

# Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS

## Eine systematische Übersicht

Die hyperkinetischen Störungen (HKS; ICD-10) bzw. die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS; DSM-IV) gehören zu den häufigsten psychischen Störungen. 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 ein Drittel der Betroffenen zeigt auch im Erwachsenenalter deutliche Symptome [10]. 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 – auch die Pharmakotherapie, bzw. die Kombination beider. 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 [25]. Die Substanz reduziert die Kernsymptome: Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Im-

pulsivität. Die Responderrate für Kinder und Jugendliche liegt bei ca. 75% [11]. Retardpräparate verlängern die Wirkdauer und erweisen sich als ähnlich wirkungsvoll wie die mehrfache Gabe von schnell freigesetztem Methylphenidat [24].

Atomoxetin (Strattera) ist ein selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, der mittlerweile in den USA für die Therapie von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen worden ist. Dem gingen zahlreiche Studien voraus, die ca. 4000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene einschlossen. Die publizierten Daten werden im Hinblick darauf, dass die Zulassung in Deutschland im Dezember 2004 erfolgt und das Medikament auf dem Markt seit März 2005 verfügbar ist, in einer systematischen Übersicht vorgestellt und diskutiert.

### Pharmakologie

Auf dem Hintergrund von tierexperimentellen Befunden und Neuroimaging-Ergebnissen wird dem Noradrenalinneurotransmittersystem neben bzw. in Interaktion mit dem Dopaminsystem zunehmend eine Bedeutung in der Modulation von Aufmerksamkeit und Impulskontrolle zugemessen [9].

Atomoxetin wirkt über eine hochselektive Hemmung des präsynaptischen Noradrenalintransporters. So erhöht sich die Noradrenalinkonzentration im präfrontalen Kortex, nicht aber im Striatum oder im Nucleus accumbens, was die mikrodiagnostischen Untersuchungen von Bymaster und Mitarbeitern an männlichen freibeweglichen Ratten verdeutlichen [9]. Die Messungen der Neurotransmitterkonzentrationen erfolgten im präfrontalen Kortex, Nc. accumbens und Striatum. Nach Etablierung stabiler Monamin-Baseline-Konzentration wurde Atomoxetin in 1 ml/kg sterilem Wasser intraperitoneal appliziert, die Monaminspiegel (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) wurden „off-line“ aus dem Dialysat gemessen und als prozentuale Veränderungen gegenüber den Baseline-Werten berechnet.

Im Gegensatz dazu ist der Wirkmechanismus von Methylphenidat ein anderer. Die Substanz bindet sich an den präsynaptischen Dopamintransporter, blockiert ihn und hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt [9].

Atomoxetin-HCl (Strattera) ist das (R)-Enantiomer [(-)-N-Methyl-3-phenyl-3-(o-tolyloxy)-propylamin-hydrochlorid]. Es wird nach oraler Einnahme

schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch die Nahrungsaufnahme nur minimal beeinflusst, so dass das Medikament 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 Atomoxetin im Plasma zu 98% an Albumin gebunden. Die Halbwertszeit beträgt 4–5 h. Über das Cytochrom-P450-2D6-Isoenzym erfolgt in der Leber der Abbau. Bei Langsammetabolisierern können bis zu 5fach erhöhte Plasmaspitzenkonzentrationen und eine deutlich verlängerte Plasmahalbwertszeit von bis zu 24 h auftreten [6].

### Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen

Die therapeutische Wirksam- und Verträglichkeit von Atomoxetin bei der Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–18 Jahren wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien überprüft (■ **Tabelle 1**). Die Effektstärken liegen bei etwa 0,7 [15, 16] und sind damit annähernd so hoch wie bei Methylphenidat [11].

In zwei multizentrischen plazebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 291 ADHS-Patienten im Alter von 6–16 Jahren wies Atomoxetin gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auf [28]. Die Auswertung einer Subgruppe dieser Multicenterstudie von 51 Mädchen im Alter von 7–13 Jahren legte die Wirksamkeit von Atomoxetin 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/Tag deutliche medikamentöse Effekte auf die ADHS-Kernsymptomatik bei geringen unerwünschten Effekten nachweisen [27].

In einer randomisierten Doppelblindstudie bei 297 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren zeigte sich Atomoxetin in der Reduktion von ADHS-Symptomen und in der Verbesserung sozialer Fähigkeiten und familiärer Anpassung gegenüber Plazebo deutlich überlegen [22]. Eine mittlere Dosierung von

Nervenarzt 2005 · 77:294–308 DOI 10.1007/s00115-005-1970-1  
© Springer Medizin Verlag 2005

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

### Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS · Eine systematische Übersicht

#### Zusammenfassung

Der Artikel gibt eine Übersicht über Pharmakologie, Wirkung, Wirkdauer, Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine systematische Literaturanalyse der publizierten klinischen Studien sowie der Posterbeiträge über Atomoxetin wurde durchgeführt. Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer und ist als erstes Nichtstimulans für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den USA 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 Auf-

merksamkeitsstörung als überlegen im Vergleich zu Plazebo. Es gibt Hinweise auf eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Methylphenidat. Im Regelfall wurde Atomoxetin gut vertragen. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind Verminderung des Appetits, Abdominalbeschwerden, Müdigkeit und Schwindel. Diese Nebenwirkungen 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, Jugendlichen und Erwachsenen ist.

