitminderung; Gewichtsverlust
Brown et al. (2002) [8] doppelblind	6–11 <i>n</i> =296 12–18 <i>n</i> =120	1,2+1,8 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX vs. PBO	6–8	ATMX>PBO; gute Response; kein Unterschied in der Response zwischen Kindern und Jugendlichen	Keine Angaben
Allen et al. (2003) [4] randomisiert, doppelblind	12–18 <i>n</i> =122	0,5–1,8 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX vs. PBO	6–8	ATMX>PBO; signifikante Verbesserungen der Unaufmerksamkeit ($p<0,012$), der Hyperaktivität ($p<0,024$) und des oppositionellen Verhaltens	Anstieg der Herzrate; geringer Gewichtsverlust; keine QT-Verlängerung ($p<0,025$)
Sutton et al. (2004) [40] doppelblind	6–17 <i>n</i> =918	0,5–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	6–9	ATMX>PBO; Effektstärken von 0,6–0,8; Wirkung steigt mit Behandlungsdauer an und ist evtl. mehr eine Zeit- als eine Dosisfrage	Keine Angaben
Wilens et al. (2004) [46] Datenanalyse	6–17 <i>n</i> =1071	1,5–2,0 mg/kg KG	6–9	Effektiv bei Kindern und Jugendlichen; kein Effektstärkeunterschied zwischen Kindern und Jugendlichen	Keine Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen; kein Unterschied in Bezug auf Vitalzeichen, Gewicht, Körpergröße, Laborwerte und EKG

ADHD RS Attention Deficit Disorder Rating Scale; APRS Academic Performance Rating Scale; ARCI Addiction Research Center Inventory; ARS Adjective Rating Scale; ATMX Atomoxetin; CAARS Conners ADHD Adult Rating Scale; CDI Children's Depression Inventory; CDRS-R Children's Depression Rating Scale; CGI Clinical Impression Scale; CGI-ADHD-S Clinical Global Impressions-ADHD-Severity; CHQ Child Health Questionnaire; CY-BOCS Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; DSST Digit Symbol Substitution Test; ES Effektstärke fehlt hier!! FLUO Fluoxetine; HF Herzfrequenz; HRQOL health-related quality of life; Ju Jugendliche; Ki Kinder; KSADS-PL Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children-present and Lifetime; MASC Multidimensional Anxiety Scale for Children; MPH Methylphenidat; NW Nebenwirkung; PBO Plazebo; RR Blutdruck; SSRS-T Social Skills Rating System-Teacher; TSSR Tic Severity Self-Report; UE unerwünschtes Ereignis; VAS Visual Analog Scale; WRAADS Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale; YGTSS Yale Global Tic Severity

bis zum Abend und sogar bis zum darauf folgenden Morgen nach.

Wirksamkeit bei komorbiden Störungen

Es gibt vorläufige Hinweise darauf, dass ATMX auch begleitende depressive, ängstliche und oppositionelle Symptome sowie Ticstörungen reduziert (siehe ■ **Tab. 2**).

Kratchovil et al. [19] untersuchten in einer 8-wöchigen randomisierten Doppelblindstudie 173 Kinder (7–17 Jahre) mit ADHS und einer komorbiden affektiven Störung. Die Medikamentenkom-

binationen ATMX und Plazebo bzw. ATMX und Fluoxetin zeigten ähnliche Wirkungen, sodass ATMX auch als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS und komorbider Angststörung/Depression wirksam zu sein scheint. Bei Kindern mit einer ADHS und einer komorbiden oppositionellen Störung zeigte sich ATMX – insbesondere in geringen Dosen – für beide Störungsbilder wirksam [29].

Stimulanzen scheinen vorbestehende Ticstörung zu verschlechtern bzw. auszulösen (vgl. Fachinformationen). Eine 18-wöchige Doppelblindstudie mit AT-

MX an 148 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7–17 Jahren mit ADHS und komorbider Tic- bzw. Tourette-Störung untersuchte den Einfluss von ATMX auf diese komorbide Symptomatik [24]. Bei einer 2-maligen Dosis von 0,5–1,5 mg/kg KG/Tag ATMX kam es nicht zu einer Verschlechterung, sondern eher zu einer Verbesserung der Tic- bzw. Tourette-Symptomatik (Effektstärke 0,3).

Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und oppositionellen Symptomen reduzierten 1,8 mg/kg KG sowohl die Aufmerksamkeitsdefizit- als auch die oppositionellen Symptome. Es kam zu einer

Tab. 2 Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen mit komorbider Störung					
Autor (Jahr)	Alter	Substanz	Dauer	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Studiendesign	[Jahre]	(Tagesdosis)	[Wochen]		
	<i>n</i>				
Krachtovil et al. (2003) [19] randomisiert, doppelblind, Komorbidität mit affektiven Störungen	7–17 <i>n</i> =173	0,5–1,8 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX+PBO vs. ATMX+20 mg (1-mal/Tag) FLUO	8	ATMX+PBO ähnlich wie ATMX+FLUO; Monotherapie mit ATMX auch bei Komorbidität von ADHD+Angst/ Depression wirksam	ATMX+besser FLUO; FLUO: mehr NW (Ap- petitminderung, Übel- keit, RR, Puls)
McCracken et al. (2003) [24] doppelblind, Komorbidität Tic/Tourette- Syndrom	7–17 <i>n</i> =148	0,5–1,5 mg/kg KG (2-mal/Tag) ATMX vs. PBO	18	ATMX>PBO; ATMX senkt effektiv ADHD-Symp- tome (ES=0,6); keine Verschlimmerung der Tics; eher positive Wirkung (ES=0,3)	Nausea; Appetitminderung
Newcorn et al. (2003) [29] doppelblind, oppositionelle Störungen	8–18 <i>n</i> =297	0,5–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	9	Senkt auch bei Patienten mit op- positionellen Störungen effektiv die ADHD-Symptome; bei 1,8 mg/kg KG Reduktion der oppositionellen Symptome und Verbesserungen im sozialen und familiären Kontext	Keine Angaben

Legende der verwendeten Abkürzungen: s. Tab. 1

Tab. 3 Langzeitwirkung und unerwünschte Langzeitergebnisse von Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen					
Autor (Jahr)	Alter	Substanz	Dauer	Langzeitwirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Studiendesign	[Jahre]	(Tagesdosis)	[Jahre]		
	<i>n</i>				
Spencer et al. (2003 & 2004) [38, 39] offen, Langzeit	6–18 <i>n</i> =429	0,5–1,8 mg/kg KG	3	Gute Langzeitwirkung ohne Veränderung der altersent- sprechenden Entwicklung	Keine negativen Effekte auf Wachstum und Endgröße; initial geringeres Längenwachstum bei Errei- chen einer normalen Endgröße; kein Effekt auf Tanner-Stadien und sexuelle Entwicklung
Wernicke et al. (2002) [44] offen, Langzeit	7–17 <i>n</i> =325	ATMX (keine Anga- ben wie viel mg)	1,5	Keine Angaben	Kopfschmerzen, Schnupfen; Bauch- schmerzen, Übelkeit, Pharyngitis nehmen im Laufe der Zeit ab; im Mittel leichte Ge- wichtszunahme (2,6 kg); adäquates Längen- wachstum (4,4 cm); leichter Anstieg des di- astolischen (3,6 mmHg) und des systolischen (3,5 mmHg) RR; leichter Pulsanstieg (3,9); geringe QT-Verkürzung
Michelson et al. (2003) [25] offen, doppelblind Langzeit	6–1 <i>n</i> =4165	1,2–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	0,7	ATMX>PBO; Wirkung ähnlich wie in Akut- behandlungsphase; Symptomreduktion+bessere psychosoziale Anpassung	Appetitmangel; Übelkeit; gastrointestinale Beschwerden; Pharyngitis; UE ähnlich wie in Akutbehandlungsphase
Perwien et al. (2003) [30] offen, Langzeit	6–17 <i>n</i> =295	1,5 mg/kg KG (2- mal/Tag) ATMX	2	Gewinn an Lebensqualität; Lebensqualität über 2 Jahre stabil; 10% Non-Responder	Keine Angaben
Krachtovil et al. (2004) [23] Metaanalyse	6–7 <i>n</i> =192	1,2–2,0 mg/kg KG ATMX	1–2	Wirkung auch über 24 Monate vorhanden	Wenig UE; 1,6% Abbrecher; keine klinisch relevanten Veränderungen von EKG und Laborwerten
Wilens et al. (2004) [47] Metaanalyse	12–18 (13,7) <i>n</i> =414	1,41 mg/kg KG ATMX	1–2	Signifikante Symptom- reduktion nach 3 Monaten für mehr als 24 Monate	Wenig UE; 11,2% Abbrecher; angemessene Zunahme von Gewicht und Größe; keine EKG- oder Laborveränderungen

