

Redaktion

W. Rascher, Erlangen
H.W. Seyberth, Marburg

G. Lehmkuhl¹ · F. Poustka² · M.H. Schmidt³

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Klinikum der Universität Köln

² Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

³ Kinder- und Jugendpsychiatrische Klinik, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Behandlung von ADHS mit Atomoxetin

Empfehlung zur Medikamentenumstellung von Stimulanzien auf Atomoxetin

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS, DSM-IV, 314.) bzw. hyperkinetische Störungen (HKS, ICD-10: F90.0) gehören mit einer Prävalenz von 4–6% im Kindes- und Jugendalter zu den häufigsten psychischen Auffälligkeiten. Neben den Kernsymptomen (Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität, Hyperaktivität) stellen komorbide Störungen weitere Risikofaktoren dar und verlangen neben einer gründlichen diagnostischen und differenzialdiagnostischen Abklärung auch eine besondere Berücksichtigung bei einer differenziellen medikamentösen Behandlung.

Momentane therapeutische Situation

Die aktuellen Daten zur Versorgungsepidemiologie belegen, dass die Stimulanzientherapien in den letzten 10 Jahren deutlich zugenommen haben [7], die Mehrzahl der wegen einer ADHS in der Praxis vorgestellten Kinder jedoch keine Medikation erhält [9]. Auch in Bezug auf die Kontinuität der Methylphenidattherapie scheint Unterdosierung eher die Regel zu sein als Hochdosierung, obwohl die evidenzbasierten Ergebnisse verschiedener randomisierter und kontrollierter Studien ergaben, dass die Pharmakotherapie

des ADHS der effizienteste Baustein eines multimodalen Behandlungsansatzes darstellt.

In einem vorläufigen Appraisal-Consultation-Dokument empfiehlt das britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) [8] aufgrund von Wirksamkeit und Kosteneffektivität folgende medikamentöse Therapieoptionen für die Behandlung von ADHS:

- Methylphenidat
- Dexamphetamin
- Atomoxetin

Folgende Faktoren für eine differenzielle Indikationsstellung lassen sich aus der bisherigen klinischen Praxis ableiten, ohne dass diese Aspekte zum jetzigen Zeitpunkt bereits als evidenzbasiert betrachtet werden können [6]:

- Eine mögliche individuelle Präferenz und damit verbundene bessere Compliance von Patient/Eltern;
- Umfang und Ausmaß der Symptomatik;
- die Notwendigkeit einer raschen Veränderung der Symptomatik und damit eines schnellen Therapieeffekts (in der Schule und/oder in der Familie/Freizeit);
- angestrebte zeitliche Wirkdauer, z. B. nur morgens für die Schulzeit oder

auch nachmittags bzw. auch über den Abend hinweg bis zum nächsten Morgen;

- eventuelle Komorbiditäten, z. B. Störungen wie Tic-, Tourette-Syndrom, depressive Episode, Störung des Sozialverhaltens sowie
- relative Kontraindikationen wie zerebrale Anfälle, Missbrauchsgefahr, Lebererkrankungen.

Obwohl die meisten der betroffenen Kinder und Jugendlichen bislang mit Methylphenidat behandelt werden, ergeben sich Grenzen der Stimulanzientherapie. Diese bestehen zum einen in der fehlenden oder nicht ausreichenden Wirksamkeit bei einigen Patienten (etwa 20–30%) sowie Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit und Kopfschmerzen und eine mögliche Verstärkung motorischer Tics, Anspannung und Agitation. Aus Sicht der Eltern kann es auch zu erhöhter Reizbarkeit und dysphorischen Stimmungen kommen. Die erschwerten Verordnungsbedingungen (BtMG) und die Gefahr des Missbrauchs durch Dritte stellen weitere Einschränkungen dar.

Da Atomoxetin nicht zur Gruppe der Stimulanzien gehört und die chemische Struktur mit keiner suchterzeugenden

Tab. 1 Dosierung von Atomoxetin (Strattera®) bei Kindern und Jugendlichen

Gewicht [kg KG]	Startdosis Strattera®/Tag Etwa 7 Tage lang	Erhaltungsdosis/Tag	Maximale, auf Sicherheit geprüfte Tagesdosis
<70	Etwa 0,5 mg/kg KG	Etwa 1,2 mg/kg KG	1,8 mg/kg KG
>70	40 mg	80 mg	120 mg

KG Körpergewicht

Substanz verwandt ist, finden sich keine Hinweise auf Missbrauchspotenzial oder Abhängigkeit. In den klinischen Studien waren ebenfalls keine abhängigkeitsstypischen Effekte erkennbar.