#### Schlüsselwörter

Pharmakotherapie · Atomoxetin · ADHS · Wirkung · Nebenwirkung

### The effectiveness of atomoxetine in children, adolescents, and adults with ADHD · A systematic overview

#### Summary

This paper gives an overview of the pharmacology, efficacy, duration, tolerance, and side effects of atomoxetine for children, adolescents, and adults. A systematic analysis of the published clinical studies and poster abstracts was conducted. Atomoxetine is the first selective inhibitor of the noradrenaline transporter that was approved by the FDA in the US as a nonstimulant for the treatment of ADHD in children, adolescents, and adults. In clinical studies, its efficacy was studied in 4,000 patients. Compared with placebo, atomoxetine proved to be superior with respect to reducing impulsiveness, hyperactivity, and

inattention. There are indications that its efficacy is comparable to that of methylphenidate. In general, atomoxetine was well tolerated. The most frequently reported adverse events were decrease of appetite, abdominal problems, tiredness, and vertigo. These were classified as mild and found mostly at the beginning of treatment. The existing results indicate that atomoxetine is promising 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 Studiendesign	[n] (% Jungen)	Alter [Jahre]	Substanz	Gabe	Dauer [Wochen]	Instrumente/beobachtete Variablen	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
Spencer et al. [27], offene, prospektive Dosie- rungsstudie	30 (83%)	7–14	10–90 mg/d ATMX	2-mal/Tag vor und nach der Schule	11	ADHD-RS, Conners kardiovaskuläre Parameter; Gewicht	Deutliche Wirkung auf Kern- symptome; 75% Response	Rhinitis (33%); diastolische RR-Erhö- hungen; Pulserhöhung
Spencer et al. [28], randomisiert, doppelblind	291 (69%) Studie 1: n=147 Studie 2: n=144	6–16	10–90 mg/d ATMX vs. 1,5 mg/kg KG MPH vs. PBO	2-mal/Tag vor und nach der Schule	12	ADHD-RS; CGI-ADHD-S; Conners	ATMX >PBO; keine Aussage zum Vergleich von MPH und ATMX	Appetitmangel (22%); Bauchschmerzen (31%); diastolische RR-Erhö- hungen (klinisch unbedeutend)
Kratochvil et al. [16], randomisiert, offen	228 (91%)	10,4	1,0–2,0 mg/ kg/KG ATMX (n=184) vs. 5–60 mg/d MPH (n=44)	2-mal/Tag vor und nach der Schule	10	ADHD-RS, Conners, Lehrfragebogen, CGI	ATMX=MPH; gute Verträglichkeit	Übelkeit (12%), Schläfrigkeit (11%); Gewichtsverlust; kardiologische UE unbedeu- tend
Kratochvil et al. [17], doppelblind	323 (72%)	6–7	ATMX vs. PBO	Keine Angaben	Keine Angaben	ADHD-IV, CGI	ATMX >PBO; verträglich und wirksam bei 6–7 Jahre alten Kindern; Effektstärke: 0,7	Kopfschmerzen; Appetitminderung
Michelson et al. [22], randomisiert, doppelblind	297 (71%)	6–18	0,5 mg, 1,2 mg, 1,8 mg/kg KG ATMX (n=213) vs. PBO (n=84)	2-mal/Tag	8	ADHD-RS; Conners; CGI; af- fektive Symptome (CDRS-R), soziale und familiäre Funkti- onen (CHQ)	ATMX >PBO; Effektstärke: 0,63; morgendliche Dosis bis zu 1,5 mg/kg/Tag; Häufigste Dosis: 1,3 mg/kg; besseres soziales + familiäres Funktionieren	Bauchschmerzen; Appetitmangel
Michelson et al. [20], randomisiert, doppelblind	170 (70%)	6–16	0,5–1,5 mg/kg KG ATMX (n=85) vs. PBO (n=85)	Einmal/Tag vor der Schule	6	ADHD-RS; Conners; CGI im Lehrerurteil	ATMX >PBO; Effektstärke: 0,71; Einmaldosierung ausreichend Effekte bis in den späten Nachmittag/ Abend spürbar	Gastrointestinale Beschwer- den; Müdigkeit; Übelkeit und Bauch- schmerzen in den ersten 1–2 Tagen
Biederman et al. [7], randomisiert, doppelblind	51 (0%)	7–13	2,0 mg/kg/KG ATMX (n=30) vs. PBO (n=21)	2-mal/Tag mor- gens und früher Abend	9	ADHD-Rating Scale Parent, Conners; CGI	ATMX >PBO; statistisch signifikante Effekte nach einer Woche; Effekte konstant während der gesamten Behandlungsdauer	Gastrointestinale Symptome (29%); Kopfschmerzen (26%); Übelkeit (19%); Husten (16%)