Legende: s. Tab. 1

Verbesserung im sozialen und familiären Kontext [29].

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atomoxetin und Methylphenidat bzw. Amphetaminsalzen im Vergleich

Die bisher verfügbaren Untersuchungen weisen darauf hin, dass die therapeutischen Effekte von ATMX und MPH in etwa vergleichbar, die Effekte der Amphetaminsalze allerdings (Adderall-XR) denen von ATMX überlegen sind.

Die mittlere Effektstärke einer Metaanalyse von 62 MPH-Studien an 2900 Kindern und Jugendlichen lag bei 0,78 im Lehrer- und bei 0,54 im Elternurteil [32], für ATMX wurden Effektstärken von 0,7 bzw. 0,6–0,8 [40] angegeben. Allerdings wurden beispielsweise im Rahmen der MTA-Studie auch deutlich höhere Effektstärken für MPH nachgewiesen [11].

In einer randomisierten multizentrischen Studie in den USA und in Kanada wurde die Wirksamkeit von ATMX und MPH bei 228 Kindern untersucht. In der 10-wöchigen ambulanten Behandlungsphase zeigten beide Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Studie nicht doppelblind durchgeführt wurde und die MPH-Gruppe relativ klein ($n=44$) war. Bei einer generell guten Verträglichkeit kam es bei der Behandlung mit ATMX jedoch häufiger zu Übelkeit und Müdigkeit [20]. 2 weitere Doppelblindstudien mit ATMX und MPH (in so genannten Validierungsarmen) vs. Placebo zeigten für beide Substanzen eine gute Wirksamkeit auf Symptome von Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität bei guter Verträglichkeit [37]. Allerdings war die Stichprobengröße in den MPH-Armen zu gering, um statistische Aussagen über den direkten Vergleich der Substanzen zu machen.

Der Wirkungseintritt von ATMX ist im Vergleich zu MPH deutlich langsamer und die maximale Wirkung und damit der klinische Effekt stellen sich erst nach mehreren Wochen ein. MPH hingegen wirkt relativ schnell und der klinische Effekt ist innerhalb von 14 Tagen beurteilbar [34].

Zum direkten Vergleich (head-to-head-Vergleich) von ATMX und Amphetaminsalzen gibt es bislang erst 1 Studie über nur insgesamt 18 Behandlungstage [45]. Bei vergleichbaren unerwünschten Ereignissen kam es bei den mit Adderall-XR behandelten Kindern und Jugendlichen zu einer sowohl subjektiv als auch objektiv besseren Symptomreduktion bzw. Verbesserung der Aufmerksamkeit und Konzentration.

