



Übersichtsarbeit

# Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen<sup>1</sup>

Eine systematische Übersicht und europäische  
Behandlungsleitlinien  
Teil 1: Übersicht und Empfehlungen

Tobias Banaschewski<sup>1</sup>, David Coghill<sup>2</sup>, Paramala Santosh<sup>3</sup>, Alessandro Zuddas<sup>4</sup>,  
Philip Asherson<sup>5</sup>, Jan Buitelaar<sup>6</sup>, Marina Danckaerts<sup>7</sup>, Manfred Döpfner<sup>8</sup>,  
Stephen V. Faraone<sup>9</sup>, Aribert Rothenberger<sup>10</sup>, Joseph Sergeant<sup>11</sup>,  
Hans-Christoph Steinhausen<sup>12</sup>, Edmund J.S. Sonuga-Barke<sup>13</sup> and Eric Taylor<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters,  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

<sup>2</sup>Dept. of Psychiatry, University of Dundee, Dundee (SCO), UK

<sup>3</sup>Dept. of Psychological Medicine, Hospital for Children, Great Ormond Street, London, UK

<sup>4</sup>Pädiatrische Neuropsychiatrie, Abt. f. Neurowissenschaften, Universität Cagliari, Italien

<sup>5</sup>MRC Social Genetic & Developmental Research Centre, Institute of Psychiatry,  
Kings College London, London, UK

<sup>6</sup>Abteilung für Psychiatrie, Akademisches Zentrum für Kinder- und Jugend-Psychiatrie,  
Nijmegen, Niederlande

<sup>7</sup>Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, U. Z. Gasthuisberg, Leuven, Belgien

<sup>8</sup>Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität Köln, Deutschland

<sup>9</sup>Medical Genetics Research Program and Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences SUNY Upstate  
Medical University, Syracuse (NY), USA

<sup>10</sup>Abteilung für Kinder- und Jugend-Psychiatrie/Psychotherapie, Universität Göttingen,  
Göttingen, Deutschland

<sup>11</sup>Abteilung für klinische Neuropsychologie, Fakultät für Psychologie und Erziehung,  
Freie Universität, Amsterdam, Niederlande

<sup>12</sup>Abteilung für Kinder- und Jugend-Psychiatrie, Universität Zürich, Schweiz

<sup>13</sup>Dept. of Psychology, University of Southampton, Southampton, UK

<sup>14</sup>Dept. of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Kings College London, UK

1 bearbeitete deutsche Version von Banaschewski et al., Long-acting medications for the hyperkinetic disorders; Eur Child Adolesc Psychiatry (2006); mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

**Zusammenfassung:** Ein Expertengremium aus mehreren europäischen Ländern hat sämtliche verfügbaren veröffentlichten und unveröffentlichten Studienergebnisse zum Einsatz von langwirksamen Medikamenten bei ADHS und hyperkinetischer Störung analysiert und auf dieser Grundlage Empfehlungen zur praktischen Anwendung dieser Arzneimittel entwickelt: Auf der Grundlage der Analyse wurde gefolgert: (1) Langwirksame Präparate sollten zugelassen sein und eingesetzt werden; (2) Sie sollen kurzwirksame Arzneimittel (aus Kostengründen und wegen der höheren Flexibilität der Dosierung) nicht vollständig ersetzen. Individuelle Therapieoptionen sind erforderlich. (3) Sowohl ATX als auch Stimulanzien mit retardierter Freisetzung sollten zur Verfügung stehen. Zusätzlich werden ausführliche Empfehlungen gegeben, nach welchen Kriterien ein spezifisches Präparat für den individuellen Patienten ausgewählt werden sollte.

**Schlüsselwörter:** Leitlinien, Stimulanzien, Atomoxetin, ADHS

**Summary:** *Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders – A systematic review and European treatment guideline. Part 1: Overview and recommendations*

A panel of experts from several European countries has accomplished a systematic review of published and unpublished data on the use of long-acting medications in ADHD and hyperkinetic disorder. Based on this analysis detailed recommendations about the use of these drugs in practice have been developed: (1) Long-acting preparations should be licensed and used; (2) They should not completely replace short-acting drugs (which will be the initial treatment for many children in view of cost and the greater flexibility of dosing). Individual clinical choices are necessary. (3) Both ATX and extended-release stimulants should be available. In addition, detailed recommendations will be made with regard to the criteria to be applied in choosing a preparation for the individual patient.

**Keywords:** Guidelines, stimulants, atomoxetine, ADHD

## Einleitung

Eine Gruppe von europäischen Kinder- und Jugendpsychiatern und Psychologen hat unlängst Leitlinien für die Behandlung hyperkinetischer Störungen veröffentlicht (Taylor et al., 2004). Seither sind neu zugelassene Medikamente und Arzneimittelformulierungen hinzugekommen, deren Wirkung über einen Großteil des Tages anhält, so dass manche Nachteile kurzwirksamer Stimulanzien nun entfallen. Darüber hinaus wurde mit Atomoxetin ein Nicht-Stimulans zugelassen, das mittlerweile häufig eingesetzt wird. Allerdings sind alle diese neuen Arzneimittel mit höheren Kosten verbunden, und die Auswahl zwischen ihnen kann schwierig sein. Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über ihre Anwendung.

Die bisherigen Leitlinien für die Behandlung hyperkinetischer Störungen bleiben weiterhin gültig: ein umfassendes Behandlungsprogramm sollte auch nichtmedikamentöse Maßnahmen beinhalten, wie psychologische, pädagogische und psychosoziale Maßnahmen. Die Behandlung sollte unter Supervision eines Experten für Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) eingeleitet werden. Die Diagnosestellung sollte in Übereinstimmung mit den DSM-IV-Kriterien bzw. ICD-10-Richtlinien erfolgen und auf einer umfassenden Anamneseerhebung und diagnostischen Beurteilung des Patienten beruhen. Eine Pharmakotherapie ist nicht bei allen Kindern mit diesem Störungsbild angezeigt – die Entscheidung über die Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung muss den Entwicklungsstand des betroffenen Kindes, den Schweregrad der Symptomatik sowie ihre Auswirkungen berücksichtigen. Die vorliegende Übersichtsarbeit ist als Ergänzung zu den bisherigen Empfehlungen zu verstehen.

## Methodische Vorgehensweise dieser Übersichtsarbeit und Leitlinienentwicklung

Über das *European Network for Hyperkinetic Disorders* (EUNETHYDIS) wurde eine Arbeitsgruppe erfahrener Kliniker und Wissenschaftler mit dem Arbeitsschwerpunkt bei hyperkinetischen Störungen rekrutiert. Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten des National Institutes of Clinical Excellence NICE (Klassen et al., 2004) und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN (2001) sowie neuere Meta-Analysen von Faraone (Faraone & Biederman 2004; Faraone et al., 2003; Faraone et al., 2006a) bildeten die Grundlage für eine systematische Literaturrecherche zu Methylphenidat (MPH), Dexamfetamin<sup>2</sup> und Atomoxetin (ATX). Pharmazeutische Unternehmen, deren Portfolios lang wirksame Arzneimittel zur Behandlung der ADHS beinhalten, wurden darum gebeten, unveröffentlichte wie veröffentlichte Daten und Poster zur Verfügung zu stellen (vertrauliche Informationen wurden nicht berücksichtigt). Die Unternehmen präsentierten ihre Daten außerdem auf einer Arbeitstagung, die im September 2005 in London stattfand. Effektstärken und Numbers-Needed-to-Treat (Anlauf, 2006) wurden von den Autoren nach der üblichen Methodik berechnet.

2 Die Schreibweise von «Dexamfetamin» spiegelt die Änderungen der empfohlenen internationalen Freinamen (Recommended International Non-proprietary Names; rINN) und der New British Approved Names (BAN) wider und entspricht der Europäischen Richtlinie 92/27/EWG. Im Fall von «Amphetamin» wurde dieser Konvention noch nicht gefolgt. Die Autoren behalten daher diese uneinheitliche Schreibweise bei, um eine elektronische Abfrage zu erleichtern. Für die Zwecke der leichteren Unterscheidbarkeit der einzelnen Präparate wurden anstelle der generischen Namen die Handelsbezeichnungen verwendet.

Die Entwicklung der Übersicht und der Leitlinien erfolgte in einem iterativen Prozess. Die klinischen Fragen wurden während eines Treffens aller Autoren festgelegt, und eine Arbeitsgruppe (TB, DC, SP, AZ) stellte eine systematische Übersicht über veröffentlichte und unveröffentlichte klinische Studien mit langwirksamen Präparaten zusammen; die relevanten quantitativen Informationen werden im zweiten Teil zusammengefasst. Im Rahmen weiterer Treffen wurden diese Übersichten gemeinsam mit den jeweiligen Schlussfolgerungen einer kritischen Diskussion unterzogen. Für die Klärung von Meinungsverschiedenheiten wurde eine quantitative Vorgehensweise gewählt (einschließlich einer Bewertung von auf konkurrierenden Interessen beruhenden Informationen); die Autoren konnten sich jedoch in allen Aspekten auf einvernehmliche Schlussfolgerungen einigen. Entwürfe dieser Arbeit wurden ausgetauscht und iterativ diskutiert. Sämtliche Autoren haben die endgültige Fassung unterzeichnet. Die Übersichtsarbeit enthält, aufgeteilt in zwei gesonderte Abschnitte, sowohl eine Zusammenfassung der Schlussfolgerungen als auch eine wissenschaftliche Datenanalyse.

## Darstellung der Präparate<sup>3</sup>

### Stimulanzien

#### Methylphenidat (MPH)

MPH ist ein Stimulans des zentralen Nervensystems (ZNS) mit deutlicheren Wirkungen auf die mentale als auf die motorische Aktivität. Seine Indikation zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen und anderer Formen der ADHS ist gut etabliert und wurde von EUNETHYDIS für *European Child and Adolescent Psychiatry* evaluiert (Taylor et al., 2004). Die Substanz ist in den meisten Ländern Europas als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms bei Kindern (ab 6 Jahren) und Jugendlichen zugelassen, wenn sich nicht-medikamentöse Behandlungsmaßnahmen allein als unzureichend erweisen. *Ritalin LA*® (Novartis), *Equasym*® (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 Galenik sowie im Anteil der schnell freigesetzten Komponenten. Abbildung 1 zeigt die Blutplasma-Spiegel der einzelnen Präparate im Zeitverlauf; die Wirkungen entsprechen den Plasmaspiegeln.