**Tab. 1** Fortsetzung

Autor Studiendesign	[n] (% Jungen)	Alter [Jahre]	Substanz	Gabe	Dauer [Wochen]	Instrumente/beobachtete Variablen	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
Wernicke et al. [34], A: randomisiert, doppelblind	1086 (70%)	Kinder: 10, Erwachsene: 40	0,5–2 mg/kg KG ATMX (n=612) vs. PBO (n=474)	2-mal/Tag	10	RR; Ruhepuls; EKG QT-Intervalle	Keine Angaben über Wirkung, nur über kardiovaskuläre Effekte (siehe nächste Spalte)	Signifikanter Anstieg des systolischen RR bei Erwachsenen und des diastolischen RR bei Kindern und Jugendlichen; genereller Anstieg des Ruhepulses; Puls und RR sind nach Absetzen wieder normal; Keine QT-Veränderung; Palpitationen bei Erwachsenen häufiger
Wernicke et al. [32], B: offen Langzeit	169	Kinder: 10, Erwachsene: 40	ATMX	2-mal/Tag	52			
Weiss et al. [30], doppelblind, randomisiert	153 (80%)	8–12	0,8–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	Einmal/Tag	7	ADHD-RS, SSRS-T, Brown ADD; APRS, Conners; CGI; nur Lehrerurteile	ATMX > PBO; Im Lehrerurteil deutliche Reduktion der Symptomatik in der Schulsituation	Appetitminderung; Gewichtsverlust
Brown et al. [8], doppelblind	296 Ki (70%) 120 Ju (72%)	6–11, 12–18	1,2+1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	2-mal/Tag	6–8	AHDHD RS, CGI, Conners;	ATMX > PBO; gute Response; kein Unterschied in der Response zwischen Kindern und Jugendlichen	Keine Angaben
Allen et al. [5], randomisiert, doppelblind	122 (72%)	12–18	0,5–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	2-mal/Tag	6–8	ADHD RS; CGI; Conners	ATMX > PBO; signifikante Verbesserungen der Unaufmerksamkeit (p=0,012), der Hyperaktivität (p=0,024) und des opp. Verhaltens	Anstieg der Herzrate; geringer Gewichtsverlust; Keine QT-Verlängerung (p=0,025)

ADHD RS: Attention Deficit Disorder Rating Scale; APRS: Academic Performance Rating Scale; ARCI: Addiction Research Center Inventory; ARS: Adjective Rating Scales; ATMX: Atomoxetine; 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; 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; PBO: Placebo; RR: Blutdruck; SSRS-T: Social Skills Rating System-Teacher; TSSR: Tic Severity Self-Report; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scales; vs.: versus; WRAADS: Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (Wender et al. [31]); YGTSS: Yale Global Tic Severity.

**Tab. 2** Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen von Atomoxetin mit komorbider Störung

Autor Studiendesign	[n] (% Jungen)	Alter [Jahre]	Substanz	Gabe	Dauer [Wochen]	Instrumente/beobachtete Variablen	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
Kratchovil et al. [16], randomisiert, doppelblind, Komorbidität mit affektive Störungen	173 (72%)	7–17	0,5–1,8 mg/kg KG ATMX + PBO vs. ATMX + 20 mg FLUO	2-mal/Tag ATMX, einmal/Tag FLUO	8	ADHD RS; CDRS-R; CDI; MASC; CGI; KSADS-PL	ATMX + PBO ähnlich wie ATMX + FLUO; Monotherapie mit ATMX auch bei Komorbidität von ADHD und Angst/Depressi- on wirksam	ATMX + FLUO: mehr Nebenwirkungen (Appetit- mangel, Übelkeit, RR, Puls)
McCracken et al. [18], doppelblind, Komorbidität Tic/Tourette	148 (89%)	7–17	0,5–1,5 mg/kg KG ATMX vs. PBO	2-mal/Tag	18	ADHD-RS; CGI; YGTSS; TSSR; MASC; CDRS-R; CY-BOCS	ATMX > PBO ATMX senkt effektiv ADHD- Symptome (ES=0,6), keine Verschlimmerung der Tics, eher positive Wirkung (ES=0,3)	Nausea, Appetitminderung

Legende der verwendeten Abkürzungen: siehe ■ **Tabelle 1**

1,8 mg/kg KG hatte jedoch im Vergleich zur Dosierung von 1,2 mg/kg KG hinsichtlich der Kernsymptomatik keine besseren Effekte, so dass die geringere Dosierung für die meisten Patienten als ausreichend erachtet wurde.

Um die Wirksam- und Verträglichkeit bei jüngeren Kindern zu überprüfen, wurde eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie an 323 Grundschulern (6–7 Jahre) durchgeführt [17]. Es zeigte sich bei einer guten Verträglichkeit eine deutliche Überlegenheit von Atomoxetin gegenüber Plazebo. Als häufigste Nebenwirkung wurden Kopfschmerzen und Appetitminderung angegeben.

Brown und Mitarbeiter [8] wiesen in ihrer Doppelblindstudie an 296 Kindern und 120 Jugendlichen im Alter von 6–18 Jahren eine gleich hohe Responserate bei Kindern und Jugendlichen nach.

In den meisten Studien wurde das Elternurteil zur Prüfung der Wirksamkeit herangezogen. Weiss und Mitarbeiter [30] hingegen legten in ihrer doppelblinden Studie an 8- bis 12-jährigen Schülern primär das Lehrerurteil zugrunde und wiesen so für die mit Atomoxetin behandelten Kinder im Vergleich zu den Plazebo-behandelten eine deutliche Reduktion der ADHS-Symptomatik in der Schulsituation nach.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit einer morgendlichen Einmaldosis wurde eine randomisierte Doppelblindstudie an 170 Schülern (6–16 Jahre) durchgeführt. Es ließen sich deutliche medikamentöse Effekte auch bei einer Einmaldosis bis zum späten Nachmittag/frühen Abend nachweisen. Die errechnete Effektstärke (0,71) entsprach der in früher durchgeführten Studien mit einer 2fach täglichen Gabe [20].

In einer randomisierten multizentrischen Studie in den USA und in Kanada wurde die Wirksamkeit von Atomoxetin und Methylphenidat bei 228 Kindern untersucht. In der 10-wöchigen ambulanten Behandlungsphase zeigten beide Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit, wobei die Studie jedoch nicht doppelblind und die Methylphenidatgruppe relativ klein ( $n=44$ ) war. Bei einer generell guten Verträglichkeit kam es bei der Behandlung mit Atomoxetin jedoch häufiger zu Übelkeit sowie Müdigkeit [16].

**Tab. 3** Langzeitwirkung und unerwünschte Langzeitereignisse von Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen

Autor Studiendesign	[n] (% Jungen)	Alter [Jahre]	Substanz	Gabe	Dauer [Wochen]	Instrumente/beobachtete Variablen	Langzeitwirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
Spencer et al. [29], offen, Langzeit	429 (keine Angaben über Geschlechts- verhältnis)	6–18	0,5–2mg/kg KG ATMX	Keine Angabe	104	Größe, Gewicht, Längenwachstum	Keine Angaben	Keine negativen Effekte auf Wachstum und Endgröße; initial geringeres Längen- wachstum bei Erreichen einer normalen Endgröße
Wernicke et al. [32], offen, Langzeit	325	7–17	ATMX (keine Anga- ben wieviel mg)	Keine Angaben	78	Vitalzeichen, Größe, Gewicht; EKG	Keine Angaben	Kopfschmerzen, Schnupfen, Bauch- schmerzen, Übelkeit, Pha- ringitis nehmen im Laufe der Zeit ab; leichte Gewichtszunahme (2,6 kg); leichtes Längen- wachstum (4,4 cm); leichter Anstieg des diastolischen (3,6 mmHg) und des sys- tolischen (3,5 mmHg) RR; leichter Pulsanstieg (3,9), geringe QT-Verkürzung
Michelson et al. [21], offen, doppelblind Langzeit	416 (90%)	6–15	1,2–1,8 mg/kg KG ATMX vs. PBO	Keine Angaben	36	ADHS RS; Conner; CGI; CHQ; CDRS-R; MASC	ATMX >PBO Wirkung ähnlich wie in Akutbehandlungsphase; Symptomreduktion und bessere psychosoziale An- passung	Appetitmangel; Übelkeit; Gastrointestinale Be- schwerden; Pharyngitis; UE ähnlich wie in Akutbe- handlungsphase
Pervien et al. [23], offen, Langzeit	295 (78%)	6–17	1,5 mg/kg KG ATMX	2-mal/Tag	104	ADHD-RS; HRQOL; CHQ	Gewinn an Lebensqualität; Lebensqualität über 2 Jah- re stabil; 10% Nonresponder	Keine Angaben

Legende der verwendeten Abkürzungen: siehe **Tab. 1**



Wernicke und Mitarbeiter [34] werteten die kardiologischen Parameter von 1086 Kindern aus doppelblinden Studien aus. Kein Patient musste wegen kardiovaskulären Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen. Atomoxetin führte zu keiner Zeit 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.

### Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit komorbider Störung

Krachtovil und Mitarbeiter [15] untersuchten in einer 8-wöchigen randomisierten Doppelblindstudie 173 Kinder (7–17 Jahre) mit ADHS und einer komorbiden affektiven Störung. Die Medikamentenkombinationen Atomoxetin und Placebo bzw. Atomoxetin und Fluoxetin zeigten ähnliche Wirkungen, so dass demzufolge Atomoxetin auch als Monotherapie bei Kindern/Jugendlichen mit einer ADHS und komorbider Angststörung/Depression wirksam zu sein scheint.

Eine 18-wöchige Doppelblindstudie an 148 Kindern/Jugendlichen im Alter von 7–17 Jahren mit ADHS und komorbider Tic- bzw. Tourette-Störung untersuchte den Einfluss von Atomoxetin auf diese Symptomatik [18]. Bei einer 2-mal täglichen Gabe von 0,5–1,5 mg/kg KG Atomoxetin kam es nicht zu einer Verschlimmerung, sondern eher zu einer Verbesserung der Tic- bzw. Tourette-Störung (■ Tabelle 2).

### Langzeitwirkung und unerwünschte Langzeitereignisse bei Kindern und Jugendlichen

Bisher liegen hierzu vier Untersuchungen über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren vor (■ Tabelle 3).

In einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie an 6- bis 15-jährigen Kindern mit 1,2–1,8 mg/kg KG über 36 Monate wurde eine ähnliche Wirkung und Verträglichkeit von Atomoxetin wie in der Akutbehandlung nachgewiesen [21]. Es kam auch längerfristig zu einer Symptomreduktion sowie zu einer besseren psychosozialen Anpassung.

Perwin und Mitarbeiter [23] 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% Nonresponder, über die unerwünschten Langzeitereignisse wurden keine Angaben gemacht.

In einer offenen Langzeitstudie mit 0,5–2 mg/kg KG Atomoxetin an 429 Kindern/Jugendlichen (6–18 Jahre) wurde in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren kein negativer Effekt auf Wachstum und Endgröße festgestellt [29]. Bei initial geringerem Längenwachstum wurde über den gesamten Behandlungszeitraum eine normale Endgröße erreicht.

In einer weiteren offenen Langzeitstudie über 18 Monate an 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 7–17 Jahren wird eine gute Verträglichkeit sowie eine Abnahme der Nebenwirkungen – ohne Angabe der Dosierung – im Laufe der Zeit beschrieben [34]. Es kam zu einer leichten Gewichtszunahme (im Mittel 2,6 kg), das Längenwachstum stagnierte nicht. Blutdruck und Puls stiegen unbedeutend an, die QT-Zeit verkürzte sich gering.

### Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Erwachsenen

In einer ersten plazebokontrollierten, doppelblinden, Crossover-Studie von Spencer und Mitarbeitern [26] an 22 Erwachsenen im Alter von 19–60 Jahren zeigte sich der Wirkstoff Atomoxetin als wirksam und gut verträglich. Die Ansprechrate lag bei ungefähr 52% (■ Tabelle 4).

In zwei 10-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien an 280 bzw. 256 Erwachsenen (18–76 Jahre) war Atomoxetin deutlich dem Placebo überlegen [19]. Sowohl Unkonzentriertheit als auch Impulsivität und Hyperaktivität reduzierten sich. Die Rate der Nebenwirkungen lag unter 10%.

Die physiologischen und psychomotorischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen von Atomoxetin und Methylphenidat vs. Placebo wurden über ein Zeitfenster von 48 h in einer Doppelblindstudie mit 16 gelegentlich Alkohol und Cannabis konsumierenden Erwachsenen untersucht [14]. Fünf Personen hatten außerdem Vorerfahrungen mit Amphetaminen

und Methylphenidat. Es zeigte sich in allen gemessenen vegetativen Parametern ein deutlicher Unterschied von Atomoxetin und Methylphenidat zu Placebo. Im Gegensatz zu Methylphenidat löste Atomoxetin bei den Gelegenheitskonsumenten kein subjektiv stimulierendes Gefühl aus.

### Langzeitwirkung und unerwünschte Langzeitereignisse bei Erwachsenen

Die Untersuchung von Adler und Mitarbeitern [2, 3] an Erwachsenen über 48 bzw. 97 Wochen zeigt, dass Atomoxetin auch über diese Zeitdauer wirksam und gut verträglich ist. Die Responderrate lag bei 47% und schien mit höheren Dosen anzusteigen.