Unerwünschte Ereignisse

In der Zusammenschau waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, welche sich signifikant von der Placebotherapie unterschieden, Appetitminderung, Abdominalbeschwerden, Müdigkeit und Schwindel. Sie wurden als mild bis moderat eingestuft und traten v. a. zu Therapiebeginn auf. Insgesamt wurden niedrige Abbruchraten (etwa 4% brachen wegen Nebenwirkungen ab), keine Organtoxizität und keine Todesfälle unter der Therapie mit ATMX beobachtet. Es führte zu einem geringfügigen, klinisch unbedeutenden Anstieg des kardiovaskulären Tonus: Bei Kindern wurde im Mittel ein Anstieg der Herzfrequenz um 7/min und des diastolischen Blutdrucks um 2 mmHg beobachtet [43, 44]. Wernicke u. Kratochvil [44] werteten die kardiologischen Parameter von 1086 Kindern aus doppelblinden Studien aus. Kein Patient musste wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen. ATMX führte nicht zu einer QT-Zeit-Verlängerung. Der leichte Anstieg des diastolischen Blutdrucks und des Ruhepulses wurde als klinisch unbedeutend erachtet. Nach Absetzen der Medikation waren diese Veränderungen sofort rückläufig.

Auf der Basis der vorliegenden Publikationen sind bisher Langzeiteffekte auf diese Parameter noch nicht ausreichend beurteilbar. Da die Behandlung mit ATMX zu Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhungen führen kann, sollten vor Beginn der Therapie, bei Dosiserhöhungen und regelmäßig während der Therapie diese Parameter kontrolliert werden. Bei Erwachsenen sind darüber hinaus Verstopfung, Schwindelanfälle, Ermüdung, Stimmungsschwankungen, Dyspepsie, Urinretention und sexuelle Dysfunktion beobachtet worden.

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von ATMX dem von MPH ähnlich: Patienten, die mit ATMX behandelt wurden, berichteten über vergleichsweise mehr Übelkeit und Schwindel, während mit MPH behandelte Patienten häufiger über Schlafstörungen klagten [20].

In einer doppelblinden Crossover-Studie [31] wurde der Schlaf von Kindern und Jugendlichen bei einer 2-mal täglichen ATMX- vs. einer 3-mal täglichen MPH-Gabe verglichen. Unter ATMX kam es sowohl in der Eltern- als auch in der Patientenbeurteilung insgesamt zu weniger Schlafproblemen mit einer kürzeren Einschlafphase und einer längeren Schlafdauer.

Langzeiteffekte auf die Symptomatik und hinsichtlich unerwünschter Ereignisse

Bisher liegen hierzu 6 Untersuchungen vor, die sich auf eine Behandlung mit einem Anwendungszeitraum von maximal 3 Jahren beschränken. Es gibt keine placebo-kontrollierten Langzeitbehandlungsdaten, die den Effekt von ATMX auf Körperlänge und Körpergewicht untersuchten. In den 1,5- bzw. 3-jährigen offenen Langzeitstudien mit insgesamt 754 Patienten [38, 39, 44] zeigte sich am Ende des Beobachtungszeitraums, dass es zu einer leichten Gewichtszunahme (im Mittel 2,6 kg) gekommen war bzw. dass das Längenwachstum der normalen Wachstumskurve entsprach. Auswirkungen auf die Tanner-Stadien sowie die sexuelle Entwicklung sind nicht festgestellt worden [39]. Jedoch sind hierzu weitere Untersuchungen mit ATMX notwendig, insbesondere zur klinischen Effektivität und zu unerwünschten Ereignissen im Verlauf (■ Tab. 3).

In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 6- bis 15-jährigen Kindern ($n=4165$) mit 1,2–1,8 mg/kg KG/Tag über 36 Monate wurden eine ähnliche Wirkung und Verträglichkeit von ATMX wie in der Akutbehandlung nachgewiesen [27]. Es kam auch längerfristig zu einer Symptomreduktion sowie zu einer besseren psychosozialen Anpassung.

Perwien et al. [30] beschrieben für die 2-jährige Behandlung an 104 Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre) mit ADHS einen stabilen Gewinn an Lebensqualität. Sie fanden in diesem Behandlungszeitraum 10%

Non-Responder, zu unerwünschten Ereignissen im Langzeitverlauf gab es in dieser Publikation keine Angaben.