So ergibt sich u. E. nach zunehmend die Frage, wie bei fehlender/ungenügender Wirksamkeit bzw. deutlichen Nebenwirkungen einer Psychostimulanzientherapie ein Wechsel der Medikation auf Atomoxetin zu bewerkstelligen ist.

Atomoxetin

Pharmakologie

Die Substanz hemmt hochselektiv den präsynaptischen Noradrenalintransporter und erhöht die Noradrenalinkonzentration im präfrontalen Kortex. Im Gegensatz dazu bindet sich Methylphenidat an den präsynaptischen Dopamintransporter und hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Atomoxetin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration 1–2 h nach der Einnahme erreicht wird. Bei einer reduzierten Enzymaktivität von Cytochrom P50–2D6 und in der Folge einer langsameren Elimination kann es bei so genannten langsameren Metabolisierern (etwa 7% der Kaukasier) bis zu einer 5-fach erhöhten Plasmaspitzenkonzentration kommen (Übersicht bei Sevecke et al. [11, 12]). Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn eine Wirkungsverstärkung durch andere Arzneimittel wie Antidepressiva oder schleimhautabschwellende Mittel eintritt.

Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen

Die vorliegenden Studienergebnisse an über 4000 Kindern zeigten, dass Atomoxetin eine hochwirksame Substanz zur Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist und die

Kernsymptome von Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeit deutlich reduziert [12]. Die häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind Verminderung des Appetits, Bauchschmerzen, Müdigkeit und Schwindel, die meist zu Beginn der Behandlung auftreten und als mild eingestuft werden können [11]. Zum Risikoprofil gehören auch als extrem seltene Phänomene Krampfanfälle, Leberschädigungen und erhöhte Suizidalität [7].

In einer prospektiven multizentrischen, internationalen Open-label-Studie, in die 604 Kinder einbezogen wurden, kam es unter Atomoxetin zu signifikanten Veränderungen sowohl in den Kernsymptomen als auch in relevanten Alltagsfunktionen [4]. Bereits nach 1 Woche war eine signifikante Behandlungsantwort vorhanden, wobei sich die Symptomverbesserung über die ersten Behandlungswochen verstärkte. Kratochvil et al. [5] berichteten über die Wirksamkeit und das Spektrum unerwünschter Nebenwirkungen über einen Zeitraum von 2 Jahren. Sie gaben an, dass über diese Zeitspanne bei 25,7% die Medikation wegen mangelnder Effektivität nicht fortgeführt wurde. Es bestand generell eine gute Toleranz. Bei 4% der Kinder erfolgte die Absetzung wegen unerwünschter Nebenwirkungen, die ansonsten vorübergehend und klinisch nicht bedeutsam waren. An bislang nur kleinen Stichproben von Kindern aus dem Autismusspektrum mit Hyperaktivität liegen ebenfalls positive Ergebnisse vor [1].

Die Wirksamkeit betrifft alle ADHS-Kernsymptome, und die Symptomverbesserungen halten bis abends und zum nächsten Morgen an. Bei guter Verträglichkeit sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (u. a. mit Methylphenidat) zu erwarten. Mögliche Nebenwirkungen lassen sich durch ein zurückhaltendes Titrationsschema mit niedrigem Dosierungsbeginn, langsamer Aufdosierung und 2-mal täglicher Gabe weiter verringern.

Überleitung von Stimulanzien auf Atomoxetin

Wesentliche Indikation der Therapie mit Psychostimulanzien ist die Behandlung der Kardinalsymptome der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung, wobei ein Absetzen und der Wechsel auf eine andere Medikation dann indiziert sind, wenn folgende Gründe vorliegen [10]:

- Methylphenidat hat sich als nicht ausreichend wirksam erwiesen.
- Die Medikation hat zu nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen geführt.
- Methylphenidat wird missbräuchlich verwendet.