#### Concerta®

**Pharmakologie:** Für *Concerta*® wird ein osmotisches Pumpsystem verwendet (OROS®), das konzipiert wurde,

um eine Wirkungsdauer von 12 Stunden 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 dreimal täglich verabreichtes MPH (Perwien et al., 2004; Wolraich et al., 2001). In der Studie von Pelham et al. wurde dazu allerdings eine um 20% höhere Dosis von *Concerta*® (Perwien et al., 2004) benötigt.

**Wirkung im Zeitverlauf:** Nach oraler Verabreichung von *Concerta*® bei Erwachsenen steigen die MPH-Konzentrationen im Plasma an und erreichen nach 1–2 Stunden einen ersten Spitzenwert, da sich die Kapselbeschichtung auflöst. Danach steigen die Konzentrationen aufgrund der langsamen Freisetzung aus der Kapsel langsam an. Die Kapsel funktioniert dabei wie eine osmotische Pumpe, die im Anschluss an die Verabreichung mit einem ansteigenden Konzentrationsprofil über ungefähr 10 Stunden MPH abgibt (Swanson et al., 2003). Die Wirkung auf das Verhalten soll laut Angaben des Unternehmens etwa 12 Stunden andauern (Swanson et al., 2003); die klinische Erfahrung lässt jedoch vermuten, dass diesbezüglich (wie auch bei anderen Präparaten mit retardierter Freisetzung) erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen.

**Klinische Aspekte:** *Concerta*® steht üblicherweise in der Dosierung von 18, 36 und 54 mg zur Verfügung. Die Kapseln werden einmal täglich morgens mit etwas Flüssigkeit geschluckt. Sie dürfen nicht zerkaut, geteilt oder zerdrückt werden. *Concerta*® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Dosierung sollte auf individueller Basis entsprechend dem Bedarf und Ansprechen des Patienten festgelegt werden. Die Anfangsdosis liegt häufig bei 18 mg, wobei die Dosis in Abständen von rund einer Woche um jeweils 18 mg erhöht werden kann. Als Höchstdosis sind 54 mg angegeben; die Autoren halten in manchen Fällen höhere Dosen von bis zu höchstens 2 mg/kg/Tag bzw. bis zu 108 mg pro Tag (je nachdem, welche Dosis niedriger ist) für vertretbar und indiziert. Die Titration kann bei den Kindern von Beginn an mit *Concerta*® erfolgen (Swanson et al., 2000). Einige Kliniker ziehen es jedoch vor, für die Bestimmung der optimalen Dosis zunächst eine Titration mit einem schnell freisetzendem Arzneimittel vorzunehmen.

#### Equasym Retard®

**Pharmakologie:** *Equasym Retard*® Kapseln enthalten sowohl schnell (30%) als auch retardiert freisetzende (70%) MPH-Kügelchen.

**Wirkung im Zeitverlauf:** Bei ähnlichen Tagesgesamtdosen hat *Equasym Retard*® eine kürzere Wirkungsdauer (ungefähr 8 Stunden) als *Concerta*®, ist jedoch während der ersten 4–5 Stunden stärker wirksam (Swanson et al., 2004). Wie auch bei *Concerta*® ist die Wirkung im Zeitverlauf jedoch interindividuell z.T. sehr unterschiedlich.

**Klinische Aspekte:** *Equasym Retard*® wurde 2006 auch in Deutschland auf den Markt gebracht. Das Präparat wird einmal täglich morgens vor dem Frühstück verabreicht. Zu

<sup>3</sup> Hier werden die deutschen Handelsnamen verwendet; Verfügbarkeitsdaten wurden aktualisiert.

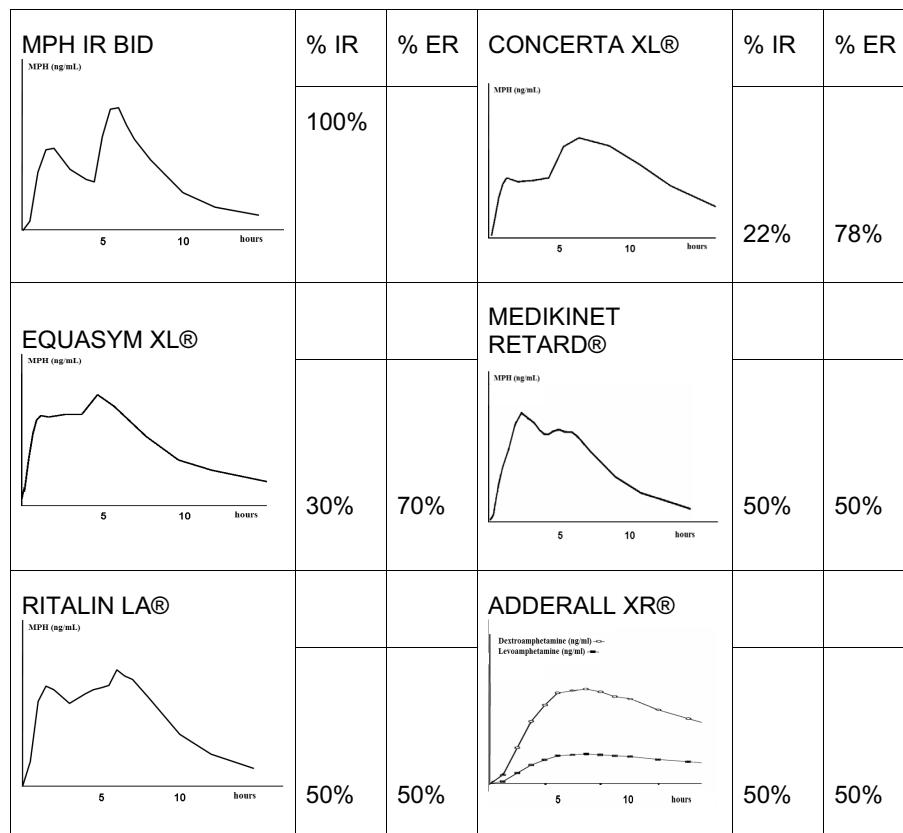


Abbildung 1: Plasmakonzentrationen von MPH bzw. Amphetamin ( $\mu\text{g/ml}$ ) im Zeitverlauf für verschiedene Präparate, deren jeweilige MPH-Anteile mit sofortiger bzw. retardierter Freisetzung.

Anmerkung: Kurven für schnell freisetzendes MPH (zweimal täglich), Medikinet Retard® (nach Medice); Adderall XR (nach Shire); Ritalin LA siehe: Markowitz et al. (2003); für Concerta und Equasym Retard® nach Gonzalez et al. (2002); alle Kurven wurden einer gemeinsamen Zeitskala angepasst. Die Dosen der verschiedenen Produkte sind nicht äquivalent, weshalb es keine gemeinsame Y-Achse gibt und die Absolutwerte nicht unmittelbar miteinander verglichen werden sollten. Abbildung aus: Banaschewski et al. (2006), mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

empfehlen ist eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich, die in wöchentlichen Schritten von 20 mg bis zu einer Höchstdosis von 60 mg/Tag angepasst werden kann; unsere Erfahrung spricht für diese Empfehlung, doch in einigen Fällen sind höhere Dosen indiziert, wobei eine Höchstdosis von 2 mg/kg/Tag bzw., falls niedriger, eine Tagesgesamtdosis von 100 mg nicht überschritten werden sollte.

### Medikinet Retard®

**Pharmakologie:** Medikinet Retard® wurde zunächst in Deutschland zugelassen, ist aber seit 2007 auch in Großbritannien zugelassen und wird voraussichtlich ab Herbst auch in der Schweiz verfügbar sein. Medikinet Retard® besteht aus einer Mischung schnell freisetzender (50%) und verzögert freisetzender MPH-Kügelchen (50%; aufgrund einer magensaftresistenten Umhüllung der Kügelchen).

**Wirkung im Zeitverlauf:** Die Wirkung hält über mindestens 7 Stunden an und ist mit der Wirkung einer zweimal täglichen Gabe von nicht-retardiertem Ritalin vergleichbar (Döpfner et al., 2004). Wie auch bei Equasym Retard® weist es aufgrund des Dosierungsprofils gegenüber Concerta® eine größere unmittelbare und eine geringere verzögerte Wirkung auf, wobei ebenfalls individuelle Unterschiede im Zeitverlauf zu beobachten sind.

**Klinische Aspekte:** Das Präparat wird einmal täglich morgens nach dem Frühstück verabreicht. Nach einer Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich wird eine wöchentliche Dosisanpassung in Schritten von 10 mg empfohlen. Die Höchstdosierung entspricht derjenigen von Equasym Retard® (siehe oben).

### Ritalin LA®

**Pharmakologie:** Ritalin LA® enthält eine Mischung schnell freisetzender 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 einigen Ländern Europas sowie in den USA zugelassen.

**Wirkung im Zeitverlauf:** Wie auch Equasym Retard® und Medikinet Retard® weist das Präparat aufgrund seines Dosierungsprofils im Vergleich zu Concerta® eine größere unmittelbare und geringere verzögerte Wirkung auf (Lopez et al., 2003a).

**Klinische Aspekte:** Die empfohlenen Dosen entsprechen denjenigen von Equasym Retard®.

Ritalin LA®, Medikinet Retard® und Equasym Retard® Kapseln können ohne Wirkungsverlust geöffnet und der In-



halt auf geeignete Nahrungsmittel aufgestreut werden. In den meisten Fällen sind die Formulierungen für diese Anwendung jedoch nicht zugelassen. Diese Vorgehensweise wird von den Herstellern auch nicht empfohlen. Nichtsdestotrotz kann das «Aufstreuen» bei Kindern mit Schluckproblemen hilfreich sein. Es wurden Bedenken geäußert, dass das Missbrauchspotential dieser Formulierung dadurch größer sein könnte; dafür gibt es aber bislang keine Belege.