In einer einjährigen Langzeitstudie an Erwachsenen wurden ein Anstieg des systolischen Blutdrucks sowie des Ruhepulses beschrieben, was sich jedoch nach Absetzen des Medikamentes wieder normalisierte. Es kam zu keiner QT-Zeit-Veränderung, jedoch zu häufigeren Palpitationen [33] (■ Tabelle 5).

### Unerwünschte Ereignisse bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen

Im Zusammenschluss waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, welche sich signifikant von der Plazebothherapie unterschieden, Appetitminderung (Kinder/Jugendliche: 16%; Erwachsene: >10%), Abdominalbeschwerden (Kinder/Jugendliche: 9–11%; Erwachsene: 1–10%), Müdigkeit (Kinder/Jugendliche: 1–10%; Erwachsene: 1–10%) und Schwindel (Kinder/Jugendliche: 1–10%; Erwachsene: 1–10%) [12]. Diese Nebenwirkungen wurden als mild bis moderat eingestuft und traten vor allem zu Therapiebeginn auf. Insgesamt wurden niedrige Abbruchraten (3–5% je nach Studie), keine Organtoxizität und keine Todesfälle unter der Therapie mit Atomoxetin beobachtet. Atomoxetin führte zu einem geringfügigen, klinisch unbedeutenden Anstieg des kardiovaskulären Tonus: Bei Kindern stiegen die Herzschlagrate um 7 Herzschläge/min und der diastolische Blutdruck um 2 mmHg [33, 34]. Nicht ausreichend beurteilbar sind bisher jedoch Langzeiteffekte.

**Tab. 4** Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atomoxetin bei Erwachsenen

Autor Studiendesign	[n] (% Jungen)	Alter [Jahre]	Substanz	Gabe	Dauer [Wochen]	Instrumente/beobachtete Variablen	Wirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
Spencer et al. [26], doppelblind, crossover	22 (45%)	19–60	76 mg/Tag Atomoxetin vs. PBO	Einmal/Tag	3	ADHD-RS	ATMX >PBO; Gute Verträglichkeit; Responder rate von 52%	Appetitminderung; klinisch unbedeutende Blut- und Pulserhöhungen
Michelson et al. [19], randomisiert, doppelblind	1: 280 (63%) 2: 256 (66%)	1: 18–67 2: 18–76	ATMX (60–120 mg/ Tag) vs. PBO Studie 1: n=280 Studie 2: n=256	2-mal/Tag mor- gens und früher Abend	10	Conners Adult ADHD Ra- ting Scale; WRAAADS; CGI; Hamilton Depression Scales	ATMX >PBO; Wirkung sowohl auf Un- konzentriertheit, Hyperak- tivität & Impulsivität; UE <10%	Trockener Mund (21%); Schlaflosigkeit (21%); Ap- petitmangel (11%); Erektionsprobleme (10%)
Heil et al. [14], doppelblind	16 (25%) Gelegen- heitskonsu- menten von Alkohol und Cannabis	18–36 (20)	ATMX (20, 45 und 90 mg) vs. MPH (20 und 40 mg) vs. PBO	Laborbedin- gungen	Je 48 h	Physiologische (RR; HF; Puls) und psychomoto- rische Tests (DSST); subjek- tiver Medikamenteneffekt (VAS; ARCI; ARS; DSST)	Deutlicher Unterschied zwischen PBO und ATMX + MPH; ATMX: kein subjektives Drogengefühl; MPH: subjektiv stimulier- ender Effekt	Anstieg der HF; 90 mg ATMX erhöhen den disto- lischen + systolischen RR; 45 mg ATMX nur den systo- lischen RR; MPH: HR + systolischen RR

Legende der verwendeten Abkürzungen: siehe ■ **Tabelle 1****Tab. 5** Langzeitwirkung und unerwünschte Langzeitereignisse von Atomoxetin bei Erwachsenen

Autor Studiendesign	[n] (% Jungen)	Alter [Jahre]	Substanz	Gabe	Dauer [Wochen]	Instrumente/beobachtete Variablen	Langzeitwirksamkeit	Unerwünschte Ereignisse
Adler et al. [2], offen, Langzeit (Zwischenaus- wertung)	384 (64%)	31–53	60–120 mg ATMX	Keine Angaben	48	CAARS, CGI, WRAAADS	ATMX sowohl akut als auch langzeit wirksam; 2/3 Responder (def. bei >30% Symptomreduktion im CAARS)	Nebenwirkungen ähnlich wie in Akutbehandlungs- phase; Verträglichkeit akut als auch langzeit gut
Adler et al. [2], offen, Langzeit	384 (64%)	31–53	50–150 mg ATMX	Keine Angaben	97	CAARS, CGI, WRAAADS, SDS	ATMX auch nach 97 Wo- chen wirksam; 47% Responder (definiert bei >30% Symptomreduk- tion im CAARS); bei höheren Dosen Re- sponse wahrscheinlicher; Verbesserungen im fami- liären, sozialen & Arbeits- kontext	Verträglichkeit auch lang- zeit gut; 1/4 Abbrecher