In einer offenen Langzeitstudie mit 0,5–1,8 mg/kg KG/Tag ATMX an 429 Kindern/Jugendlichen (6–18 Jahre) wurde in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren kein negativer Effekt auf Wachstum und Endgröße festgestellt [38]. Bei initial geringerem Längenwachstum wurde über den gesamten Behandlungszeitraum eine normale Endgröße erreicht.

Krachtovil et al. [23] sowie Wilens et al. [47] beschrieben in ihrer Metaanalyse über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Monaten auch für Grundschulkinder (6.–7. Lebensjahr) und Jugendliche (12.–18. Lebensjahr) einen Langzeiteffekt und eine gute Verträglichkeit. Die Rate der unerwünschten Wirkungen war insgesamt gering, und es zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen von EKG und Laborparametern.

In einer vergleichenden Studie auf den Effekt bei Kindern vs. Jugendlichen wurde kein Unterschied in Bezug auf Wirkung, Effektstärken und Nebenwirkungsprofil gefunden [46].

Arzneimittelinteraktionen

Wenn CYP2D6-Hemmer – wie z. B. Paroxetin und Fluoxetin – zeitgleich mit ATMX verabreicht werden, sollte eine vorsichtige Anpassung der ATMX-Dosis erfolgen, da es aufgrund der verzögerten Biotransformation zu einem Anstieg der ATMX-Konzentration im Plasma kommen kann [6]. Es sollte in diesen Fällen mit einer niedrigen ATMX-Dosis begonnen und nur unter Beobachtung weiter gesteigert werden. Außerdem sollte keine gleichzeitige Applikation von ATMX mit einem Monoaminoxidasehemmer erfolgen, da sonst das Risiko für eine hypertensive Krise ansteigt.

Die gleichzeitige Gabe von MPH und ATMX im Rahmen einer Umstellung der Medikation ist ungefährlich und ruft keine weiteren unerwünschten Effekte hervor.

Empfehlungen zur Dosierung

Bei Kindern und Jugendlichen bis zu 70 kg KG soll initial mit einer Dosis von etwa 0,5 mg/kg KG/Tag begonnen wer-

den. Nach 5–7 Tagen soll auf 1,2 mg/kg KG/Tag gesteigert werden. Die Medikation kann als morgendliche Einmaldosis oder – z. B. bei Unverträglichkeiten – als 2-mal tägliche Gabe morgens und am späten Nachmittag oder frühen Abend erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Gesamtdosis 1,4 mg/kg KG/Tag oder 100 mg/Tag nicht überschreiten.

Bei Jugendlichen über 70 kg KG ist die empfohlene Anfangsdosis 40 mg/Tag die nach einem Zeitraum von mindestens 5–7 Tagen auf maximal 80 mg/Tag gesteigert werden sollte.

ATMX kann sofort abgesetzt werden, ein Ausschleichen der Medikation ist nicht erforderlich. Begleitende klinische Untersuchungen sollten eine Kontrolle der Leberenzyme, des Blutdrucks, des Pulses und der Größe sowie des Gewichts umfassen.

Die Umstellung von MPH auf ATMX und umgekehrt kann sowohl mit einer Überlappung als auch mit einer Pause von wenigen Tagen erfolgen.

Zeichen einer Überdosierung

Die klinischen Zeichen einer Überdosierung können Unruhe, Pulsbeschleunigung, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, aber auch Lethargie sein.

Schlussfolgerung

Stimulanzien waren bislang das Mittel der ersten Wahl bei der pharmakologischen Behandlung der ADHS. Aufgrund von Nebenwirkungen, Nichtansprechen und evtl. Rebound-Effekten war die Behandlung nicht immer zufriedenstellend. Das Vorliegen von komorbiden Störungen, wie z. B. einer Angststörung, scheint mit einer niedrigeren ADHS Response-Rate für MPH assoziiert zu sein, wie zumindest einige Studien zeigen [15]. Alternativpräparate zu MPH wie trizyklische Antidepressiva oder Pemolin können mit seltenen, aber schwer wiegenden Nebenwirkungen einhergehen. Aus diesen Gründen ist es von großer klinischer Bedeutung, Alternativen für die Behandlung von ADHS zu entwickeln. ATMX ist ein hochselektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer und in den USA, England und einigen anderen Ländern für die Behandlung von ADHS zugelassen. Mitt-