Generell sieht das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen, die bislang nicht mit Atomoxetin behandelt wurden, eine Aufdosierung in 2 Schritten vor. In der 1. Woche sollte mit etwa 0,5 mg Atomoxetin/kg KG gestartet und in der 2. Woche auf die Erhaltungsdosis von etwa 1,2 mg Atomoxetin/kg KG erhöht werden (■ Tab. 1).

Bei der Umstellung besonders zu beachtende Aspekte

Wenn aus unterschiedlichen Gründen eine Umstellung von einer erfolgreichen oder teilweise erfolgreichen Stimulanzientherapie auf Atomoxetin notwendig wird, muss während der Neueinstellung im Interesse der Betroffenen temporär nicht auf den Effekt der Stimulanzien verzichtet werden. Die Wirkung von Atomoxetin (Strattera®) baut sich langsam auf und zeigt erst nach 4–6 Wochen den vollen Effekt. Daher ist eine überlappende Medikation mit beiden Substanzen sinnvoll, um diesen Zeitraum abzudecken.

Eine solche überlappende Einstellung ist möglich, weil die simultane Gabe von Stimulanzien und Atomoxetin das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer oder anderer Wirkungen nicht erhöht. Brown [3] hat – soweit ersichtlich – als Erster die erfolgreiche gemeinsame Behandlung mit beiden Substanzen beschrieben. Inzwischen haben verschiedene Kliniker positive Erfahrungen mit dieser Möglichkeit gemacht, sodass es eine Gruppe von Kindern gibt, die von einer solchen Simultanbehandlung profitiert, ohne dass die In-

dikationskriterien hierfür bislang ausreichend charakterisiert sind. Ziel der überlappenden Einstellung auf Atomoxetin ist aber eine Monotherapie. Hierbei bemisst sich die Reduktion von Stimulanzien an der Wahrscheinlichkeit des Wirkungseintritts von Atomoxetin, also an der Geschwindigkeit der Aufdosierung.

Vor einer solchen überlappenden Einstellung sind Körpergröße, Gewicht, Blutdruck und Pulsfrequenz neu zu bestimmen, außerdem ist nach kardiovaskulären Vorerkrankungen, Hyperthyreose, Tachykardien und Erkrankungen mit Leberbeteiligung aktuell und in der Anamnese zu fragen.

Konkret für die praktische Umsetzung empfohlene Schritte

Bei einem 31 kg schweren 10-Jährigen mit einer Methylphenidatdagesdosis von 25 mg (0,8 mg/kg KG) und einer Zieldosis von etwa 1,2 mg Atomoxetin/kg KG (Zieldosis etwa 37 mg) ist folgendes Schema zu empfehlen:

- 1. und 2. Woche: 25 mg Methylphenidat beibehalten und 18 mg Atomoxetin hinzugeben
- 3. und 4. Woche: Methylphenidatdosis halbieren und Atomoxetin auf die Zieldosis von 40 mg erhöhen
- Ab der 5. Woche: 40 mg Atomoxetin als Monotherapie

Durch dieses Vorgehen ist bis zum Eintreten der Atomoxetinwirkung der Schutz durch Methylphenidat gesichert. Ab der 5. Woche sollte die alleinige Atomoxetinwirkung erkennbar sein, ist nach 6–8 Wochen keine Wirkung sichtbar, ist von Nonresponse auszugehen. Mögliche Nebenwirkungen zu erfragen, ist bei den ambulanten Terminen ebenso notwendig wie eine möglichst standardisierte Erfassung der Symptomatik mit entsprechenden Checklisten für Eltern und nach Möglichkeit auch für Lehrer. Eine abschließende Beurteilung sollte gemeinsam mit dem Patienten nach 7 oder 8 Wochen erfolgen, um das weitere Vorgehen zu besprechen, das entweder in der Fortsetzung der Medikation oder notwendigen Veränderungen bestehen kann.