### Adderall XR®

**Pharmakologie:** Adderall XR® besteht, wie Adderall® IR (sofortige Freisetzung), aus vier Amphetaminsalzen: Amphetaminaspartat, Amphetaminsulfat, Dexamfetaminsaccharat und Dextroamfetaminsulfat (letzteres stellt den wirksamen Bestandteil von Dexedrine dar). Die Verstoffwechselung dieser vier Salze ist unterschiedlich. Adderall XR® enthält eine Mischung sofort freisetzender und verzögert (nach vier Stunden) freisetzender Kügelchen. Bislang ist das Präparat in den USA, jedoch noch nicht in Europa zugelassen. Adderall XR® wurde in die Analysen aufgenommen, weil es als einziges langwirksames Amphetamin-Präparat von Interesse ist.

**Wirkung im Zeitverlauf:** Die Spitzenkonzentration im Plasma wird nach 7 Stunden erreicht. Bei Anwendung von Adderall® IR (sofortige Freisetzung) stellen sich dagegen innerhalb von 3 Stunden Spitzenkonzentrationen im Plasma ein. Die Wirkungsdauer erstreckt sich auf ungefähr 8–10 Stunden (McGough et al., 2003).

**Klinische Aspekte:** Adderall XR® steht in Stärken von 5, 10, 15, 20, 25 und 30 mg zur Verfügung.

Zwei weitere retardierte Stimulanzien, *Ritalin-SR* und *Focalin XR* (Dexmethylphenidat mit retardierter Freisetzung), finden in dieser Übersicht keine Berücksichtigung. *Ritalin-SR* dürfte auf dem Markt wahrscheinlich durch das klinisch wirksamere *Ritalin LA*® ersetzt werden. *Focalin XR* steht in Europa gegenwärtig nicht zur Verfügung.

## Unerwünschte Wirkungen und Missbrauch von Stimulanzien

Alle Stimulanzien haben unabhängig davon, ob es sich um schnell freisetzende oder retardierte Formulierungen handelt, gewisse Nachteile. So besteht die Gefahr, dass diese Mittel missbraucht werden oder in den illegalen Drogenhandel gelangen. In manchen Fällen erweisen sie sich als unwirksam. Die unerwünschten Wirkungen (Insomnie, Appetitverlust, Wachstumsverzögerung, Bauchschmerzen und gelegentlich Dysphorie, Tics oder Agitiertheit) können zuweilen unvermeidbar sein. Dem Problem der langfristigen Wachstumsverzögerung wurde in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit gewidmet; die Komplexität dieses Problems und die Widersprüchlichkeit der derzeitigen Datenlage (Swanson et al., 2004; Wilens et al., 2005) erlauben jedoch

bislang keine abschließende Bewertung. Dennoch empfehlen die Autoren Größe und Gewicht der behandelten Kinder standardmäßig zu überwachen und mit normierten Wachstumstabellen zu vergleichen. Stimulanzien sind in einigen Situationen kontraindiziert, von denen die meisten im Kindesalter üblicherweise jedoch nicht vorliegen: Schizophrenie, schwere Depression, Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen, mittelschwere bis schwere Hypertonie, Angina pectoris, Glaukom, anamnestisch bekannte Überempfindlichkeitsreaktion oder gleichzeitige (bzw. innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen erfolgte) Anwendung von Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern. Vorsicht ist geboten bei: Patienten mit motorischen Tics, Patienten mit bekannter oder anamnestisch bekannter Substanzabhängigkeit oder Alkoholismus, schwangeren oder stillenden Frauen, bei Anorexia nervosa oder Suizidneigung in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit bestehenden Herzanomalien kann ein besonderes Risiko vorliegen. Strategien für die Handhabung von Nebenwirkungen umfassen Monitoring, Dosisanpassung des Stimulans, Umstellung der Medikation sowie zusätzliche medikamentöse Therapien zur Behandlung der Nebenwirkungen (Taylor et al., 2004).

Stimulanzien wurden zu einer Zeit eingeführt, als unerwünschte Arzneimittelwirkungen weniger streng überwacht wurden. Die Entwicklung von *Strattera*® erfolgte dagegen unter einer strengeren Überwachung, so dass den zuständigen Behörden bestimmte seltene unerwünschte Ereignisse gemeldet werden mussten (siehe unten). Hieraus wiederum ergibt sich die Notwendigkeit, neu abzuwägen, ob Stimulanzien womöglich ebenfalls mit Herzrhythmusstörungen, Leberinsuffizienz, Selbstmordgedanken und Anfällen assoziiert sein könnten. In einem unveröffentlichten, einem Ausschuss der US-amerikanischen Aufsichtsbehörde (Food and Drug Administration) vorgelegten Bericht wurden beispielsweise sieben gemeldete spontane Todesfälle bei Kindern unter MPH beschrieben, denen jedoch rund 10 Millionen Verschreibungen gegenüberstehen. Nach gegenwärtigem Wissensstand gehen die Autoren davon aus, dass diese Quote wahrscheinlich nicht höher ist als in der unbehandelten Bevölkerung. Allerdings sind die Autoren auch der Meinung, dass die tatsächliche Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen vermutlich höher ist als berichtet. Für die Praxis bedeutet dies vor allem Folgendes: Im Vorfeld der Verordnung sollte eine körperliche Untersuchung stattfinden, um Herzkreislaufanomalien, Bluthochdruck oder Herzgeräusche (EKG ist optional) auszuschließen und es sollte eine sorgfältige kardiologische Anamnese (z. B. unter Belastung aufgetretene Synkopen) erfolgen. Im Falle von Auffälligkeiten sollte eine kardiologische Untersuchung veranlasst werden. Anamnestisch zu erheben sind außerdem Hinweise auf ein Anfallsleiden, einen Leberschaden oder Arrhythmien. Grundsätzlich gelten dieselben Empfehlungen wie für die Gabe von Präparaten mit schneller Freisetzung. Die Autoren raten nicht zu routinemäßigen Blutuntersuchungen (wenngleich die Hersteller diese empfehlen): wie bei den meisten Arzneimitteln

können in seltenen Fällen Blutdyskrasien auftreten; jedoch ist aufgrund der Seltenheit dieser Ereignisse ein grundsätzliches Monitoring nicht zu rechtfertigen.

Stimulanzen unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz. Eine Metaanalyse von naturalistischen Langzeitstudien mit Stimulanzen in der ADHS-Behandlung hat jedoch gezeigt, dass das Risiko des Substanzmissbrauchs durch eine Behandlung mit Stimulanzen nicht ansteigt (Wilens, 2003).

Zum unsachgemäßen Gebrauch von Stimulanzen durch ADHS-Patienten liegen nur in begrenztem Umfang Informationen vor. Die Datenlage zu unterschiedlichen Missbrauchsformen (z. B. zur Steigerung der kognitiven Leistung bei Gesunden) und zur missbräuchlichen Verbreitung von Stimulanzen ist mager. Wilens et al. (2006) evaluierten unlängst die Prävalenz und die Korrelate der missbräuchlichen Verbreitung und unsachgemäßen Anwendung von Stimulanzen bei jungen Erwachsenen mit ADHS in den USA unter Verwendung eines Selbstbeurteilungsbogens. Die Evaluation beruhte auf einer relativ kleinen Querschnittsstichprobe. Die Autoren kamen zu dem alarmierenden Ergebnis, dass 11% von 98 medikamentös behandelten Probanden mit ADHS die verordnete Medikation nach eigenen Angaben verkauft haben, 22% der Befragten berichteten über einen «Missbrauch» ihrer Medikation in dem Sinne, dass sie ihre Dosis ohne entsprechende Anweisung erhöht haben.

In der US-amerikanischen National Survey on Drug Use and Health des Jahres 2004 ergaben sich ebenfalls Hinweise darauf, dass eine Minderheit der Patienten die Medikation verkaufen oder missbrauchen könnte (SAMSHA, 2005); so hat eine Untersuchung an 10 904 zufällig ausgewählten Collegestudenten in den USA gezeigt, dass die Lebenszeitprävalenz für den nichtmedizinischen Gebrauch von verschreibungspflichtigen Stimulanzen 6,9% betrug (McCabe et al., 2005). Für Europa liegen keine entsprechenden Daten vor. Im Fall von Patienten mit ADHS, bei denen es vor der Stimulanzengabe nicht bereits zu Substanzmissbrauch oder Verhaltensproblemen gekommen war, ergab sich nur wenig Anhalt für einen Missbrauch dieser Substanzen; ausnahmslos handelte es sich um Stimulanzen mit schneller Freisetzung, was die Vermutung nahe legt, dass Retard-Präparate mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit missbraucht werden. Die Autoren empfehlen daher, dass Personen mit bekanntem Substanzmissbrauch oder Hochrisikopatienten keine MPH-Formulierungen mit schneller Freisetzung als Arzneimittel der ersten Wahl verordnet werden sollten.

In einigen europäischen Ländern hat das Risiko des Substanzmissbrauchs dazu geführt, dass Stimulanzen nicht zugelassen sind. Die Autoren halten diese Maßnahme für unverhältnismäßig, da dadurch für viele Patienten mit ADHS Nachteile entstehen, aber wahrscheinlich das Ausmaß des Substanzmissbrauchs unverändert bleibt.

## Nichtstimulanzien<sup>4</sup>

### Atomoxetin – Strattera®

**Pharmakologie:** ATX, Handelsbezeichnung *Strattera*®, ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Derzeit ist das Arzneimittel in mehreren Ländern für die Behandlung von ADHS bei Kindern ab sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen, die während ihrer Jugendzeit behandelt wurden. ATX wird über das Zytochrom-Enzym P450 2D6 metabolisiert. Bei Personen mit geringer Enzymaktivität wird der Wirkstoff langsamer verstoffwechselt, weshalb in solchen Fällen niedrigere Dosen erforderlich sein dürften. Arzneimittel, die P450 2D6 hemmen (wie Fluoxetin)<sup>5</sup>, führen zu höheren Konzentrationen von *Strattera*® im Blut und erfordern möglicherweise eine Dosisanpassung.