lerweile wurde es an über 4000 Patienten in klinischen Studien untersucht, und mehr als 1,5 Mio. Patienten wurden im klinischen Alltag behandelt. ATMX erwies sich im Hinblick auf die Reduktion von Impulsivität, motorischer Unruhe und Verbesserung der Aufmerksamkeit als überlegen im Vergleich zu Placebo, und es gibt Hinweise auf eine im Vergleich zu MPH ähnlich starke oder etwas geringere Wirksamkeit. Nach der Datenlage wirkt ATMX offensichtlich über den Tag bis zum nächsten Morgen. Eine einmal tägliche Verabreichung scheint für die meisten Patienten auszureichen. In der Regel war die Verträglichkeit sehr gut. Das Nebenwirkungsprofil stellt sich aufgrund des noradrenergen Wirkmechanismus gegenüber dem der Stimulanzien etwas unterschiedlich dar. ATMX gehört nicht zu den Stimulanzien und unterliegt daher nicht den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes.

Die vorliegenden Studienergebnisse weisen daraufhin, dass ATMX eine viel versprechende Substanz zur Behandlung von ADHS bei den verschiedenen Altersgruppen ist. Trotz der relativ guten Studienlage mit umfangreichen Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz ist bisher die relative Wirksamkeit von ATMX im Vergleich zu MPH – z. B. aus doppelblinden Vergleichsstudien – noch nicht ausreichend geklärt; auch die für den Anwender besonders wichtige Frage nach der Wirksamkeit von ATMX bei MPH-Nonrespondern kann noch nicht abschließend beantwortet werden.

Korrespondierender Autor

Dr. K. Sevecke

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
Klinikum der Universität
Robert-Koch-Straße 10, 50937 Köln
Kathrinsevecke@aol.com

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Adam C, Döpfner M, Lehmkuhl G (2002) Der Verlauf von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) im Jugend- und Erwachsenenalter. *Kindheit Entwicklung* 11:73–81