Legende der verwendeten Abkürzungen: siehe ■ **Tabelle 1**



Das Risiko für Erwachsenen mit Hypertonus oder anderen kardiovaskulären Vorerkrankungen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt. Atomoxetin scheint keine Repolarisationsstörung in Form einer QT-Verlängerung hervorzurufen [33]. Da die Behandlung mit Atomoxetin zu Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhungen führen kann, sollten vor Beginn der Therapie, bei Dosiserhöhungen und regelmäßig während der Therapie diese Parameter kontrolliert werden.

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Atomoxetin ähnlich dem von Methylphenidat. Patienten, die mit Atomoxetin behandelt wurden, berichteten über vergleichsweise mehr Übelkeit und Schwindel, während mit Methylphenidat behandelte Patienten häufiger über Schlafstörungen klagten [16]. Zu den weiteren unerwünschten Ereignissen von Atomoxetin zählen trockener Mund (bei Erwachsenen), Schlafstörungen, Verstopfung, Schwindelanfälle, Ermüdung, Dyspepsie und Stimmungsschwankungen. Weiter sind Urinretention und eine sexuelle Dysfunktion bei erwachsenen Patienten beobachtet worden.

Die bisherigen Studien zu den unerwünschten Langzeiteignissen von Atomoxetin beschränken sich auf eine Behandlung mit einem Anwendungszeitraum von maximal 2 Jahren. Es gibt keine plazebokontrollierten Langzeitbehandlungsdaten, die den Effekt von Atomoxetin auf das Körperwachstum (Körperlänge und Körpergewicht) untersuchen. In den 18- bzw. 24-monatigen offenen Langzeitstudien [29, 34] zeigte sich, dass es zu einer leichten Gewichtszunahme kam bzw. dass das Längenwachstum der normalen Wachstumskurve entsprach. Jedoch sind weitere Untersuchungen hierzu insbesondere über die Effektivität und die unerwünschten Ereignisse von Atomoxetin im Verlauf notwendig.

## Dosierungsempfehlungen

Es soll bei Kindern und Jugendlichen bis zu 70 kg Körpergewicht (KG) initial mit einer Dosis von ca. 0,5 mg/kg KG begonnen werden. Nach einer Zeit von 5–7 Tagen kann auf 1,2 mg/kg KG gesteigert werden. Die Gabe kann als morgendliche Einzeldosis 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 oder 100 mg pro Tag nicht überschreiten.

Bei Jugendlichen/Erwachsenen über 70 kg Körpergewicht ist die empfohlene Anfangsdosis 40 mg/Tag, die nach einem Zeitraum von mindesten 3 Tagen auf maximal 80 mg/Tag gesteigert werden darf.

Atomoxetin kann sofort abgesetzt werden, ein Ausschleichen der Dosis ist nicht erforderlich.

Begleitende klinische Untersuchungen sollten eine Kontrolle der Leberenzyme, des Blutdrucks, des Pulses und der Größe sowie des Gewichtes umfassen.

## Schlussfolgerung

Stimulanzien waren bislang das Mittel der ersten Wahl bei der pharmakologischen Behandlung der ADHS. Aufgrund von Nebenwirkungen, Nichtansprechen und eventuellen Rebound-Effekten war die Behandlung nicht immer zufrieden stellend. Komorbide Störungen wie z. B. eine Angststörung scheinen mit einer niedrigeren Response-Rate für Methylphenidat assoziiert zu sein [13]. Alternativpräparate zu Methylphenidat wie trizyklische Antidepressiva oder Pemolin können seltene aber schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Aus diesen Gründen ist es von großer klinischer Bedeutung, Alternativen für die Behandlung von ADHS zu entwickeln. Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer und in den USA für die Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen. Mittlerweile wurde Atomoxetin an über 4000 Patienten in klinischen Studien untersucht und mehr als 1 Mio. Patienten im klinischen Alltag behandelt. Atomoxetin erwies sich im Hinblick auf die Reduktion von Impulsivität, motorischer Unruhe und Verbesserung der Aufmerksamkeit als überlegen im Vergleich zu Plazebo, und es gibt Hinweise auf eine im Vergleich zu Methylphenidat ähnlich gute Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von Atomoxetin scheint relativ gleichmäßig über den Tag verteilt zu sein, so dass eine einmal tägliche Verab-

reichung für die meisten Patienten auszureichen scheint. In der Regel war die Verträglichkeit gut [34]. Das Nebenwirkungsprofil scheint sich durch den noradrenergen Wirkmechanismus von dem Nebenwirkungsprofil der Stimulanzien zu unterscheiden. Atomoxetin gehört nicht zu den Stimulanzien und unterliegt deswegen nicht den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes. Die vorliegenden Studienergebnisse weisen daraufhin, dass Atomoxetin eine viel versprechende Substanz zur Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist. Trotz der relativ guten Studienlage ist jedoch die relative Wirksamkeit von Atomoxetin im Vergleich zu Methylphenidat noch nicht geklärt und auch die für den Anwender besonders wichtige Frage nach der Wirksamkeit von Atomoxetin bei Methylphenidat-Nonrespondern kann noch nicht beantwortet werden.