**Wirkung im Zeitverlauf:** Die volle Wirkung von Atomoxetin stellt sich erst nach einer Behandlung über 6–8 Wochen oder später ein; bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, zeigt sich allerdings in der Regel bereits ab Woche 4 eine gewisse Besserung. Sobald die vollständige klinische Wirksamkeit erreicht wurde, scheint diese über den gesamten Tag hinweg auf relativ konstantem Niveau anzuhalten.

**Klinische Aspekte:** Wie auch die Stimulanzen ist *Strattera*® als integraler Bestandteil eines multimodalen Behandlungsprogramms für Patienten mit ADHS angezeigt. *Strattera*® steht in Kapseln zu 10, 18, 25, 40 oder 60 mg zur Verfügung (zur oralen Anwendung mit oder ohne Nahrung). Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von bis zu 70 kg sollte *Strattera*® zunächst mit einer Tagesgesamtdosis von ungefähr 0,5 mg/kg gegeben werden und nach frühestens 7 Tagen auf eine tägliche Zieldosis von etwa 1,2 mg/kg aufdosiert werden; die Gesamtdosis kann entweder als tägliche Einzeldosis am Morgen oder in Form zweier gleichmäßig aufgeteilter Dosen am Morgen sowie am späten Nachmittag/frühen Abend verabreicht werden. Eine abendliche Einzelgabe ist jedoch mit einer geringeren Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen verbunden (Kelsey et al., 2005). Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Tagesgesamtdosis von 1,8 mg/kg bzw., falls niedriger, von 100 mg nicht überschritten werden.

4 Modafinil – Provigil wurde in der deutschen Übersetzung nicht mehr berücksichtigt, da die Firma die Zulassung der Substanz nicht mehr weiter verfolgt.

5 Nützliche Websites mit weitergehenden Informationen über diese Wechselwirkungen siehe unter <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> oder <http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker?src=ads>.

## Unerwünschte Wirkungen von Nicht-Stimulanzen

Die unerwünschten Wirkungen von *Strattera*® und Stimulanzen mit retardierter Freisetzung lassen sich auf Grundlage der veröffentlichten Daten nicht unmittelbar miteinander vergleichen, weil die Einführung von *Strattera*® unter strengeren Regularien erfolgte, während andererseits Stimulanzen seit wesentlich längerer Zeit angewendet werden und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens seltener Risiken dementsprechend höher ist. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen von *Strattera*® zählen Übelkeit, Sedierung und Appetitverlust; sonstige Nebenwirkungen umfassen Mundtrockenheit, Insomnie, Verstopfung und Stimmungsschwankungen. Darüber hinaus wurden bei erwachsenen Patienten Harnverhalt und sexuelle Dysfunktionen beobachtet. Die meisten unerwünschten Wirkungen klingen im Verlauf des ersten Behandlungsmonats ab. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse bestehen zwischen normalen Metabolisierern und langsamen Metabolisierern von *Strattera*® keine signifikanten Unterschiede.

Aufsichtsbehörden wie zum Beispiel die MHRA (Medicines and Health Care Products Regulatory Agency) in Großbritannien sammeln Spontanmeldungen über Probleme, die bei medikamentös behandelten Personen aufgetreten sind. Ob es möglicherweise auch ohne diese medikamentöse Behandlung zu solchen Problemen gekommen wäre, lässt sich jedoch nur schwer feststellen. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Ereignisse bestanden in Anfällen: bis Mai 2005 wurden unter rund 2,2 Millionen behandelten Patienten 212 Fälle dokumentiert, wobei die tatsächliche Quote hier wahrscheinlich unterschätzt wird. Viele Fälle wurden jedoch bei Personen beobachtet, die bereits eine Anfälligkeit für Krampfanfälle aufwiesen oder andere Arzneimittel anwendeten, die Anfälle auslösen können. Nach Einschätzung des Herstellers kommt nur bei 4 der 212 Ereignisse keine offensichtliche andere Ursache in Frage als *Strattera*®. Damit steht nicht eindeutig fest, ob das Arzneimittel Anfälle herbeiführen kann. Die Autoren raten zur Vorsicht: vor der Verschreibung sollte eine Anfallsanamnese erhoben werden; bei Patienten mit Epilepsie sollte eine Beobachtung der Anfallshäufigkeit erfolgen; an die Möglichkeit eines erstmaligen Auftretens von Anfällen sollte gedacht werden.

Suizidgedanken traten selten auf – bei nur 0,44% der im Rahmen von Studien behandelten Personen. Allerdings handelt es sich um eine gegenüber Placebo (0%) signifikant größere Häufigkeit (Bangs et al., 2005). Daher sollte auf das mögliche Auftreten von Depressionen oder Suizidalität geachtet werden. Entsprechende Daten für Stimulanzen liegen derzeit nicht vor. Bei Anwendung von *Strattera*® kann es in seltenen Fällen außerdem zu Reizbarkeit, Wutausbrüchen oder Aggressionen kommen.

Die Warnhinweise in Zusammenhang mit schwerer idiosynkratischer Hepatotoxizität sind mit denjenigen für Stimulanzen vergleichbar. Die Behandlung mit *Strattera*® sollte beendet werden, wenn sich Zeichen oder Symptome

eines Leberschadens entwickeln, zum Beispiel Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins oder unerklärliche, anhaltende «grippeähnliche» Symptome. Die Patienten sollten hinsichtlich solcher Symptome befragt werden. Patienten, bei denen Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, sollten *Strattera*® absetzen. Eine laborchemische Überwachung der Leberfunktion wird jedoch nicht empfohlen (Read et al., 2005). Der Blutdruck kann unter *Strattera*® erhöht sein und sollte während der gesamten Behandlung beobachtet werden. Der MHRA liegen Berichte über eine Verlängerung des QT-Intervalls vor (zwar unzureichend für die Herstellung eines ursächlichen Zusammenhangs, aber im Falle einer Überdosierung von besonderer Bedeutung). Eine routinemäßige EKG-Überwachung ist nach Meinung der Leitliniengruppe nicht notwendig, sollte aber bei Personen stattfinden, bei denen eine QTc-Verlängerung bereits bekannt ist (auch aus der Familienanamnese) oder die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, welche ebenfalls eine QT-Verlängerung herbeiführen, Elektrolytstörungen verursachen oder Zytochrom P450 2D6 hemmen können.

Im Gegensatz zu Stimulanzen lassen die vorläufigen Daten zu *Strattera*® weder ein Missbrauchspotential noch langfristige Wirkungen auf das Wachstum erkennen (Spencer et al., 2005).

## Kosten der Arzneimittel

Tabelle 1 zeigt die aktuellen Preise der Arzneimittel (alle verfügbaren Dosen) auf Grundlage der Kosten in Deutschland und Großbritannien. Diese Daten sollten nur als Richtwerte betrachtet werden; die verglichen mit schnell freisetzen den Mitteln höheren Kosten der Retardpräparate können sich bei Berücksichtigung weiterer Faktoren relativieren und sich etwa den Kosten einer Anwendung von kurzwirksamen Arzneimitteln in der Schule annähern (Marchetti et al., 2001).

## Empfehlungen für die Anwendung langwirkender Formulierungen

### Sollen Präparate mit retardierter Freisetzung angewendet werden?

Es ist unstrittig, dass zumindest manche Kinder von langwirksamen Präparaten profitieren können. Die Wirksamkeit aller aufgeführten Präparate wurde nachgewiesen; einige Präparate sind gleich wirksam wie eine Mehrfachgabe von nicht-retardiertem MPH (Evidenz hierzu und sonstige Empfehlungen siehe Teil II; die Leitliniengruppe betrachtet diesen Nachweis im Sinne von *Empfehlungsstärke A* gemäß dem in Anhang 1 aufgeführten SIGN-System als erbracht). Allerdings sind diese Präparate deutlich teurer als schnell freisetzendes MPH. Auf der Basis der publizierten Literatur folgte das NICE, dass mehrfache Gaben von

Tabelle 1

Jährliche Kosten zugelassener Arzneimittel (WINAPO Lauer-Taxe: 15. Januar 2007)

Generischer Name	Handelsbezeichnung	Jährliche Kosten in Deutschland (Apothekenverkaufspreis einschl. Steuern) <sup>a</sup>
MPH	Equasym®	30 mg/Tag <sup>b</sup> = 400 €
	Ritalin	30 mg/Tag <sup>b</sup> = 592 €
	Medikinet®	30 mg/Tag <sup>b</sup> = 637 €
MPH retard	Concerta®	36 mg/Tag = 751 €
	Equasym Retard®	30 mg/Tag = 985 €
	Medikinet Retard®	30 mg/Tag = 638 €
	Ritalin LA®	30 mg/Tag = 646 €
Dexamfetamin-Sulfat	Dexedrine	Keine Angabe
Atomoxetin	Strattera®	Einmal täglich <sup>c</sup> = 1390 €

<sup>a</sup> Preise basieren auf jeweils kostengünstigster Packungsgröße<sup>b</sup> Preise für Equasym® und Medikinet® basieren auf Tabletten zu 20 mg, für Ritalin auf Tabletten zu 10 mg (20 mg nicht erhältlich). Die entsprechenden Preise für Equasym®- bzw. Medikinet®-Tabletten zu 10 mg liegen bei 527 €, bzw. 654 €.<sup>c</sup> 40 oder 60 mg/Tag einmal tägliche Gabe

ANMERKUNG: Die Preise unterliegen zeitlichen Schwankungen, schließen die Kosten von Kotherapien und Monitoring nicht ein und stellen bei der Verschreibung nicht den wichtigsten Aspekt dar. Die aufgeführten Dosen sind nicht notwendigerweise äquipotent.