Ähnlich ist bei der Umstellung von 20 mg Methylphenidat Retard morgens auf Atomoxetin vorzugehen. Hier sollte

Zusammenfassung · Abstract

Monatsschr Kinderheilkd 2007 · 155:645–648 DOI 10.1007/s00112-007-1550-5
© Springer Medizin Verlag 2007

G. Lehmkuhl · F. Poustka · M.H. Schmidt

Behandlung von ADHS mit Atomoxetin. Empfehlung zur Medikamentenumstellung von Stimulanzien auf Atomoxetin

Zusammenfassung

Die Mehrzahl der wegen einer ADHS in der Praxis vorgestellten Kinder erhält keine Medikation, obwohl die Pharmakotherapie des ADHS der effizienteste Baustein eines multimodalen Behandlungsansatzes darstellt. Im Allgemeinen wird bei wegen ADHS medikamentös behandelten Kindern das Stimulanz Methylphenidat verabreicht. Nachteilig bei einer Stimulanzientherapie sind jedoch die teils fehlende oder nicht ausreichende Wirksamkeit, das Nebenwirkungs- sowie das Missbrauchspotenzial. Der selektive Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Atomoxetin bietet sich hier als Alternative an. Dessen Pharmakologie, Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen werden vorgestellt sowie Hinweise für die Überleitung von

Stimulanzien auf Atomoxetin gegeben. Erste Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen nach einer solchen Umstellung sind durchaus positiv. Die besonderen Vorteile von Atomoxetin liegen in der kontinuierlichen Wirkung über den ganzen Tag bis zum nächsten Morgen und einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Eine Kombination aus Atomoxetin und Psychostimulanzien ist ebenfalls möglich und erscheint immer dann sinnvoll, wenn mit einer Monotherapie keine ausreichende Symptomreduktion erreicht werden kann.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung · Pharmakotherapie · Methylphenidat · Atomoxetin · Nebenwirkungen

Treatment of attention deficit-hyperactivity disorder with atomoxetine. Recommendations for changing the medication from stimulants to atomoxetine

Abstract

Most children presenting with attention deficit-hyperactivity syndrome (ADHS) do not receive any medication, even though pharmacological treatment of ADHS is one of the most efficient elements in a multimodal approach to treatment. As a rule, in children who are treated for ADHS with medication the drug administered is the stimulant methylphenidate. A stimulant therapy does have disadvantages, however: lack of efficacy or inadequate effect in some cases, and potential side effects and abuse. One alternative for use in ADHS is the noradrenaline receptor inhibitor atomoxetine. Its pharmacology, efficacy and tolerability in children and adolescents are presented, as are tips for mak-

ing the switch from stimulants to atomoxetine. Early experience in children and adolescents in whom the switch has been made is definitely positive. The particular advantages of atomoxetine lie in its continuous effect, which lasts throughout the day to the next morning, and its favourable side effect profile. A combination of atomoxetine and psychostimulants is also possible, and it seems this would always be helpful when it has not proved possible to attenuate the symptoms by means of monotherapy.

Keywords

ADHS · Pharmacotherapy · Methylphenidate · Atomoxetine · Side effects

die Retard-Dosis in der 1. und 2. Woche weiter gegeben und in der 3. und 4. Woche halbiert werden. Bei hohen Methylphenidat-Retard-Dosen bietet es sich an, eine weitere Zwischenstufe einzuschalten. Gegebenenfalls ist bei der Umsetzung auf kurz wirksames Methylphenidat zurückzugreifen, da die kleinste Dosis bei Retard-Präparaten bei 10 mg liegt.

Ergebnisse der Umstellung

Die bisherigen klinischen Erfahrungen zeigen, dass innerhalb von 4–6 Wochen mit einer deutlichen Verbesserung der Kernsymptomatik gerechnet werden kann. Anfängliche unerwünschte Nebenwirkungen wie Essstörungen, gastrointestinale Beschwerden und eine erhöhte Müdigkeit klangen innerhalb der ersten 3–4 Wochen deutlich ab und blieben nur in seltenen Fällen über diesen Zeitraum hinweg bestehen. Insbesondere bei komorbiden Tic-Störungen verbesserten sich diese im Verlauf der Behandlung kontinuierlich. In Einzelfällen führte die Medikation darüber hinaus zu einer deutlichen Reduktion von komorbiden affektiven Störungen. Die Kinder und Jugendlichen wirkten ausgeglichener und emotional stabiler. Auch bei Kindern mit tief greifenden Entwicklungsstörungen und ausgeprägter Hyperaktivität und Ablenkbarkeit kam es zu einer deutlichen Reduzierung der Symptomatik und damit zu einer besseren Integrations- und Fördermöglichkeit.