## Korrespondierender Autor

Dr. K. Sevecke

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Kindes- und Jugendalters, Am Klinikum der  
Universität zu Köln  
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 und 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). *Abstractbd.* 458. Poster ECNP, Prag
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. *Abstractbd.* 241. Poster American Pediatric Academy (APA), San Francisco
4. Adler L, Spencer T, Sutton V et al. (2003) Dose and time response of atomoxetine use in adult ADHD. *Poster American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP)*, Miami, *Abstractband:* 112–113
5. Allen AJ, Milton D, Michelson D et al. (2003) Efficacy of atomoxetine treatment for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Poster American Pediatric Academy (APA)*, San Francisco, *Abstractband:* 240–241

## Oppenheim-Preis 2006

Der Oppenheim-Preis ist mit EUR 5.000,- dotiert und wurde von der Deutschen Dystonie Gesellschaft e.V. in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Beirat erstmals im Jahre 2000 vergeben. Der Preis soll der Förderung der Erforschung der Dystonie im deutschsprachigen Raum gelten. Mit ihm sollen insbesondere jüngere Forscher unter 40 Jahren für Arbeiten zur Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Dystonien und zur psychosozialen Situation von Dystonie-Betroffenen ausgezeichnet werden. Der Bewerber soll aus dem deutschsprachigen Raum kommen (BRD, A, CH), Forschungsarbeiten können aber im Ausland durchgeführt worden sein.

Es werden nur Arbeiten (Promotionen, Habilitationen, Originalarbeiten) berücksichtigt, die innerhalb der letzten beiden Jahre veröffentlicht wurden oder noch unveröffentlicht sind. Der Preisbewerber muss Erstautor sein. Eine bereits früher eingereichte Arbeit kann in den folgenden Jahren zugelassen werden, wenn sie grundlegend neue Erkenntnisse bringt. Die Begutachtung erfolgt durch drei Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates der DDG. Die Entscheidung trifft der Vorstand der DDG.

Bewerber reichen ihre deutsch- oder englischsprachigen Arbeiten, einen Lebenslauf sowie eine Erklärung, dass die Arbeit nicht für andere Preise eingereicht worden ist, in dreifacher Ausfertigung bis zum 30. April 2006 bei der Deutschen Dystonie Gesellschaft e.V., Theodorstrasse 41 P, 22761 Hamburg, ein.

Die Verleihung von Urkunde, Scheck und Referat des Preisträgers ist auf der Jahrestagung der DDG vorgesehen.

*Quelle: Deutschen Dystonie Gesellschaft e.V. ([www.dystonie.de](http://www.dystonie.de))*

6. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW et al. (2004) Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. Eur J Child Adolesc Psychiatry (in press)
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, Frölich J, Lehmkuhl G (2000) Hyperkinetische Störungen. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie. Hogrefe, Göttingen
11. Döpfner M, Lehmkuhl G (2002) Evidenzbasierte Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr 51:419–440
12. Fachinformation Atomoxetin, Stand 2005
13. Garland EJ (1998) Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. J Psychopharmacol 12:385–395
14. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK et al. (2002) Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. Drug Alcohol Depend 67:149–156
15. 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
16. Kratochvil CHJ, 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. Perwin 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
24. Sevecke K, Döpfner M, Lehmkuhl G (2004) Die Wirksamkeit von Stimulanzien-Retardpräparaten bei Kindern und Jugendlichen mit ADHD – eine systematische Übersicht. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 32(40): 265–278
25. 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
26. Spencer T, Biederman J, Wilens T et al. (1998) Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 155:693–695
27. Spencer T, Biederman 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
28. Spencer T, Heiligenstein MD, Biederman 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
29. 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
30. 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
31. Wender PH, Reimherr FW, Wood D et al. (1985) A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. Am J Psychiatry 142:547–552
32. Wernicke JF, Kratochvil C, Milton D et al. (2002) Long-term safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Poster American Pediatric Academy (APA), Philadelphia
33. Wernicke JF, Faries D, Girod D et al. (2003) Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. Drug Saf 26:729–740
34. Wernicke JF, Kratochvil CHJ (2002) Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. J Clin Psychiatry 63:50–55