MPH mit schneller Freisetzung einerseits und Einzeldosen langwirksamer Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen (King et al., 2004) und keine gesicherte Evidenz für den Nachweis eines Wirksamkeitsunterschieds zwischen retardiertem MPH und *Strattera*® im Hinblick auf die Verminderung von Kernsymptomen besteht. Letzteres wird jedoch durch eine kürzlich erschienene Metaanalyse in Frage gestellt, die eine signifikant größere Wirksamkeit von Stimulanzien zeigt (Faraone et al., 2006a). Ebenso kommt die European Guidelines Group zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von *Strattera*® etwas geringer ist als die von Psychostimulanzien (siehe unten). Die Evidenz dieser Feststellung ist allerdings aufgrund des Mangels direkter Vergleichsstudien mit adäquatem Studiendesign nicht völlig eindeutig.

Die relative Kosten-Effektivität der verschiedenen Stimulanzien wird bei gleicher Wirksamkeit in Ermangelung von validen Daten bezüglich anderer Indikatoren (etwa bezüglich der Lebensqualität) weitgehend durch den Preis bestimmt. Gegenwärtig ist Dexamfetamin das preiswerteste Medikament; MPH sollte allerdings aufgrund des höheren Missbrauchspotentials des Dexamfetamins nach Auffassung der European Guidelines Group in der Regel bevorzugt werden (*klinisch gute Praxis*). Nach Dexamfetamin stellt MPH mit schneller Freisetzung das kostengünstigste Arzneimittel dar. Die Leitliniengruppe empfiehlt schnell freisetzendes MPH als Mittel der ersten Wahl für die Mehrzahl der Patienten, wenn Kostenfaktoren eine Rolle spielen. Die Zusatzkosten der retardierten Präparate lassen sich nur schwer genau beziffern; sie hängen von der Preispolitik in verschiedenen Ländern ab, die zeitlichen Schwankungen unterliegen kann. Ökonomen des NICE haben versucht, für Patienten, die mit Concerta®, *Equasym Retard*® und *Strattera*® behandelt werden, Kosten für «qualitäts-ad-

justierte Lebensjahre» (QALY) zu berechnen (King et al., 2004) und schlussfolgerten, dass die Behandlungskosten dieser Medikamente in einem akzeptablen Bereich liegen. Entsprechend sollten alle Präparate für die Behandlungsplanung zur Verfügung stehen. Allerdings können diese gesundheitsökonomischen Berechnungen dem Kliniker im individuellen Fall nicht als Orientierung dienen, da Berechnungen von QALYs vielfältige methodische Probleme aufwerfen und auf zahlreichen Schätzungen und Annahmen beruhen, die bislang einer soliden Datengrundlage entbehren.

Arzneimittel mit längerer Wirkungsdauer weisen andere Vorteile auf, die in Abhängigkeit von lokalen Bedingungen in den verschiedenen EU-Ländern relevant sein können; z.B. müssen sie nicht in der Schule eingenommen werden, wodurch die Gefahr einer Stigmatisierung reduziert wird. Dies könnte sich günstig auf die Compliance auswirken, wenngleich diesbezüglich wenig gesicherte Daten vorliegen. Patienten mit ADHS, die mit langwirksamen Substanzen behandelt werden, nehmen ihre Medikamente zuverlässiger ein und müssen durchschnittlich seltener hausärztlich oder in Notfallambulanzen behandelt werden als Patienten, denen MPH mit schneller Freisetzung verordnet wird (Kemner & Wan, 2003; Lage & Hwang, 2004). Die Entscheidung, ob schnell oder verzögert freisetzendes MPH verordnet wird, sollte daher auf Einzelfallbasis unter Berücksichtigung der spezifischen Umstände getroffen werden. Präparate mit verzögerter Freisetzung weisen zudem möglicherweise ein geringeres Missbrauchspotential auf (*Empfehlungsstärke C*), da ihre Wirkung tendenziell langsamer einsetzt als bei Präparaten mit sofortiger Freisetzung (Volkow et al., 2004). So ließen Kollins et al. (1998) die Wirkungen von MPH mit retardierter Freisetzung, MPH mit sofortiger Freisetzung und Placebo von zehn gesunden



Freiwilligen beurteilen und stellten fest, dass die schnelle Freisetzung eher mit subjektiv angenehmen Wirkungen verbunden war. Diese Ergebnisse lassen jedoch noch keine definitiven Schlussfolgerungen hinsichtlich des relativen Missbrauchspotentials der verschiedenen Substanzen zu. Zusammenfassend sieht die Leitliniengruppe die Hauptvorteile von schnell freisetzenden Stimulanzien in den niedrigen Kosten und in der höheren Flexibilität der Dosierung, während die wichtigsten Vorteile von langwirksamen Präparaten möglicherweise in einem geringeren Risiko einer Stigmatisierung in der Schule, in einer besseren Compliance sowie in einem potentiell geringeren Missbrauchsrisiko zu sehen sind. Daher wurde geschlussfolgert, (1) dass langwirksame Präparate zur Verfügung stehen und angewendet werden sollen; (2) dass sie kurzwirksame Präparate nicht vollständig ersetzen sollen. Die Entscheidung, ob retardierte Präparate verordnet werden sollten, sollte auf der Basis des individuellen klinischen Falls getroffen werden.

## Welche langwirksame Arzneimittel sollten eingesetzt werden?

Über den Vergleich der Vor- und Nachteile verschiedener langwirksamer Präparate wurden lebhaft Debatten geführt. In Teil 2 dieser Arbeit findet sich eine eingehende Übersicht. Obwohl indirekte Vergleiche von Effektstärken der Präparate über verschiedene Studien sinnvoll erscheinen, ist dabei Vorsicht angebracht, da sich die Studien in der Regel nicht nur hinsichtlich der Medikation, sondern auch hinsichtlich anderer Merkmale voneinander unterscheiden, welche sich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben können (z. B. Ziel-Parameter, Beurteiler, Dosierung, Versuchsplanung). Daten aus direkten Vergleichen verschiedener Präparate liegen bzgl. *Concerta*® gegenüber *Equasym Retard*® (Swanson et al., 2004) und *Concerta*® gegenüber *Strattera*® (Wigal et al., 2005) vor. Die Studien fanden, dass sich *Equasym Retard*® und *Concerta*® in ihrem Wirkungsprofil über den Tag unterscheiden, bzw. *Concerta*® eine signifikant größere Wirkung als *Strattera*® aufweist, wobei in dieser Studie jedoch Kinder ausgeschlossen waren, bei denen zuvor kein Ansprechen auf MPH zu verzeichnen war. Dies geschah aus stichhaltigen ethischen Gründen (es wäre wohl kaum vertretbar gewesen, diese Kinder für eine Behandlung zu randomisieren, die ihnen bekanntermaßen nicht hilft. Allerdings könnte der Vergleich durchaus eine Verzerrung zugunsten von *Concerta*® bedingt haben, zumal in einer Subgruppenanalyse der Kinder, die zuvor keine Stimulanzien erhalten hatten (die wichtigste Gruppe für Kliniker, die eine Erstbehandlung auswählen), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Arzneimitteln festgestellt wurden. Eine aktuelle Vergleichsstudie von *Adderall XR*® und *Strattera*® zeigte, dass die gemischten Amphetaminsalze von *Adderall XR*® in den verabreichten Dosen eine größere Wirkung auf der Beurteilungsskala zur Hyperaktivität besaßen (Wigal et al., 2005). In Übereinstimmung mit der Metaanalyse (Faraone et al., 2006a) deutet die hier

berichtete Übersicht – auf Grundlage der von den Unternehmen zur Verfügung gestellten Daten – darauf hin, dass die Wirksamkeit von *Strattera*® etwas geringer sein dürfte als diejenige von Stimulanzien. Allerdings sind die Studien mit Blick auf Design, Dosierung und behandelte Probanden heterogen. Hinsichtlich der Normalisierungsraten und Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) sind die Unterschiede weniger offensichtlich. Daher sollten bei der Wahl eines langwirksamen Präparats sowohl qualitative als auch quantitative Überlegungen berücksichtigt werden. Zum Beispiel kann mit *Strattera*® eine über den ganzen Tag anhaltende Wirkung erreicht werden (Kelsey et al., 2004) und etwa 40% derjenigen Kinder, die nicht auf MPH ansprechen, profitieren von *Strattera*®.

Stimulanzien und Nichtstimulanzien weisen ein etwas unterschiedliches Spektrum unerwünschter Wirkungen auf: *Strattera*® führt mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Somnolenz, MPH dagegen zu Insomnie; *Strattera*® kann Übelkeit verursachen, MPH eher Appetitmangel. *Strattera*® kann daher von besonderem Wert sein, wenn der Nutzen von Stimulanzien angesichts unerwünschter Wirkungen begrenzt ist. *Concerta*® weist aufgrund von Eigenschaften, die mit der OROS-Technologie zusammenhängen, gegenüber anderen MPH-Retardformulierungen möglicherweise ein geringeres Missbrauchspotential auf (wenngleich zur Überprüfung dieser Annahme weitere Untersuchungen erforderlich sind, siehe oben).<sup>6</sup> Bei Patienten, die ein erhöhtes Missbrauchsrisiko aufweisen, kann *Strattera*® als Medikament der ersten Wahl erwogen werden, da diese Substanz kein größeres Missbrauchspotential als bspw. Desipramin besitzt (Kaplan et al., 2004).

Sowohl *Strattera*® als auch Retardformulierungen von MPH sollten in Europa zugelassen werden. *Adderall XR*® wurde in dieser Leitlinie nicht eingehend berücksichtigt, da es in Europa nicht verfügbar ist.

Folgende Überlegungen sollten die Auswahl eines Präparates leiten:

*Wenn die Therapie mit einer langwirksamen Medikation eingeleitet wird, sprechen Überlegungen<sup>7</sup> zur Kosteneffektivität und zur Wirksamkeit dafür, mit MPH als Retardformulierung zu beginnen und die Behandlung bei mangelndem Erfolg auf *Strattera*® umzustellen (Empfehlungsstärke B).* Die Auswahl eines bestimmten retardierten MPH-Präparates hängt vom gewünschten Wirkungsprofil über die

6 Allerdings könnte die Ummantelung der Kapsel, die aus schnell freisetzendem MPH besteht, dennoch missbräuchlich verwendet werden.