Resümee und klinische Schlussfolgerungen

Bislang stellten Stimulanzien das Mittel der ersten Wahl in der pharmakologischen Behandlung der hyperkinetischen Störung dar. Aufgrund von unerwünschten Wirkungen, Nichtansprechen, der oft unzureichenden Wirkdauer und möglichen Rebound-Phänomenen war diese Therapie nicht immer zufriedenstellend bzw. wurde entweder von den Eltern oder den betroffenen Kindern/Jugendlichen nicht akzeptiert, so dass mit dem selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer ein Alternativpräparat zur Verfügung steht, das sich in klinischen Studien als vergleichbar wirksam erwiesen hat [2, 11], obwohl eine Studie,

die beide Medikamente direkt miteinander vergleicht, noch aussteht. Die besonderen Vorteile von Atomoxetin bestehen in einer kontinuierlichen Wirkung über den ganzen Tag bis zum nächsten Morgen und einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Die Umstellung von Methylphenidat auf Atomoxetin ist überlappend möglich, und die dargestellten klinischen Erfahrungen belegen, dass dies nicht zu erhöhten Unverträglichkeiten führte. Ähnlich wie in der Studie von Buitelaar et al. [4] konnten wir feststellen, dass Patienten, die ungenügend auf Psychostimulanzien ansprachen oder sie nicht vertrugen, eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik unter Atomoxetin erzielten. Diese klinische Besserung setzte bereits in der 1. Woche der Umstellung ein, wobei es im Mittel 4–5 Wochen dauerte, um eine optimale Wirkung zu erzielen.

Eine Kombination aus Atomoxetin und Psychostimulanzien erscheint immer dann als ein sinnvoller Therapieansatz, wenn mit einer Monotherapie keine ausreichende Symptomreduktion erreicht werden kann. Die bisher in der Literatur mitgeteilten Erfahrungen sowie unsere eigenen Ergebnisse sprechen dafür, dass sich unter einer Kombinationsbehandlung noch deutliche Verbesserungen ergeben können, ohne dass hierdurch unerwünschte Wirkungen deutlich zunehmen. Bei der Therapieplanung ist sorgfältig abzuwägen, ob das angestrebte Therapieziel im Einzelfall nicht besser durch eine Kombinationsbehandlung erreicht werden kann.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Lehmkuhl

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Klinikum der Universität Köln
Robert-Koch-Straße 10, 50931 Köln
gerd.lehmkuhl@uk-koeln.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Es bestehen Verbindungen zu den Firmen Janssen-Cilag, Novartis, Medice, Lilly und AstraZenica.

Literatur

1. Arnold LE, Aman MG, Cook AM et al. (2006) Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 1196–1205

2. Becker K, Wehmeier PM, Schmidt MH (2005) Das noradrenerge Transmittersystem bei ADHS. Thieme, Stuttgart New York
3. Brown TE (2004) Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 14: 129–136
4. Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg Ch et al. (2004) For the Atomoxetine International Study Group: a prospective, multicentre, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13: 249–257
5. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL et al. (2006) Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 919–927
6. Lehmkuhl G, Frölich J, Sevecke K et al. (2007) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, 2. Aufl. Uni-Med-Verlag, Bremen
7. Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B (2006) Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 852–854
8. NICE (2006) NICE guidance. National Institute for Health and Clinical Excellence, Bath, <http://www.nice.org.uk/>
9. Schubert I, Köster I, Döpfner M et al. (2004) Hyperkinetische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Zur Häufigkeit des Behandlungsanlasses in der ambulanten Versorgung nach den Daten der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen (1998–2001). *Z Kinder-Jugendpsychiatr Psychother* 32: 157–166
10. Schulte-Markwort M, Warnke A (2004) Methylphenidat. Thieme, Stuttgart New York
11. Sevecke K., Dittmann RW, Lehmkuhl G et al. (2005) Atomoxetin-Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS. *Klinische Fragen und Antworten. Monatsschr Kinderheilk* 154: 894–902
12. Sevecke K, Battel S, Dittmann RW et al. (2006) Die Wirksamkeit von Atomoxetin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS – Eine systematische Übersicht. *Nervenarzt* 77: 294–308