2. Adler L, Spencer T, Michelson D et al. (2003) Long-term treatment effects of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Poster, ECNP, Prag, Abstractband 458
3. Adler L, Spencer T, Reimherr F et al. (2003) Efficacy and safety of atomoxetine in long-term open label treatment of adults with ADHD. Poster, American Pediatric Academy (APA), San Francisco, Abstractband 241
4. Allen AJ, Milton DR, Michelson D et al. (2003) Efficacy of atomoxetine treatment for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Poster, American Pediatric Academy (APA), San Francisco
5. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW et al. (2004) Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 13(Suppl 1):102–116
6. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM et al. (2002) Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacogenetics. *J Clin Pharmacol* 42:1219–1227
7. Biedermann J, Heiligenstein JH, Faries DE et al. (2002) Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 6:1–7
8. Brown WJ, Wernicke J, Allen AJ et al. (2002) Efficacy of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Poster, American Pediatric Academy (APA), Philadelphia
9. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL et al. (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27:699–711
10. Döpfner M, Banaschewski T, Schmidt J et al. (2003) Langzeitwirksames Methylphenidat bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen – Eine multizentrische Studie. *Nervenheilkunde* 22:85–92
11. Döpfner M, Breuer D, Schürmann S et al. (2004) Effectiveness of an adaptive multimodal treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder – global outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13(Suppl 1):117–129
12. Döpfner M, Frölich J, Lehmkuhl G (2000) Hyperkinetische Störungen. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie. Hogrefe, Göttingen
13. Döpfner M, Gerber WD, Banaschewski T et al. (2004) Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13(Suppl 1):93–101
14. Döpfner M, Lehmkuhl G (2002) Evidenzbasierte Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 51:419–440
15. Garland EJ (1998) Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. *J Psychopharmacol* 12:385–395
16. Kelsey D, Sumner C, Sutton V et al. (2003) Once-daily atomoxetine in childhood ADHD: continuous symptom relief ADHD. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 12(Suppl 2):143
17. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD et al. (2004) Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 114:1–8
18. Kelsey D, Malcom S, Bakken R et al. (2004) Effect of atomoxetine in treating pediatric ADHD in a natural setting. Poster, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), Washington, Nr. A21
19. Kratochvil C, Newcorn J, Gao H et al. (2003) Atomoxetine for comorbid ADHD and affective symptoms. Poster, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), Miami, Abstractband 160
20. Kratochvil C, Heiligenstein JH, Dittmann R et al. (2002) Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:776–784
21. Kratochvil CJ, Milton D, Vaughan B et al. (2003) Atomoxetine in the treatment of young children with ADHD. Poster, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), Miami, Abstractband 147
22. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ et al. (2003) Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 4:1165–1174
23. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL et al. (2004) Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with ADHD. Poster, International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), Berlin, Abstractband 325
24. McCracken JT, Sallee FR, Leonard HL et al. (2003) Improvement of ADHD by atomoxetine in children with tic disorders. Poster, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), Miami, Abstractband 117
25. Michelson D, Adler L, Spencer T et al. (2003) Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 53:112–120
26. Michelson D, Allen AJ, Busner J et al. (2002) Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 159:1896–1901
27. Michelson D, Buitelaar J, Danckaerts M et al. (2003) Results from a long-term trial of atomoxetine in the prevention of relapse in ADHD. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 12:142
28. Michelson D, Faries D, Wernicke J et al. (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 5:1–9
29. Newcorn J, Michelson D, Spencer T (2003) Atomoxetine treatment in children/adolescent ADHD with comorbid ODD. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 12(Suppl 2):142–143
30. Pervien AR, Faries D, Kratochvil C (2003) Long-term effects of atomoxetine on health-related quality of life. Poster, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), Miami, Abstractband 168
31. Sangal RB, Owens J, Allen AJ et al. (2004) Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. Poster, International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), Berlin, Abstractband 189
32. Schachter HM, Pham B, King J et al. (2001) How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 165:1475–1488
33. Sevecke K, Battel S, Dittmann RW et al. (2005) Die Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS – eine systematische Übersicht. *Nervenarzt* (im Druck)
34. Sevecke K, Döpfner M, Lehmkuhl G (2004) Die Wirksamkeit von Stimulanzien-Retardpräparaten bei Kindern und Jugendlichen mit ADHD – eine systematische Übersicht. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 32:3–12
35. Spencer T, Biederman J, Wilens T et al. (1996) Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:409–432
36. Spencer T, Biedermann J, Heiligenstein J et al. (2001) An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 3:251–265
37. Spencer T, Heiligenstein MD, Biedermann J et al. (2002) Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 12:1140–1147
38. Spencer TJ, Ruff DR, Feldman PD et al. (2003) Long-term effects of atomoxetine on growth in children and adolescents with ADHD. Poster, American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP), Miami, Abstractband 170
39. Spencer TJ, Zhang S, Ruff DD et al. (2004) Developmental outcomes of long-term atomoxetine treatment in juveniles with ADHD. Poster, International Association of Child and Adolescents Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), Berlin, Abstractband 324
40. Sutton VK, Milton DR, Ruff DD et al. (2004) Atomoxetine's efficacy over time in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Poster, International Association of Child and Adolescents Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), Berlin, Abstractband 331
41. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J et al. (2004) Clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13(Suppl 1):7–30
42. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C et al. (2003) Placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 12:143
43. Wernicke JF, Faries D, Girod D et al. (2003) Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 26:729–740
44. Wernicke JF, Kratochvil CH (2002) Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 63:50–55
45. Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT et al. (2004) Analog classroom study of amphetamine extended release and atomoxetine in youth with ADHD. Poster, American Psychiatric Association (APA), New York
46. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CH et al. (2004) Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? Poster, American Psychiatric Association (APA), New York
47. Wilens T, Newcorn J, Kratochvil CH et al. (2004) Longer-term treatment with atomoxetine in adolescents with ADHD. Poster, American Psychiatric Association (APA), New York