7 Da diese Überlegungen durch die Kosten bestimmt werden und der Preis schwanken kann, wird dem Verschreiber empfohlen, diese Kostengesichtspunkte in Abhängigkeit von zukünftigen Entwicklungen neu zu prüfen. In die Betrachtung der Gesamtkosten einer medikamentösen Behandlung fließen zudem mehr Faktoren ein als die reinen Kosten des Präparats. Viele Patienten benötigen eine längere Wirkungsdauer, zusätzliche Dosen und weitere Substanzen zur Behandlung von komorbiden Störungen oder Nebenwirkungen. Ein Präparat sollte daher nicht allein auf Grundlage des Preises ausgewählt werden.

Zeit, aber auch von der Verfügbarkeit der Substanz ab. *Strattera*® ist ein relativ teures Arzneimittel; wird eine kosteneffektive Strategie verfolgt, so bleibt es Fällen vorbehalten, in denen MPH wenig hilfreich oder kontraindiziert ist. Dennoch kann *Strattera*® das Arzneimittel der ersten Wahl sein, wenn Substanzmissbrauch oder komorbide Tics ein Problem darstellen, die Familie ausdrücklich ein Nichtstimulans bevorzugt oder eine Wirkung über 24 Stunden besonders wünschenswert ist (Kelsey et al., 2004).

Wenn ein Kind auf nichtretardiertes MPH gut angesprochen hat, können dennoch Gründe für eine Umstellung auf eine Retardformulierung vorliegen, zum Beispiel um eine Stigmatisierung oder Unannehmlichkeiten durch die Notwendigkeit von wiederholten Verabreichungen zu vermeiden. In solchen Fällen wird natürlich eine Retardformulierung von MPH vorgezogen.

Wenn bei einem Kind unter MPH mit schneller Freisetzung unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind, besteht der nächste Schritt oftmals in einer Umstellung auf *Strattera*® (Empfehlungsstärke B). In den «europäischen Leitlinien» sind die empfohlenen Maßnahmen im Falle des Auftretens unerwünschter Ereignisse beschrieben (Taylor et al., 2004). Falls sich das Wachstum eines Kindes unter Stimulanzien verlangsamt und sich diese Nebenwirkung mittels anderer empfohlener Maßnahmen nicht beherrschen lässt, sollte eine Umstellung auf *Strattera*® erwogen werden.

Wenn sich bei einem Kind unter schnell freisetzendem MPH kein Ansprechen gezeigt hat, und zwar wegen fehlender Wirksamkeit und nicht wegen unerwünschter Wirkungen, besteht die nächste Option darin, eine Umstellung auf Dexamfetamin mit schneller Freisetzung (sofern verfügbar und vertretbar, siehe oben und Leitlinien (Taylor et al., 2004) oder auf *Strattera*® zu erproben. Falls Dexamfetamin ohne Erfolg bleibt, unvertretbar oder nicht verfügbar ist oder eine Anwendung aufgrund vorliegenden Substanzmissbrauchs oder einer Ablehnung durch die Familie ausgeschlossen ist, sollte ebenfalls *Strattera*® in Betracht gezogen werden. Die vorliegende Studienlage deutet darauf hin (Empfehlungsstärke B), dass nicht auf MPH ansprechende Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von rund 40% auf *Strattera*® ansprechen (Michelson, 2004).

### Welche Retardformulierung von MPH?

In der klinischen Praxis ist das gewünschte Tages-Wirkungsprofil oft von entscheidender Bedeutung. Dabei spricht eine verminderte abendliche Symptomkontrolle oder eine von der Familie präferierte Symptomkontrolle am Abend für Produkte mit längerer Wirkungsdauer; bei Insomnie würde die Wahl eher auf Mittel mit kürzerer Wirkungsdauer fallen. Da die initiale Wirkung von *Concerta*® geringer ist als von *Equasym Retard*®, *Ritalin LA*® oder *Medikinet Retard*®, kann dies bedeuten, dass eine hinreichende Wirksamkeit am Vormittag höhere Tagesdosen benötigt. Wenn dies ein Problem darstellt, wäre *Equasym Retard*®, *Ritalin LA*® oder *Medikinet Retard*® vorzuziehen.

Alternativ kann *Concerta*® mit einer morgendlichen Dosis eines unretardierten Präparats kombiniert werden (siehe unten). *Equasym Retard*®, *Medikinet Retard*® und *Ritalin LA*® Kapseln können geöffnet und ihr Inhalt auf Nahrungsmittel aufgestreut werden. Dies hilft manchen Kindern, denen das Schlucken der Kapseln Schwierigkeiten bereitet. Von der Möglichkeit einer Verabreichung ohne das Wissen des Kindes sollte jedoch kein Gebrauch gemacht werden, da sich ein solches heimliches Vorgehen negativ auf das Vertrauensverhältnis auswirken könnte.

### Sollen Behandlungen kombiniert werden?

Präparate mit retardierter Freisetzung wurden entwickelt, um über den gesamten Tag ein gutes Wirkungsprofil zu erreichen. Einige Kinder können allerdings von einer zusätzlichen Dosis eines schnell wirkenden Mittels profitieren (beginnend mit 5 mg), die entweder morgens für eine bessere Symptomkontrolle am Tagesanfang oder abends zur Vorbeugung eines mit Unruhe einhergehenden Wirkungsverlusts (der sich entweder in impulsivem Verhalten oder Einschlafproblemen äußern kann) gegeben wird.

## Weitere Überlegungen

### Komorbidität

Leider gibt es wenig empirische Evidenz, welche spezifischen Vor- und Nachteile kurz- und langwirksame Präparate besitzen, wenn komorbide Störungen vorliegen. Generell stehen für *Strattera*® mehr Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RKS) zur Verfügung als für andere Arzneimittel.

**Tics:** MPH ist bei Personen mit Tics nicht notwendigerweise kontraindiziert, obwohl es in einzelnen Fällen zu einer Zunahme der Tics kommen kann (Palumbo et al., 2004; Tourette-Syndrome-Study-Group, 2002). Bei komorbiden Tics oder wenn Tics im Laufe der MPH-Behandlung auftreten, kann *Strattera*® eine nützliche Alternative sein, da dieses Medikament Tics vermutlich nicht verschlechtert und sie sogar verbessern kann (Allen et al., 2005; Roesner et al., 2006).

**Angst:** Patienten mit ADHS und komorbiden Angst- oder Impulskontrollstörungen zeigen ein ebenso starkes Ansprechen ihrer ADHS-Symptome auf Stimulanzien wie Patienten, bei denen diese komorbiden Erkrankungen nicht vorliegen (MTA Cooperative Group; 1999). Bei Patienten mit ADHS und komorbiden Angststörungen hat sich in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 12 Wochen gezeigt, dass *Strattera*® (Sumner et al., 2005) sowohl ADHS- als auch Angstsymptome (mit einer mittleren Effektstärke (0,5) für Angst) reduzierten kann.

**Oppositionelles Trotzverhalten:** Eine Metaanalyse von 28 Studien hat ergeben, dass die Wirkungen von Stimulanzien auf aggressive Verhaltensweisen bei ADHS ähnliche

Effektstärken erreichen wie die Wirkungen auf die Kernsymptomatik, diese Wirkungen bei Patienten mit reinen Störungen des Sozialverhaltens jedoch geringer waren (Connor et al., 2002). Retardformulierungen von MPH (Spencer et al., 2004; Wan & Cooper, 2004; Wolraich et al., 2001), *Adderall XR*® (Spencer et al., 2006) und *Strattera*® (Kaplan et al., 2004; Newcorn et al., 2005) sind in der Behandlung von Patienten mit ADHS und komorbiden Störungen des Sozialverhaltens nachweislich wirksam. Die Datenlage zu *Strattera*® weist hinsichtlich der Wirkungen auf Symptome des oppositionellen Trotzverhaltens bei einer Effektstärke von 0,39 in einer US-Studie (Newcorn et al., 2005) und bei einer europäischen Studie (Bangs et al., 2006), in der sich keine Wirksamkeit zeigte, jedoch Widersprüche auf.

**Depression:** Vorläufige Daten legen nahe, dass *Strattera*® zur Behandlung einer Depression unwirksam ist. *Strattera*® sollte daher nicht als Antidepressivum betrachtet werden. Unter Stimulanzien kann in seltenen Fällen eine depressive Symptomatik auftreten.

**Autismus oder geistige Behinderung:** Bei der Behandlung von Hyperaktivität/Impulsivität im Rahmen von Autismus oder geistiger Behinderung können sowohl Stimulanzien als auch Risperidon wirksam sein. Eine spezifische Indikation für retardierte Stimulanzien oder *Strattera*® besteht nicht. Angesichts der höheren Gefahr von Nebenwirkungen ist bei diesen Symptomkombinationen eine vorsichtige Dosierung geboten.

## ADHS im Lebensverlauf

**ADHS im Vorschulalter:** Die Diagnosestellung einer ADHS im Vorschulalter wird von vielen Klinikern als problematisch betrachtet (Sonuga-Barke et al., 2003); trotz der Schwierigkeit einer Unterscheidung zwischen ADHS einerseits und normalen entwicklungstypischen Schwankungen der Aktivität und Aufmerksamkeit andererseits, ist eine reliable Diagnosestellung jedoch nicht unmöglich (Sonuga-Barke et al., 2005). Wegen der mangelnden Datenlage zu den langfristigen Auswirkungen einer sehr früh eingeleiteten dauerhaften Behandlung mit MPH sollten diese Präparate jedoch nur sehr zurückhaltend verordnet werden; evidenzbasierte psychotherapeutische Behandlungsansätze (wie ein strukturiertes Elternt raining) sollten zunächst Vorrang haben. In den überarbeiteten europäischen Leitlinien wurde die bislang spärliche Datenlage zur Wirksamkeit von MPH mit schneller Freisetzung beschrieben (Taylor et al., 2004). Zwar hat sich die Substanz bei Vorschulkindern in mehreren Studien als wirkungsvoll erwiesen, aber die Wirkungen auf die Kernsymptomatik sind generell geringer und die Nebenwirkungen durchschnittlich stärker ausgeprägt als bei älteren Kindern (Greenhill et al., 2004; Kratochvil et al., 2004). Derzeit liegen keine Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von langwirksamen Stimulanzien oder Nichtstimulanzien bei ADHS im Vorschulalter vor.

**ADHS im Erwachsenenalter:** ADHS besteht oft in das Erwachsenenalter fort und ist dann häufig mit akademischen, beruflichen und sozialen Beeinträchtigungen sowie einer psychiatrischen Begleitstörungen assoziiert (Biederman et al., 2000; Faraone et al., 2006b; Fischer et al., 2002; Rasmussen & Gillberg, 2000). Die klinische Erfahrung zeigt, dass viele Betroffene von einer medikamentösen Behandlung stark profitieren; allerdings fehlen Daten für eine genaue Schätzung, wie viele ADHS-Patienten eine langfristige medikamentöse Behandlung benötigen. Gegenwärtig sind die meisten Arzneimittel zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter in den meisten europäischen Ländern nicht zugelassen, so dass sie «off-label» verordnet werden müssen. Eine Ausnahme bildet *Strattera*®, das für die Anwendung bei Erwachsenen zugelassen ist, die bereits als Kinder/Jugendliche damit behandelt wurden. Jedoch besteht hinreichend Evidenz, dass sowohl Stimulanzien als auch *Strattera*® bei Erwachsenen mit ADHS wirksam sind, und die Autoren empfehlen den Einsatz dieser Substanzen zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter, auch wenn die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wird.

Derzeit werden mehrere langwirksame Präparate im Rahmen von europäischen Studien an erwachsenen Probanden mit ADHS geprüft, um das von den Zulassungsbehörden geforderte Sicherheits- und Wirksamkeitsniveau nachzuweisen, so dass Zulassungen dieser Präparate für die Behandlungen von betroffenen Erwachsenen zukünftig zu erwarten sind.

Die kurzfristige Wirksamkeit von Stimulanzien zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter wurde durch eine Metaanalyse der verfügbaren Daten belegt und hat ähnliche Effektstärken wie bei Kindern und Jugendlichen (Faraone et al., 2004). Allerdings ist die Titration auf eine wirksame Dosis wichtig (Faraone et al., 2004), die für MPH mit schneller Freisetzung zumeist im Bereich von 10–20 mg drei- bis fünfmal täglich liegt; in einzelnen Fällen ist auch eine höhere oder niedrigere Dosierung erforderlich. Die Autoren empfehlen eine Höchstdosis von 30 mg je Gabe. Weniger Studien haben den Einsatz von retardierten Stimulanzien untersucht; die Vergleichbarkeit der Effektstärken von schnell freisetzendem und retardiertem MPH deutet aber darauf hin, dass für die Behandlung von Erwachsenen die für ältere Kinder und Jugendliche geltenden Anwendungsrichtlinien befolgt werden sollten. In einer 6-wöchigen randomisierten placebokontrollierten Studie von *Concerta*® (Biederman et al., 2005) an 103 erwachsenen Patienten mit ADHS wurde auf bis zu 1,3 mg/kg/Tag auftitriert und eine mittlere Tagesdosis von 72 mg sowie eine Höchstdosis von 108 mg/Tag eingesetzt.

Auch in den verfügbaren Arzneimittelstudien mit *Strattera*® wurden ähnliche Effektstärken beobachtet wie bei Kindern (Adler et al., 2005; Michelson et al., 2003; Simpson & Plosker, 2004). Wie bei Kindern unterscheidet sich *Strattera*® durch ein vermindertes Missbrauchspotential, eine Wirkung über den gesamten Tag sowie ein anderes Nebenwirkungs- und Risikoprofil. Die übliche Dosis für Erwachsene liegt bei 100 mg einmal täglich.



Die Kriterien zur Indikation eines langwirksamen Präparates sind die gleichen wie bei Kindern und Jugendlichen, nämlich das Bestehen von Compliance-Problemen, Stigmatisierung oder Unannehmlichkeiten im Arbeitsumfeld sowie Risiken eines Substanzmissbrauchs. Individuelle Präferenzen können von erwachsenen Patienten dagegen oft genauer beschrieben werden. Die Auswahlmöglichkeit unter Präparaten mit unterschiedlichen Tageswirkungs-Profilen erleichtert es, die medikamentöse Therapie an die Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten anzupassen.

## Literatur

- Adler, L. A., Spencer, T. J., Milton, D. R., Moore, R. J. & Michelson, D. (2005). Longterm, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 6, 294–299.
- Anlauf, M. (2006). Beurteilung von Therapien mit der «number needed to treat». *Deutsches Ärzteblatt*, 48, B2831–B2835.
- Allen, A. J., Kurlan, R. M., Gilbert, D. L., Coffey, B. J., Linder, S. L., Lewis, D. W., Winner, P. K., Dunn, D. W., Dure, L. S., Sallee, F. R., Milton, D. R., Mintz, M. I., Ricardi, R. K., Erenberg, G., Layton, L. L., Feldman, P. D., Kelsey, D. K. & Spencer, T. J. (2005). Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*, 65, 1941–1949.
- Bangs, M. E., Hazell, P., Danckaerts, M., Williams, D., Moore, R. J. & Levine, L. (2006). *Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in children and adolescents (accepted for oral presentation)*. 159<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Atlanta, GA.
- Bangs, M. E., Tauscher-Wisniewski, S., Polzer, J., Zhang, S., Acharya, N., Desai, D. & Allen, A. J. (2005). *Meta-analysis of suicide-related events in atomoxetin-treated patients (Poster)*. 52<sup>nd</sup> Annual AACAP Meeting, Toronto.
- Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157, 816–818.
- Biederman, J., Mick, E., Surman, C., Doyle, R., Hamner, P., Harpold, T., Dunkel, S., Dougherty, M., Aleardi, M. & Spencer, T. (2005). A randomized, placebo-controlled trial of oros methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 59, 829–835.
- Connor, D. F., Glatt, S. J., Lopez, I. D., Jackson, D., Melloni, R. H. Jr. (2002). Psychopharmacology and aggression. I: a meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41, 253–261.
- Döpfner, M., Gerber, W. D., Banaschewski, T., Breuer, D., Freisleder, F. J., Gerber-von Muller, G., Gunter, M., Hassler, F., Ose, C., Rothenberger, A., Schmeck, K., Sinzig, J., Stadler, C., Uebel, H. & Lehmkuhl, G. (2004). Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *European Child Adolescent Psychiatry*, 13(Suppl 1), I93–101.
- Faraone, S. V. & Biederman, J. (2004). *Using meta-analysis to draw conclusions about ADHD medication effects*. 17<sup>th</sup> ECNP Congress. Stockholm.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Aleardi, M. & META-ANALYSIS CTEOMFAU (2006a). Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Medscape General Medicine*, 8, 4.
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006b). The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36, 159–165.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Aleardi, M. & Pagano, C. (2003). *Using a meta-analysis to draw conclusions about ADHD medication effects (Poster)*. 156<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, California.
- Faraone, S. V., Spencer, T., Aleardi, M., Pagano, C. & Biederman, J. (2004). Metaanalysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 24–29.
- Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L. & Fletcher, K. (2002). Young adult followup of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30, 463–475.
- Greenhill, L., Vitiello, B., Abikoff, H., Kollins, S., Wigal, S. & Swanson, J. (2004). *Outcome results from the NIMH, multi-site, preschool ADHD treatment study (PATS)*. 51<sup>th</sup> Annual MCAP meeting, Washington, DC.
- Kaplan, S., Heiligenstein, J., West, S., Busner, J., Harder, D., Dittmann, R., Casat, C. & Wernicke, J. F. (2004). Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of Attention Disorders*, 8, 45–52.
- Kelsey, D., Sutton, V., Lewis, D., Schuh, K., Sumner, C. & Quintana, H. (2005). *Morning- versus evening-dosed atomoxetine: effects on core ADHD symptoms*. 158<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Atlanta, GA.
- Kelsey, D. K., Sumner, C. R., Casat, C. D., Coury, D. L., Quintana, H., Saylor, K. E., Sutton, V. K., Gonzales, J., Malcolm, S. K., Schuh, K. J. & Allen, A. J. (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, e1–e8.
- Kemner, J. E. & Wan, G. J. (2003). *Increased persistency with once-daily OROS Methylphenidate: an analysis of healthcare claims*. 16<sup>th</sup> US Psychiatric & Mental Health Congress, Orlando, FL.
- King, S., Griffin, S., Hodges, Z., Weatherly, H., Asseburg, C., Richardson, G., Golder, S., Taylor, E., Drummond, M. & Riemsmma, R. (2004). *Methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children (commercial in confidence information removed)*; produced by the Centre for Reviews and Dissemination (CRD). [http://www.nice.org.uk/pdf/ADHD\\_assessment\\_report.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/ADHD_assessment_report.pdf).
- Klassen, A. F., Miller, A. & Fine, S. (2004). Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 114, e541–e547.
- Kollins, S. H., Rush, C. R., Pazzaglia, P. J. & Ali, J. A. (1998). Comparison of acute behavioral effects of sustained-release and immediate-release methylphenidate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 367–374.
- Kratochvil, C. J., Greenhill, L. L., March, J. S., Burke, W. J. & Vaughan, B. S. (2004). The role of stimulants in the treatment of preschool children with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 18, 957–966.
- Lage, M. & Hwang, P. (2004) Effect of methylphenidate formulation for attention deficit hyperactivity disorder on patterns and outcomes of treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 14, 575–581.
- Lopez, F., Silva, R., Pestreich, L. & Muniz, R. (2003a). Compar-



- active efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatric Drugs*, 5, 545–555.
- Marchetti, A., Magar, R., Lau, H., Murphy, E. L., Jensen, P. S., Conners, C. K., Findling, R., Wineburg, E., Carotenuto, I., Einarson, T. R. & Iskudjian, M. (2001). Pharmacotherapies for attention-deficit/hyperactivity disorder: expected-cost analysis. *Clinical Therapeutics*, 23, 1904–1921.
- McCabe, S. E., Teter, C. J., Boyd, C. J., Knight, J. R. & Wechsler, H. (2005). Non-medical use of prescription opioids among U.S. college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addictive Behaviors*, 30, 789–805.
- McGough, J. J., Biederman, J., Greenhill, L. L., McCracken, J. T., Spencer, T. J., Posner, K., Wigal, S., Gornbein, J., Tulloch, S. & Swanson, J. M. (2003). Pharmacokinetics of SLI381 (ADDERALL XR), an extended-release formulation of Adderall. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42, 684–691.
- Michelson, D. (2004). *Results from a double-blind study of atomoxetine, OROS methylphenidate, and placebo*. Scientific Proceedings of the 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 20D, p. 49.
- Michelson, D., Adler, L., Spencer, T., Reimherr, F. W., West, S. A., Allen, A. J., Kelsey, D., Wernicke, J., Dietrich, A. & Milton, D. (2003). Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry*, 53, 112–120.
- MTA Cooperative Group (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment study of children with ADHD. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073–1086.
- Newcorn, J. H., Spencer, T. J., Biederman, J., Milton, D. R. & Michelson, D. (2005). Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44, 240–248.
- Palumbo, D., Spencer, T., Lynch, J., Co-Chien, H. & Faraone, S. V. (2004). Emergence of tics in children with ADHD: impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 14, 185–194.
- Perwien, A. R., Faries, D. E., Kratochvil, C. J., Sumner, C. R., Kelsey, D. K. & Allen, A. J. (2004). Improvement in health-related quality of life in children with ADHD: an analysis of placebo controlled studies of atomoxetine. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 25, 264–271.
- Rasmussen, P. & Gillberg, C. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, communitybased study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39, 1424–1431.
- Read, H. A., Bangs, M. E., Jin, L., Zhang, S. & Allen, A. J. (2005). *Review of hepatic events associated with atomoxetine treatment in ADHD*. 52<sup>nd</sup> Annual AACAP Meeting. Toronto.
- Roessner, V., Robatzek, M., Knapp, G., Banaschewski, T. & Rothenberger, A. (2006). «First-onset tics in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder: impact of stimulants.» *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(7), 616–621.
- SAMHSA (US Department of Health and Human Services-Substance Abuse & Mental Health Service Administration) (2005). *US National Survey on Drug Use and Health 2004*. <http://www.oas.samhsa.gov/p0000016.htm#2k4>.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (2001). *Attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people: a national clinical guideline*. Vol. 52. Edinburgh.
- Simpson, D. & Plosker, G. L. (2004). Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, 64, 205–222.
- Sonuga-Barke, E., Daley, D. & Thompson, M. J. S. (2003). The management of preschool AD/HD; Addressing uncertainties about syndrome validity, diagnostic utility and treatment safety. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 3, 89–100.
- Sonuga-Barke, E. J., Auerbach, J., Campbell, S. B., Daley, D. & Thompson, M. (2005). Varieties of preschool hyperactivity: multiple pathways from risk to disorder. *Developmental Science*, 8, 141–150.
- Spencer, T., Abikoff, H., Connor, D. F., Biederman, J., Pliszka, S., Boellner, S., Read, S. C. & Pratt, R. (2006). The safety and efficacy of mixed amphetamine salts extended release Adderall XR in the Management of oppositional defiant disorder (ODD) with or without comorbid attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in School-age Children and Adolescents. *Clin Ther*, 28, 402–418.
- Spencer, T., Biederman, J., Abikoff, H. B., Pliszka, S. R., Boellner, S. W., Lopez, F. A., Read, S. C., Tulloch, S. J. (2004). *Safety and efficacy of mixed amphetamine salts extended release in children and adolescents with oppositional defiant disorder (ODD)*. 157<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Doyle, R., Surman, C., Prince, J., Mick, E., Aleardi, M., Herzig, K. & Faraone, S. (2005). A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 456–463.
- Sumner, C., Donnelly, C., Lopez, F. A., Sutton, V., Bakken, R., Paczkowski, M. & Kelsey, D. (2005). *Atomoxetine treatment for pediatric patients with ADHD and comorbid anxiety*. 158<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Atlanta, GA.
- Swanson, J., Greenhill, L., Pelham, W., Wilens, T., Wolraich, M., Abikoff, H., Atkins, M., August, G., Biederman, J., Bukstein, O., Conners, C. K., Efron, L., Fiebelkorn, K., Fried, J., Hoffman, M., Lambrecht, L., Lerner, M., Leventhal, B., McBurnett, K., Morse, E., Palumbo, D., Pfiffner, L., Stein, M., Wigal, S. B. & Winans, E. (2000). Initiating Concerta TM (OROS methylphenidate HCl) in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Research*, 3, 59–76.
- Swanson, J., Gupta, S., Lam, A., Shoulson, I., Lerner, M., Modi, N., Lindemulder, E. & Wigal, S. (2003). Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attentiondeficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 204–211.
- Swanson, J. M., Wigal, S. B., Wigal, T., Sonuga-Barke, E., Greenhill, L. L., Biederman, J., Kollins, S., Nguyen, A. S., DeCory, H. H., Hirshe Dirksen, S. J. & Hatch, S. J. (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.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H. C. & Zuddas, A. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13(Suppl 1), 17–30.
- Tourette Syndrome Study Group (2002). Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*, 58, 527–536.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J. & Swanson, J. M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry*, 9, 557–569.
- Wan, G. J. & Cooper, K. M. (2004). Reduced symptoms of opposition and defiance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. 17<sup>th</sup> US Psychiatric & Mental Health Congress, 2004, San Diego, CA.

- Wigal, S. B., McGough, J. J., McCracken, J. T., Biederman, J., Spencer, T. J., Posner, K. L., Wigal, T. L., Kollins, S. H., Clark, T. M., Mays, D. A., Zhang, Y. & Tulloch, S. J. (2005). A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 9, 275–289.
- Wilens, T., Gignac, M., Swezey, A., Monuteaux, M. & Biederman, J. (2006). Characteristics of Adolescents and Young Adults with ADHD Who Divert or Misuse their Prescribed Medications. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 408–414.
- Wilens, T., McBurnett, K., Stein, M., Lerner, M., Spencer, T. & Wolraich, M. (2005). ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44, 1015–1023.
- Wilens, T. E. (2003). Does the medicating ADHD increase or decrease the risk for later substance abuse? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25, 127–128.
- Wolraich, M. L., Greenhill, L. L., Pelham, W., Swanson, J., Wilens, T., Palumbo, D., Atkins, M., McBurnett, K., Bukstein, O. & August, G. (2001). Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108, 883–892.

Prof. Dr. Dr. Tobias Banaschewski

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des  
Kindes und Jugendalters  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit  
DE-68159 Mannheim

## Anhang



Multiple-Choice Fragen zum Erwerb von CME-Punkten zum Artikel Banaschewski et al.: «Langwirksame Medikamente zur Behandlung der Hyperkinetischen Störungen – eine systematische Übersicht und Europäische Behandlungsleitlinien. Teil 1: Übersicht und Empfehlungen»

1. Bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung sind folgende Aspekte zu berücksichtigen. Welche Aussage trifft nicht zu?

- a) Der Entwicklungsstand des betroffenen Kindes
- b) Schweregrad der Symptomatik
- c) Auswirkungen der Symptomatik
- d) Ein umfassender Behandlungsplan sollte auch nicht-medikamentöse Maßnahmen beinhalten
- e) Eine Pharmakotherapie ist immer angezeigt

2. Für die langwirksamen MPH-Präparate gilt folgende Aussage nicht:

- a) Es bestehen deutlichere Wirkungen auf die mentale als auf die motorische Aktivität
- b) Die Wirkungen sind unabhängig von den jeweiligen Plasmaspiegeln
- c) Die verschiedenen Präparate unterscheiden in ihrer Gelenik
- d) Der Anteil der schnell frei gesetzten Komponenten ist je nach Präparat unterschiedlich
- e) Die Substanz ist als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen

3. Zu den unerwünschten Wirkungen von Stimulanzien gehört nicht:

- a) Insomnie
- b) Appetitverlust
- c) Wachstumsverzögerung
- d) Dysphorie
- e) Apathie

4. Stimulanzien sind in einigen Situationen kontraindiziert. Zu ihnen gehört nicht:

- a) Hypothyreose
- b) Schizophrenie
- c) Herzrhythmusstörungen
- d) Angina pectoris
- e) Glaukom

5. Zu den Hauptvorteilen von schnell freisetzenden Stimulanzien gehört:

- a) niedrigere Kosten
- b) geringeres Risiko einer Stigmatisierung in der Schule
- c) bessere Compliance
- d) potentiell geringeres Missbrauchsrisiko
- e) seltenere hausärztliche Behandlungen

Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (mind. 3 richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen **mit einem frankierten Rückumschlag** bis zum 30. 4. 2008 an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten können nicht berücksichtigt werden.

Herr Professor Dr. Gerd Lehmkuhl  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln  
Robert Koch-Straße 10  
DE-50931 Köln

## FORTBILDUNGSZERTIFIKAT

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit 1 Fortbildungspunkt an.

Stempel

Zeitschrift für  
**Kinder- und Jugend-  
psychiatrie und  
Psychotherapie**  
2/2008

HUBER



DATUM

UNTERSCHRIFT

### «Langwirksame Medikamente zur Behandlung der Hyperkinetischen Störungen – eine systematische Übersicht und Europäische Behandlungsleitlinien. Teil 1: Übersicht und Empfehlungen»

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

- |    | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        |
|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name

Berufsbezeichnung, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort