



Übersichtsarbeit

Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter mit Amphetaminpräparaten

Jan Frölich¹, Tobias Banaschewski¹, Rainer Spanagel³,
Manfred Döpfner² und Gerd Lehmkuhl²

¹Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Mannheim, ²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln, ³Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Institut für Psychopharmakologie, Mannheim

Zusammenfassung. *Einleitung:* Die wichtigsten Psychostimulanzien in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung stellen Methylphenidat und Amphetaminsalze dar. *Fragestellung:* In der vorliegenden Arbeit werden die pharmakologischen Charakteristika von Amphetaminpräparaten zusammengefasst. Außerdem werden die Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen im Vergleich zu Methylphenidat erläutert. *Methodik:* Die Arbeit basiert auf einer Medline-Recherche. Eingang fanden kontrollierte Studien und Metaanalysen zwischen 1980 und 2011. Verwendete Suchwörter waren Amphetamin, Amphetaminsalze, Lisdexamphetamin, kontrollierte Studien und Metaanalysen. *Ergebnisse und Diskussion:* Amphetaminpräparate weisen gegenüber Methylphenidat einige pharmakologische Besonderheiten auf, indem sie neben der Dopamin-Wiederaufnahmehemmung auch die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin bewirken. Die klinische Wirksamkeit von Amphetaminpräparaten ist so gut wie die von Methylphenidat und das Nebenwirkungsspektrum als vergleichbar einzuschätzen. Bei ausbleibender Therapieresponse auf Methylphenidat kann vor dem Übergang auf eine Substanz zweiter Wahl durch den Einsatz eines Amphetaminpräparates die Ansprechrate auf Psychostimulanzien optimiert werden. Da potentiell bei nicht vorgeschriebener Einnahme im Erwachsenenalter eine erhöhte Missbrauchsgefahr von herkömmlichen Amphetaminpräparaten feststellbar ist, könnte darüber hinaus dem Prodrug Lisdexamphetamin eine wichtige Bedeutung zukommen aufgrund einer robusten klinischen Wirksamkeit, eines besseren Wirkprofils und möglicherweise geringeren Missbrauchsgefahren. *Schlussfolgerungen:* Amphetaminpräparate sind eine wichtige Ergänzung zu Methylphenidat in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. Unklarheit besteht derzeit über eine differentielle Behandlungsindikation in Abhängigkeit der Symptomkonstellation und möglicher Komorbiditäten.

Schlüsselwörter: Amphetamin, Lisdexamphetamin, Methylphenidat, klinische Effekte, Missbrauch

Abstract. *The medical treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with amphetamines in children and adolescents*

Introduction: Psychostimulants (methylphenidate and amphetamines) are the drugs of first choice in the pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Objective:* We summarize the pharmacological characteristics of amphetamines and compare them with methylphenidate, special emphasis being given to a comparison of effects and side effects of the two substances. Finally, we analyze the abuse and addiction risks. *Methods:* Publications were chosen based on a Medline analysis for controlled studies and meta-analyses published between 1980 and 2011; keywords were amphetamine, amphetamine salts, lisdexamphetamine, controlled studies, and meta-analyses. *Results and Discussion:* Amphetamines generally exhibit some pharmacologic similarities with methylphenidate. However, besides inhibiting dopamine reuptake amphetamines also cause the release of monoamines. Moreover, plasma half-life is significantly prolonged. The clinical efficacy and tolerability of amphetamines is comparable to methylphenidate. Amphetamines can therefore be used if the individual response to methylphenidate or tolerability is insufficient before switch-

ing to a nonstimulant substance, thus improving the total response rate to psychostimulant treatment. Because of the high abuse potential of amphetamines, especially in adults, the prodrug lisdexamphetamine (Vyvanse) could become an effective treatment alternative. Available study data suggest a combination of high clinical effect size with a beneficial pharmacokinetic profile and a reduced abuse risk. *Conclusions:* In addition to methylphenidate, amphetamines serve as important complements in the psychostimulant treatment of ADHD. Future studies should focus on a differential comparison of the two substances with regard to their effects on different core symptom constellations and the presence of various comorbidities.

Keywords: amphetamine, lisdexamphetamine, methylphenidate, clinical effects, abuse potential

Einleitung

In der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stellen die Stimulanzien Mittel der ersten Wahl dar. Deren Hauptvertreter sind Methylphenidat und Amphetamin. In den USA kommt im Unterschied zu Deutschland dem Einsatz von Amphetaminpräparaten ein weit größerer Anteil zu. Bis zum Ende der 90er-Jahre pendelte sich in den USA die Zahl der Methylphenidatverordnungen auf ungefähr 11 Millionen Verordnungen jährlich ein. Bei Amphetaminpräparaten kam es dagegen zu einem deutlichen Anstieg von 1,3 auf fast 6 Millionen Verordnungen im Jahr 1999 (US Drug Enforcement Administration, 2000). Danach wurde in den USA folgende Entwicklung beobachtet: Nach einer Untersuchung des National Drug Intelligence Center (2009) war zwischen 2003 und 2007 die Verschreibung von unretardiertem Methylphenidat rückläufig, bei den unterschiedlichen Retardformen stieg sie nur noch leicht gegenüber den Vorjahren an, währenddessen sie bei retardierten und unretardierten Amphetaminpräparaten um mehr als ein Drittel zunahm.

In Deutschland sind verschiedene Amphetaminpräparate zur Behandlung der ADHS und der Narkolepsie ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen. Seit Dezember 2011 ist Dextroamphetamin (Attentin®) als Festarznei in Tablettenform in Deutschland verfügbar, darf allerdings nur eingesetzt werden nach erfolglosem Einsatz von Methylphenidat und Atomoxetin, also als Mittel dritter Wahl. Es besteht darüber hinaus nach wie vor die Möglichkeit, D,L-Amphetamin als Rezeptur über die Apotheke herstellen zu lassen.

In dem folgenden Beitrag

- wird eine Übersicht über die spezifischen pharmakologischen Eigenschaften von Amphetaminpräparaten gegeben, besonders in Abgrenzung zu Methylphenidat, die in der Behandlung berücksichtigt werden müssen.
- werden vergleichende Effektivitätsuntersuchungen der beiden Substanzen vorgestellt.
- wird auf mögliche substanzspezifische Risiken bezüglich der Nebenwirkungen eines möglichen Missbrauchs-, Suchtpotentials sowie von Toxizität eingegangen.

Die Arbeit soll dazu beitragen, den klinischen Stellenwert von Amphetaminpräparaten in der Behandlung der ADHS zu verdeutlichen vor dem Hintergrund der ersten Zulassung von D-Amphetamin in Deutschland als Fertigarznei.

Nach Kenntnis der Autoren handelt es sich seit Jahren um die erste Übersichtsarbeit in einer deutschsprachigen

kinder- und jugendpsychiatrischen Fachzeitschrift, vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass Amphetaminpräparate und Methylphenidat für sich genommen als Einzelsubstanzen und im Vergleich zueinander dargestellt werden.

Historischer Überblick

Amphetamin wurde erstmals 1887 als 1-Methyl-2-Phenethylamin synthetisiert. Es handelte sich zusammen mit dem N-Methylderivat Methamphetamin um die erste einer Gruppe chemischer Substanzen mit ähnlichen Struktur- und biologischen Wirkeigenschaften, welche als sogen. Amphetamine klassifiziert wurden (Fleckenstein, Volz, Riddle, Gibb & Hanson, 2007). 1933 wurde die psychostimulatorische Wirkung von Amphetamin erkannt (Alles, 1933). Methamphetamin wurde 1934 synthetisiert und 1938 als Pervitin® in Deutschland zugelassen (Hermle, 2009). Von Amphetamin unterscheidet es sich durch eine Methylgruppe am Kohlenstoff sowie am Stickstoff des Amphetaminmoleküls, wodurch eine stärkere Lipophilie resultiert. Methamphetamin bewirkt die vermehrte Ausschüttung von Noradrenalin und von Dopamin im Vergleich zu Amphetamin und gelangt rascher ins Gehirn als Amphetamin, wodurch der aufputschende Effekt stärker ist. Aus diesem Grund hat Methamphetamin ein höheres Suchtpotenzial als Amphetamin (Briellmann et al., 2010). Insbesondere während des zweiten Weltkrieges fand Pervitin® millionenfache Verwendung zur Steigerung der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit bei deutschen Soldaten. Das starke Missbrauchspotential, viele Nebenwirkungen und Entzugssymptome wurden bald erkannt, jedoch erst seit 1988 wird Pervitin® als nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft. In den letzten Jahren wurden insbesondere in tierexperimentellen Untersuchungen starke neurotoxische Wirkungen von Methamphetamin beschrieben, die sich in der Zwischenzeit bei starken Konsumenten im Humanhirn bestätigt haben, so dass von jeglicher weiteren klinischen Nutzung abgesehen werden sollte. Die aktuell zugelassenen Amphetaminpräparate hingegen zeigen über einen weiten Dosisbereich keine neurotoxischen Effekte und können somit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch trotz ihres Suchtpotentials klinisch eingesetzt werden (Graham et al., 2011).

Seit Ende der 1930er-Jahre wurde Amphetamin in den USA zur Behandlung von Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen eingesetzt (Anglin, Burke, Perrochet,

Tabelle 1

Pharmakologische Unterschiede zwischen Amphetamin und Methylphenidat

| | Methylphenidat | Amphetamin |
|-----------------------------|---|---|
| Wirkmechanismus | – Dopamin-, Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmung | – Dopaminwiederaufnahmehemmung und präsynaptische Freisetzung von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin – Erleichterung der Rückaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt – In hohen Dosierungen Hemmung der Monoaminhydroxylase und Stimulation der Tyrosinhydroxylase |
| Metabolisierung | – Komplette hepatische Verstoffwechselung und renale Ausscheidung über die Niere | – 80 % renale Ausscheidung und 20 % hepatische Metabolisierung |
| Pharmakokinetik | – t/2: 2–2,5 Stunden – t max: 1–2 Stunden | – t/2: 5–8 Stunden – t max: 2 Stunden |
| Klinische Wirkzeiten | – Wirkbeginn nach 30–60 Minuten – Maximale Wirkung nach 2–3 Stunden – Wirkdauer 3–4 Stunden | – Wirkbeginn nach 45–60 Minuten – maximale Wirkung nach 3–6 Stunden – Gesamtwirkdauer 4–6 Stunden |

Stamper & Dawud-Noursi, 2000). Hierzu haben in erheblicher Weise die Studien von Lauretta Bender und Frances Cottington (1942) beigetragen, die bereits sehr früh sehr differenziert die klinischen Effekte von Amphetaminsulfat (Benedrin®) auf, wie von ihnen formuliert, «neurotische Kinder» mit hyperkinetischen, impulsiven und aggressiven Verhaltensweisen, nachweisen konnten.

Pharmakologie

Amphetamin und Methylphenidat haben ihren primären Wirkungsort in den dopaminergen Mittelhirnstrukturen und ihr Wirkmechanismus wird in besonderem Maße den Veränderungen im dopaminergen System zugeschrieben. Obwohl die klinischen Wirkungen von Methylphenidat und Amphetamin nach oraler Applikation vergleichbar sind (Heishman & Henningfield, 1991), unterscheiden sich die neurochemischen Wirkungen an der dopaminergen Synapse voneinander (Glavin, 1985; Little, 1993). Während Methylphenidat primär ein Dopamin-Wiederaufnahmehemmer ist (Heron, Costentin & Bonnet, 1994; Krause, Dresel, Krause, Kung & Tatsch, 2000; Volkow et al., 1994), besitzt Amphetamin zusätzlich eine ausgeprägte präsynaptische Aktivität (Hess, Collins & Wilson, 1996) und führt zur Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin – in geringerem Maße kommt es auch zur Serotoninfreisetzung (Madrass, Miller & Fishman, 2005). Diese synaptische Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin wird durch eine Blockade des vesikulären Monoamin-(2)-Aufnahmetransporter (VMAT 2) bedingt, d. h. dass nach Amphetamingabe Dopamin nicht mehr effizient in den synaptischen Vesikeln gespeichert werden kann, so dass es zunächst zu einem zytosolischen Anstieg von Dopamin kommt und anschließend zum Rücktransport von Dopamin durch den membrangebundenen Dopamintransporter in den synaptischen Spalt (sogen. Inversion) (Eiden & Weihe, 2011). Der Transporter, der normalerweise

se Dopamin von außen nach innen, also in die Präsynapse, transportiert, schleust nun Dopamin in erheblichem Maße in den extrasynaptischen Raum (Zuddas, 2010).

Amphetamin existiert in Form von zwei Stereoisomeren, die sich in ihren Effekten voneinander unterscheiden. Das linksdrehende Enantiomer ist etwa 3–4 mal stärker zentral wirksam als das rechtsdrehende und besitzt dazu weniger sympathomimetische Eigenschaften (Goodman, Hardman, Limbird, Gilman & Goodman, 2001; Walitza, Romanos, Seifert, Warnke & Gerlach, 2009).

Die pharmakokinetischen Parameter von Amphetamin unterscheiden sich deutlich von Methylphenidat. Die Plasmahalbwertszeit von Dextroamphetamin beträgt ca. 5–8 Stunden. Im Vergleich hierzu beträgt die Halbwertszeit von Methylphenidat 3–3,5 Stunden (Zuddas, 2010). Amphetamin verteilt sich bevorzugt im Fettgewebe. Bei Methamphetamin ist beispielsweise neben dem höheren dopaminergen Anteil gegen über Amphetamin die höhere Lipophilie ein Beitrag zu seinem erhöhten Suchtpotenzial gegenüber Amphetamin (Rothmann & Baumann, 2002). Seine Proteinbindung beträgt zwischen 25 und 40 %. Amphetamin wird in der Leber über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 verstoffwechselt. Ein signifikanter Anteil von Amphetamin wird zu 20 % hepatisch metabolisiert und zu 80 % inaktiviert mit dem Urin ausgeschieden, während Methylphenidat komplett verstoffwechselt wird (Tabelle 1).

Der therapeutische Effekt der nicht retardierten Substanz setzt 45–60 Minuten nach der Einnahme ein, mit maximaler Wirksamkeit nach 2–3 Stunden und einer Gesamtwirkdauer von 4–6 Stunden. Bei der retardierten Form, Adderall XR®, kommt es 4–7 Stunden nach Einnahme zur maximalen Wirksamkeit mit einer Gesamtwirkdauer von 10–12 Stunden. Methylphenidat wird im Vergleich rasch und fast vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 30 % bei 40 mg p.o. in unretardierter Form. Die maximale Plasmakonzentration ist nach ca. 1–2 Stunden erreicht und liegt bei ca. 7.5 ng/ml. Die Clearance liegt bei ca. 2.5 l/kg/h. Die absolute Wirkdauer beträgt ca. 4 Stunden (Zuddas, 2010).

Wirksamkeit von Amphetaminpräparaten und Vergleich mit Methylphenidat

Die meisten kontrollierten Vergleichsstudien zwischen Methylphenidat und Amphetamin wurden mit Dextroamphetamin (Dexedrin®) oder Adderall® durchgeführt. Bei letzterem handelt es sich um ein Racemat, das aus Dextroamphetamin und aus Levoamphetamin besteht, um die Responderquote zu erhöhen und die Wirkstofffreigabe zu verlängern. Das L-Enantiomer bewirkt durch stärkere noradrenerge Wirkung ein höheres Arousal ausmaß, wovon ein höherer klinischer Nutzen erhofft wird. In den 90er-Jahren wurden zusätzlich retardiert wirksame Amphetaminsalze, ebenfalls in einem Mischverhältnis von 3:1 von Dextroamphetamin zu Levoamphetamin, in die Behandlung eingeführt, wirksam auf der Basis sofort- und verzögert wirksamer Pellets im Verhältnis von 1:1 (Adderall XR® oder Vyvanse®). In den USA wird derzeit ein retardiertes Amphetamin mit 16 Stunden Wirkdauer erprobt (Faraone, 2007).

In 7 kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Adderall® gegenüber Placebo bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Störung gezeigt werden und zwar für alle Kernsymptome gleichermaßen, sowohl im Eltern- als auch im Lehrerurteil, mit Effektstärken von 0.83 bis 0.94. Auch aggressives Verhalten und andere Sozialverhaltensprobleme konnten signifikant vermindert werden (Ahmann et al., 2001; James et al., 2001; Manos, Short & Findling, 1999; Pelham, Aronoff et al., 1999; Pelham, Gnagy et al., 1999; Pliszka, Browne, Olvera & Wynne, 2000; Spencer et al., 2001). Gillberg et al. (1997) konnten in einer Langzeitstudie über 15 Monate eine anhaltende Wirkung und gute Verträglichkeit der Behandlung mit D-Amphetamin bei 62 Kindern mit ADHS gegenüber Placebo nachweisen.

Die Wirksamkeit retardierter Amphetamine bei Kindern und Jugendlichen wurde gegenüber Placebo in verschiedenen Studien ebenfalls nachgewiesen (Biederman, Lopez, Boellner & Chandler, 2002; Grcevich, Read, Sea, Mays & Tulloch, 2004; McCracken et al., 2003; Spencer et al., 2006). Effekte konnten auch im Langzeitverlauf über 24 Monate hinweg festgestellt werden (McCough et al., 2005), bei guter Verträglichkeit (Grcevich et al., 2004). Gegenüber Atomoxetin konnte eine stärkere Wirksamkeit beobachtet werden (Faraone, Wigal & Hodgkins, 2007; Wigal, McCough & McCracken, 2005).

In mehreren Arbeiten wurde die Wirksamkeit von Dextroamphetamin direkt mit Methylphenidat verglichen. In einer Metaanalyse zum Vergleich beider Substanzen kommt Arnold (2000) zu der Einschätzung, dass trotz ähnlicher Responderraten in jeder der acht von ihm untersuchten kontrollierten Cross-Over-Studien, die zwischen 1984 und 1996 publiziert wurden, Patienten zu finden waren, die entweder präferentiell auf Amphetamin oder Methylphenidat besser ansprachen. Bis auf eine Studie kamen alle an-

deren Studien zu dem Ergebnis, dass von insgesamt 222 Behandelten ein etwas höherer Anteil einen signifikanten Symptomrückgang der ADHS-Kernsymptome auf Dextroamphetamin zeigte (69 %) im Vergleich zu Methylphenidat (57 %).

Wenn Amphetamin und Methylphenidat eingesetzt wurden, d. h. wenn auf eine der Substanzen keine zufriedenstellende Response erzielt wurde oder Nebenwirkungen auftraten und dann das jeweils andere Psychostimulanz verwendet wurde, ergab sich eine Responderquote für beide zusammen von 87 %.

Faraone, Biederman und Roe (2002) gaben in einer Metaanalyse einen Überblick über vier verblindete Studien mit Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie strukturierter Untersuchungsmethoden zur Untersuchung von ADHS-Symptomen, die die Wirksamkeit von Methylphenidat gegenüber Adderall® untersuchten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Amphetamin im Eltern- und klinischen Urteil, nicht dagegen im Lehrerurteil, eine geringfügige, aber statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Methylphenidat in Bezug auf die Kernsymptome besitze.

In einer Metaanalyse von 23 doppelblind-placebokontrollierten Studien, die von Faraone und Buitelaar 2010 vorgelegt wurde, konnten folgende Aussagen getroffen werden: Verglichen wurde der Einsatz unterschiedlicher nicht retardierter wie retardierter Amphetamin- und Methylphenidatpräparate sowie in einer Studie Lisdexamphetamin bei Jugendlichen mit einer ADHS. Für Amphetamin konnte gegenüber Methylphenidat eine signifikante, wenngleich nur moderat größere Effektstärke errechnet werden (1.02 vs 0.77; $p = .02$). Für die Kernsymptome Hyperaktivität/Impulsivität bestand ebenfalls eine signifikant höhere Effektstärke (1.20 vs 0.91; $p = .01$). Die Anzahl der notwendigen Behandlungen (engl: numbers needed to treat) war darüber hinaus bei den Amphetaminpräparaten geringer als bei den Methylphenidatsubstanzen (2.0 vs. 2.6).

In einer jüngst publizierten Doppelblind-Placebo-kontrollierten Crossover-Studie über 8 Wochen (Stein et al., 2011), bei der die Wirksamkeit retardierter Methylphenidat- und Amphetaminsalzpräparaten miteinander verglichen wurde, zeigte sich unter beiden Substanzen eine statistisch hoch korrelierte, dosisabhängige Verringerung der Kernsymptome Hyperaktivität und Impulsivität. Dieser Zusammenhang bestand dagegen in nur mäßiggradiger Ausprägung für Symptome der Unaufmerksamkeit. Dosisabhängig lag die Responderquote für Amphetaminsalze bei 80 %, für Methylphenidat bei 79 %. Bemerkenswert war, dass 43 % der Responder präferentiell nur auf eine Substanz ansprachen.

Eine Metanalyse der Cochrane Collaboration über sieben placebokontrollierte Behandlungsstudien zum Einsatz verschiedener Amphetaminpräparate (Dextroamphetamin, Amphetaminsalze sowie Lisdexamphetamin) bei Erwachsenen erbrachte folgende Ergebnisse: Gegenüber Placebo erwiesen sich alle eingesetzten Amphetaminpräparate als signifikant wirksamer. Zugleich wurden nur mäßige bis ho-

he Effektstärken errechnet in der Verringerung der Kernsymptome der ADHS. Drei der untersuchten Studien wiesen zudem einen zweiten Medikamentenarm auf, so dass die Wirksamkeit der verwendeten Amphetaminpräparate im Vergleich zu Guanfacin, Modafinil und Paroxetin untersucht werden konnte mit dem Ergebnis, dass im Hinblick auf die Kernsymptome nur gegenüber Paroxetin Überlegenheit bestand (Castells, Ramos-Quiroga, Bosch, Nogueira & Casas, 2011).

Des Weiteren liegen Studien vor zur optimalen Dosisfindung bei Amphetaminpräparaten. Manos et al. (1999) verglichen in einem naturalistischen, nicht randomisierten Cross-Over-Behandlungsdesign 84 Kinder und Jugendliche im Alter von 5–17 Jahren, jeweils 42 unter Adderall® – und Methylphenidat. 15 der Patienten unter Amphetamin hatten sich zuvor unter Methylphenidat als Non-Responder erwiesen. Es konnten keine signifikanten Wirkunterschiede zwischen den beiden Substanzen gefunden werden. Als beste klinische Wirkdosen ergaben sich 5–15 mg Amphetamin, einmal täglich verabreicht, und 15–30 mg MPH, verteilt auf zwei Einzeldosen täglich.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Grcevich, Rowane, Marcellino und Sullivan-Hurst (1999), denen zufolge, bezogen auf die US amerikanischen Behandlungsgewohnheiten, in einer retrospektiven medikamentösen Behandlungsanalyse bei 200 Patienten 75 % der mit Methylphenidat behandelten Kinder drei oder mehr Dosierungen am Tag benötigten, wohingegen 89 % der mit Adderall® behandelten Patienten nur zwei oder weniger Tagesdosierungen benötigten.

In einer doppelblind placebo-kontrollierten Studie von Pliszka, Browne, Wynne und Olvera (1999) wurden 58 Kinder zufällig einer Methylphenidat-, Adderall®- oder Placebobehandlung zugeführt mit nachfolgend individualisiertem Behandlungsalgorithmus, bei dem je nach klinischer Wirksamkeit der eingesetzten Substanz ansteigende Dosierungen am Vormittag und/oder am Nachmittag verabreicht wurden. Beide Verum-Konditionen waren Placebo signifikant überlegen, mit einer leichten, aber nicht signifikanten Überlegenheit von Adderall® gegenüber Methylphenidat. 70 % der mit Adderall® behandelten Kinder kamen mit einer Tagesdosierung aus, dagegen nur 15 % der mit Methylphenidat behandelten Kinder.

Um die unterschiedliche Wirkdauer beider Substanzen zu analysieren, verglichen Swanson et al. (1998) in einer doppelblind placebo-kontrollierten Cross-Over-Studie Methylphenidat mit Adderall®. Beide Substanzen führten in Dosierungen zwischen 5 und 20 mg zu einer gegenüber Placebo signifikanten Verbesserung von Verhaltensproblemen und Schulleistungen. Methylphenidat erreichte die maximale Wirksamkeit früher als Adderall® und verlor diese auch wieder früher mit Ausnahme der niedrigsten Adderall®-Dosierung.

Bedeutsam für den klinischen Bereich wäre die Analyse, ob jeweils das eine oder andere Psychostimulanz spezifische Vorteile im Vergleich miteinander besitzt. Für die Kernsymptome der ADHS ergeben sich anscheinend keine

wesentlichen Vorteile des einen oder anderen Stimulanz, obwohl sich in einer placebokontrollierten Cross-Over-Studie von Pelham et al. (Pelham, Aronoff et al., 1999; Pelham, Gnagy et al., 1999) sowohl im Eltern- als auch im Lehrerurteil eine höhere Wirksamkeit von Amphetamin für die Symptome Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität, nicht dagegen für Impulsivität fand.

Castellanos et al. (1997) schreiben Methylphenidat eine größere Wirksamkeit bei ADHS mit komorbidem Tourette-Syndrom zu. Arnold vermutet, dass Amphetaminpräparate in verschiedenen Studien mit sehr unterschiedlicher Qualität zufolge dagegen besser wirksam sein könnten bei komorbiden oppositionellen oder Sozialverhaltensproblemen wie Aggressivität, Reizbarkeit, explosivem Verhalten sowie Regelverstößen (Arnold, 2000).

In der klinischen Praxis empfiehlt sich analog zu Methylphenidat eine Titrierung von D- oder DL- Amphetamin zur optimalen Dosisfindung. Hierbei wird mit niedrigen Dosierungen von 2–5 mg am Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen und dann schrittweise aufdosiert bis zu einem Dosismaximum von 30 mg als Tagesdosis. Die Dosissrange sollte zwischen 0.1 und 0.5 mg/kg Körpergewicht liegen.

Nebenwirkungen

Im Wesentlichen sind die Nebenwirkungen für Amphetaminpräparate als auch für Methylphenidat ähnlich. Aus diesem Grund sollen an dieser Stelle auch nur die Besonderheiten im Vergleich der Substanzen miteinander hervorgehoben werden. Dosisabhängig sind als häufige Nebenwirkungen wie bei Methylphenidat Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Hyperaktivität, Stimmungslabilität, sozialer Rückzug, Zittern sowie Bewegungstereotypien beschrieben (American Academy of Pediatrics, 2001; National Toxicology Program, 2005). In der einzigen vorliegenden Vergleichsstudie bezüglich Auswirkungen einer Methylphenidat- gegenüber einer Amphetaminbehandlung auf Körperlänge und Gewicht zeigte sich lediglich eine stärkere Gewichtsbeeinflussung für Amphetamin, bei der Körperlänge fanden sich aber keine Unterschiede (Pliszka, Matthews, Braslow & Watson, 2006).

Die kardialen Risiken beider Substanzen im Vergleich miteinander im Hinblick auf das Auftreten von Rhythmusstörungen unterscheiden sich nicht nennenswert voneinander (Winterstein, Gerhard, Shuster & Saidi, 2009). Potentiell sind beim Einsatz von Amphetaminpräparaten in Kombination mit Arzneimitteln, die sich hemmend auf den CYP2D) Enzymstoffwechsel auswirken, im Vergleich mit Methylphenidat stärkere Nebenwirkungen zu erwarten. An erster Stelle sind hier mögliche Kombinationen mit Serotoninwiederaufnahmehemmern zu nennen. Des Weiteren kann der Insulinbedarf steigen wegen einer amphetamininduzierten Erhöhung des Kortikoidspiegels (Walitz et al., 2009).

Es besteht bei Amphetaminpräparaten ein gegenüber Methylphenidat wahrscheinlich erhöhtes Suchtpotential wegen der stärker euphorisierenden Wirkung. Die Missbrauchgefahr ist im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen.

Missbrauch und Suchtgefahr

Amphetamine wurden seit Beginn ihrer medizinisch therapeutischen Verwendung auch missbräuchlich eingesetzt aufgrund ihrer gewichtsreduzierenden, analeptischen, leistungssteigernden, in geringerem Ausmaß auch stimmungsaufhellenden bis euphorisierenden Wirkung (NIDA, 2009). Der Konsum erfolgt oral, nasal über die Schleimhäute als auch intravenös (Beebe & Wally, 1995). Amphetamin wird zum Teil bis zu einer Tagesdosis von 1000 mg alle 2–3 Stunden intravenös injiziert (Coper, 2000).

Historisch betrachtet gab es in der Vergangenheit auch Beispiele von massenhaftem Missbrauch, z. B. in Schweden in den 40er-Jahren oder in Japan. Hier wurden militärische Bestände von Methamphetamin frei verkauft und von mehr als 500.000 Japanern konsumiert. In der Folge mussten 10 % der Konsumenten stationär behandelt werden v. a. wegen amphetamininduzierter Psychosen (Kalent, 1966). 1958 hatte Connell eindrucksvoll amphetamininduzierte Psychosen beschrieben und darauf hingewiesen, dass deren Entwicklung von der verwendeten Dosis, der Geschwindigkeit der Absorption sowie von der Häufigkeit der Verabreichung abhängt.

Nach einer epidemiologischen Untersuchung berichten in Deutschland 3,4 % der Erwachsenen und ca. 6 % der 18–29-Jährigen über Erfahrungen mit den klassischen synthetischen Psychostimulanzien Amphetamin und Methamphetamin (Kraus, Augustin & Orth, 2005). Auch nach Einführung restriktiver gesetzlicher Verschreibungsbedingungen in den USA scheint der Missbrauch von Amphetaminen immer noch beträchtlich zu sein. Einer High-School Erhebung zufolge berichteten 7,6 % der Jugendlichen von einer medizinisch indizierten Einnahme von Amphetaminpräparaten ohne medizinische Anleitung (Johnston, O'Malley, Bachman & Schulenburg, 2007). Eine weitere Rolle spielt der Verkauf oder Weitergabe von Amphetaminen durch behandelte Jugendliche. Eine kanadische Untersuchung ergab eine Prävalenz von 22 % (Poulin, 2001). In klinischen Berichten wird die Suchtgefahr bei Amphetaminen mit der Indikation zur Behandlung der Narkolepsie auf 1–3 % eingeschätzt (Thorpy, 2007).

US-amerikanischen Untersuchungen zufolge hat die missbräuchliche Einnahme von D- oder D/L-Amphetamin seit den 90er-Jahren im Jugendalter allerdings wieder um ein Drittel bis zu einer Hälfte abgenommen und liegt altersabhängig zwischen 2,8 und 6,4 % (NIDA, 2009).

Einige Autoren befürchten, dass vor allem Jugendliche und junge Erwachsene mit einer ADHS und zusätzlichen Komorbiditäten externaler Störungen und Delinquenz auf-

grund ihres ohnehin schon erhöhten Risikos für die Entwicklung von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit Amphetamine vermehrt missbräuchlich einsetzen könnten, etwa zur Leistungssteigerung, Gewichtsabnahme oder zur Stimmungsaufhellung (Berman, Kuczenski, McCracken & London, 2009). In einer Literaturübersicht kommen Wilens et al. (2008) zu dem Ergebnis, dass die missbräuchliche Einnahme von Psychostimulanzien durch Jugendliche vor allem motiviert ist durch das Bedürfnis nach mehr Konzentration, wacher zu sein, «high» zu sein oder einfach nur mit der Substanz zu experimentieren.

Vor allem im Erwachsenenalter scheinen gegenüber Kindern und Jugendlichen erhöhte Suchtrisiken mit der Behandlung mit Amphetaminen einherzugehen mit ansteigender Tendenz (Dowling, Weiss & Condon, 2008). Dies hängt zum einen mit höheren Dosierungen bis 0,9 mg/kg KG zusammen, die verabreicht werden, um maximale klinische Effekte zu erreichen (Connor & Steingard, 2004). Außerdem ist die Halbwertszeit für die Amphetaminelimination 2–3-fach höher als bei Kindern mit hieraus resultierenden Kumulationstendenzen (Brown, Hunt, Ebert, Bunney & Kopin, 1979). Befürchtet werden unter einer Dauerbehandlung mit Amphetaminen u. a. früher auftretende kardiovaskuläre Komplikationen gerade bei älteren Menschen (Frishman, Del, Sanal & Ismail, 2003). In hoher Dosierung wurden aber auch bei jungen Erwachsenen ernste kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen beschrieben mit Myokardinfarkt, Aortendissektion- und zerebraler Blutung (El-Omar, Ray & Geary, 1996; NIDA, 2009; Westover, McBride & Haley, 2007; Westover & Nakonezny, 2010; Westover, Nakonezny & Haley, 2008).

Der dauerhafte Missbrauch kann des Weiteren zu Körpertemperaturerhöhung, Schlafmangel, Appetit- und Gewichtsverlust führen (NIDA, 2009).

Auf der psychischen Ebene kommt es zu Toleranzentwicklung und psychischer Abhängigkeit (Hill & Sofuoglu, 2007). Es werden Entzugssymptome bei chronischem Missbrauch mit Müdigkeit, Depression und Schlafstörungen beschrieben (NIDA, 2009).

Der Missbrauch von Amphetaminen kann des Weiteren zu charakteristischen psychotischen Zustandsbildern führen. ICD-10 kodiert amphetamininduzierte Psychosen unter F 15.5x. Häufig tritt eine paranoid-halluzinatorische Symptomatik direkt nach der Einnahme oder innerhalb von 2 Wochen auf. Psychose auslösend erwiesen sich vor allem kumulative Gesamtdosen bzw. die Tendenz zu kontinuierlicher Überdosis bei den Konsumenten. Psychotische Zustandsbilder treten vor allem nach chronischem intravenösem Missbrauch auf, sind jedoch auch bei einmaliger Einnahme bei Dosierungen von 110 mg am Tag beschrieben (Griffith, Oates & Cavanaugh, 1968). Die Remissionsphase unter Abstinenz beträgt meistens Tage bis Wochen, im Regelfall nicht länger als 6 Monate (Gouzoulis-Mayfrank & Scherbaum, 2006). Hervorzuheben sind Beobachtungen, nach denen bei 10 % der Konsumenten lang anhaltende psychotische Zustandsbilder auch Monate nach Abstinenz persistieren können, möglicherweise durch Langzeitsensi-

tivierung im dopaminergen System (Sato, 1992) und durch Exazerbation infolge psychosozialer Stressoren (Yui, Goto, Ikemoto & Ishiguro, 2000).

Toxizität

Bei Menschen konnten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der zugelassenen Amphetaminpräparate keine neurotoxischen Wirkungen nachgewiesen werden. Allein in Tierversuchen, ausdrücklich aber nicht bei jeder Spezies, unter sehr hohen, parenteral und in enger zeitlicher Abfolge von 2 Stundenintervallen verabreichten Amphetamindosierungen kam es durch oxidativen Stress (Tata & Yamamoto, 2007) zu dopaminergen Neuronschädigungen im dorsalen Striatum (Bowyer & Holson, 1995; Seiden & Sabol, 1995). In Vergleichsstudien mit Methylphenidatverabreichung konnten dagegen keine toxischen Wirkungen identifiziert werden (Segal & Kuczenski, 1999; Yuan, McCann & Ricaurte, 1997). Die Aussagekraft dieser Studien für die Behandlung mit Amphetaminen bei Menschen ist allerdings aufgrund der oben formulierten Einschränkungen und Besonderheiten in ihrer Übertragbarkeit als zweifelhaft zu interpretieren (Berman et al., 2009).

In einer neueren MRT- Studie von Shaw et al. (2009) konnte auf der anderen Seite gezeigt werden, dass unter Methylphenidat oder Amphetamin behandelte Jugendliche mit ADHS im Verlauf zwischen 12 und 16 Lebensjahren eine Hirnrindendickenentwicklung im Frontalkortex zeigten, welche sich der unauffälligen Normpopulation annäherte, im Gegensatz zu Jugendlichen mit ADHS ohne Psychostimulanzienbehandlung. Die Hirndickenentwicklung wird hierbei als ein Maß für die kortikale Reife angenommen. Die Autoren schlussfolgern, dass sich die Psychostimulanzienbehandlung der ADHS zumindest nicht verlangsamend auf die kortikale Entwicklung auswirkt, möglicherweise sogar zumindest regionale neuroplastische Effekte begünstigt. Substanzspezifische Unterschiede zwischen Methylphenidat und Amphetamin konnten nicht festgestellt werden.

Lisdexamphetamin

Lisdexamphetamin (LDX) als neue Stimulanzienoption besitzt zwei Hauptcharakteristika: Erstens wird es als Langzeitstimulanz eingesetzt und zweitens besitzt es nach gegenwärtigem Erkenntnisstand ein gegenüber den derzeit in der Behandlung der ADHS eingesetzten Amphetaminpräparaten geringeres Missbrauchspotential. LDX ist eine «Prodrug» (Propharmakon) bei dem D-Amphetamin an die Aminosäure L-Lysin gebunden ist (Krishnan & Moncrief, 2007a). Zunächst ist LDX inaktiv und erst nach der enzymatischen Abspaltung von L-Lysin in den Erythrozyten wird Dextroamphetamin freigesetzt

(Abbildung 1) (Vyvanse Prescription Information, 2012). Die interindividuelle Variabilität der freigesetzten D-Amphetaminkonzentration ist bei LDX geringer als bei anderen gebräuchlichen Amphetaminsalzen, so dass konsistentere Wirkkonzentrationen erreicht werden können (Biederman, Krishnan, Zhang, McGough & Findling, 2007).

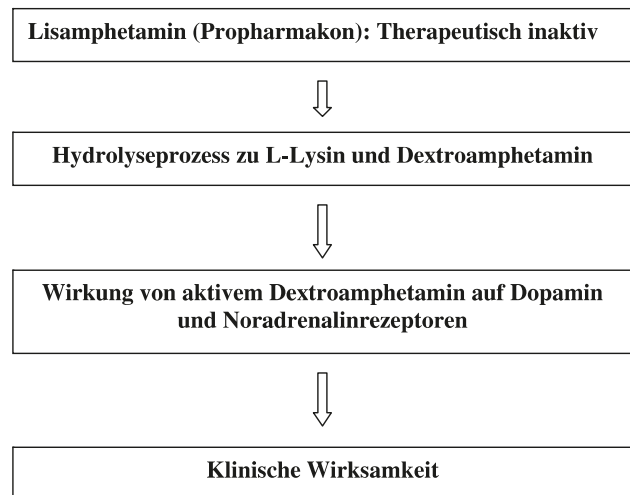


Abbildung 1. Pharmakologischer Aktivierungsprozess von Lisdexamphetamin.

Grundsätzlich scheinen die pharmakokinetischen Eigenschaften bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar zu sein. Die maximale Konzentration (T_{max}) wird nach 3,5 Stunden erreicht (Vyvanse Prescription Information, 2007). Zwischen 30 und 70 mg bestehen bei oraler Verabreichung lineare pharmakokinetische Eigenschaften. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Konzentrations-Zeitkurve nicht signifikant, allerdings kann die maximale Konzentration ca. 1 Stunde später erreicht werden. Der therapeutische Effekt setzt ca. 2 Stunden nach der Einnahme ein (Lopez et al., 2006). Zumeist ist eine Einmalgabe am Morgen zusammen mit dem Frühstück ausreichend um eine zufriedenstellende klinische Wirksamkeit über den ganzen Tag hinweg zu erzielen. Manche Patienten benötigen aber auch 2 Tagesdosierungen (Krishnan & Zhang, 2008). Wie bei den anderen Stimulanzien erfolgt eine individuelle Titrierung der Substanz, beginnend mit der niedrigst verfügbaren Dosis (30 mg) einmal morgens, nahrungsmittelunabhängig. In Wochenabständen sollte danach in 20 mg Schritten aufdosiert werden bis zur Maximaldosis von 70 mg am Tag.

Durch den Prodrug Charakter von LDX ist eine parenterale Verabreichung (z. B. intravenös) kaum wirksam, da die enzymatische Abspaltung von L-Lysin nur in den Erythrozyten erfolgen kann. Somit wird der Missbrauch charakter eingeschränkt. Des Weiteren haben pharmakokinetische Studien gezeigt, dass bei oraler Verabreichung von LDX D-Amphetamin in verzögerter Form freigesetzt wird

(Krishnan & Moncrief, 2007b), so dass lang anhaltende Plasmaspiegel erreicht werden, es jedoch initial kaum zu euphorisierenden Effekten kommen kann. Dies schränkt das Missbrauchsrisiko weiter ein.

In den USA ist LDX Anfang 2007 zur Behandlung der ADHS bei Kindern im Alter von 6–12 Jahren zugelassen worden und für Erwachsene ab 18 Jahren im Jahr 2008. Für jüngere Kinder im Vorschulalter liegen bislang keine Studien vor. In einer der Zulassungsstudien mit doppelblind placebokontrolliertem Cross-Over-Design wurden verschiedene Dosierungen von LDX mit retardierten Amphetaminsalzen (Adderall XR®) und Placebo verglichen. Beide Verumpräparate waren Placebo gegenüber signifikant überlegen und die Nebenwirkungsrate lag gleichermaßen auf dem Niveau von Placebo. Für LDX wurden als häufigste Nebenwirkungen Schlaflosigkeit, verringerter Appetit und Gewichtsverlust angegeben. Blutdruck und Puls wurden von LDX nicht signifikant negativ beeinflusst (Biederman, Boellner et al., 2007). In einer zweiten randomisierten Doppelblindstudie zur Dosisfindung von LDX (30 mg, 50 mg, 70 mg/Tag) konnte ermittelt werden, dass die Wirksamkeit um 10 Uhr morgens, um 14 Uhr und um 18 Uhr gegenüber Placebo signifikant überlegen war. Die Effektstärke wurde mit größer als 1.2 angegeben. Mit zunehmender Dosis konnten keine zusätzlichen klinischen Effekte erzielt werden, die Nebenwirkungs- und drop-out-Rate nahmen aber zu (Biederman, Krishnan et al., 2007). Eine weitere placebokontrollierte Studie bei Jugendlichen (Findling et al., 2011) zeigte bei allen eingesetzten Dosierungen (30 mg, 50 mg, 70 mg) signifikante Effekte gegenüber Placebo und geringe Nebenwirkungen, wie Appetit- und Gewichtsverlust, Kopfschmerz sowie gesteigerte Reizbarkeit. Kardiovaskulär zeigten sich ein geringer Pulsraten- und Blutdruckanstieg und keine signifikanten EKG-Veränderungen.

Eine kontrollierte Dosis-Wirkungsstudie mit LDX an Erwachsenen ergab, dass bei Patienten mit einer stärkeren Ausprägung der Kernsymptome Hyperaktivität und Impulsivität eine höhere Dosierung wirksamer war (Faraone, Spencer, Kollins, Glatt & Goodman, 2012).

Die Langzeitwirksamkeit von LDX ist weder an Kindern noch an Erwachsenen bisher gut untersucht. Ein einjähriges Follow-up im Rahmen einer offenen Studie (Goodman, 2007) ergab keine Toleranzentwicklung. Bei 78 % der Patienten traten zumeist am Anfang und vorübergehend milde Nebenwirkungen auf in Form von Appetit- und Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Bauchschmerzen und Reizbarkeit. Ernsthafte kardiale Nebenwirkungen wurden ebenfalls nicht beobachtet. Nur 9 % der Patienten brachen die Behandlung ab. Eine kontrollierte Studie bei Erwachsenen mit einer Dauer von 12 Monaten bei LDX und Tagesdosierungen zwischen 30 und 70 mg ergab hohe Response-Raten zwischen 78.9 % und 88.4 % sowie eine Symptomremission zwischen 64 % und 72.1 % bei geringen Nebenwirkungen. Dagegen berichteten Wigal et al. (2010) aus ihrer einfach verblindeten Dosisoptimierungsstudie mit LDX an 27 Patienten, dass Kinder, die bislang

keine Stimulanzienvorbehandlung erhalten hatten, häufiger kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Tachykardie, Blutdruckerhöhung und verlängertem QTc Intervall entwickelten als Kinder, die bereits ein Stimulanz erhalten hatten. In einer Studie an Erwachsenen konnten dagegen keine erhöhten kardiovaskulären Risiken identifiziert werden (Adler, Weisler, Goodman, Hamdani & Niebler, 2009).

Ermer et al. (2011) bestätigen im Wesentlichen das selbe Nebenwirkungsspektrum bei Erwachsenen und es fand sich aufgrund des konsistenten pharmakokinetischen Wirkprofils eine geringe interindividuelle wie intraindividuelle Variabilität bei Dosierungen zwischen 50 und 150 mg LDX.

Eine jüngst veröffentlichte Studie in den USA konnte zeigen, dass eine Behandlung mit Lisdexamphetamin über einen Beobachtungszeitraum von 15 Monaten zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Längenwachstums, der Gewichtsentwicklung sowie des Body Mass Index führte, die nicht dem altersentsprechend zu erwartenden Verlauf entsprach (Faraone, Spencer, Kollins & Glatt, 2010). Unterschiede zu einer Behandlung mit Methylphenidat wurden nicht untersucht. Weitere Studien über einen längeren Zeitraum sind hier von hohem Interesse.

Die Untersuchung des Missbrauchspotentials erfolgte in einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie (Blick & Keating, 2007). Bei 36 Erwachsenen ohne ADHS aber mit einer Vorgeschichte von Stimulanzienmissbrauch erfolgte über eine Woche ein Vergleich verschiedener LDX Dosierungen (50, 100, 150 mg) mit D-Amphetamin (40 mg) sowie Placebo. Das primäre Antwortmaß bestand in einem Rating-Fragebogen, der subjektiv die mit der Medikation verbundenen angenehmen Gefühle erfasste. Im Ergebnis wurden signifikant angenehmere Gefühle mit Dextroamphetamin im Unterschied zu Placebo und LDX in allen Dosierungen beobachtet. Lediglich 150 mg LDX zog signifikant angenehmere Gefühle nach sich als die beiden niedrigeren LDX Dosierungen und Placebo. Außerdem kam das Maximum angenehmer Gefühle bei LDX signifikant später zustande als bei Dextroamphetamin und Placebo. Bei intravenöser Verabreichung waren die subjektiven und verhaltensbezogenen Effekte von Dextroamphetamin (20 mg) gegenüber LDX (50 mg) sowie Placebo signifikant stärker ausgeprägt und kamen auch signifikant schneller zum Vorschein nach 15 Minuten.

In einer anderen kontrollierten Studie bei gesunden Erwachsenen mit Stimulanzienabusus in der Vorgeschichte zog nur Dextroamphetamin im Vergleich zu LDX und Placebo Euphoriegefühle nach sich und die Präferenz zur Wiedereinnahme bezog sich nur auf Dextroamphetamin.

Eine Dosierung von LDX oberhalb von 70 mg führt wahrscheinlich zu keiner höheren Wirksamkeit aufgrund der Sättigung der das L-Lysin aufspaltenden Enzyme. In präklinischen Studien zeigte sich zwischen Dextroamphetamin und LDX eine vergleichbare Bioverfügbarkeit innerhalb des bei Menschen üblichen therapeutischen Dosisbereichs (Boyle, Moncrief & Krishnan, 2006). Oberhalb dieses Bereichs sank die Verfügbarkeit des aus LDX

aufgespaltenen Amphetamins gegenüber Dextroamphetamin ab. Selbst Letaldosen (1000 mg/kg) wurden nicht erreicht, bei Dextroamphetamin jedoch schon bei 96, 8 mg/kg. Auf diese Weise dürften auch die Nebenwirkungen nach Erreichen eines Plateaus limitiert sein, so dass eine geringere Toxizität bei extrem hohen Dosierungen resultiert als auch dass Euphoriegefühle, wie sie bei vergleichbarer Dextroamphetamindosierung ausgelöst werden, in geringerem Ausmaß zustande kommen (Blick & Keating, 2007).

Diskussion

Generell kann festgestellt werden, dass Amphetaminpräparate und Methylphenidat in der medikamentösen Behandlung der ADHS gut einander ergänzende Substanzen darstellen, da fehlendes Ansprechen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen bei der einen Substanz eine Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der anderen Substanz keinesfalls ausschließen. Aufgrund der Studienlage ist festzustellen, dass sowohl die Ansprechraten als auch die klinische Effektivität von Amphetamin gegenüber Methylphenidat mindestens vergleichbar zu sein scheint (Arnold, 2000; Faraone & Buitelaar, 2010; Faraone et al., 2002). In der klinischen Praxis ist es also empfehlenswert, dass, entsprechend der European Guidelines (Taylor et al., 2004) und der NICE Empfehlungen (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE, 2009) zur Behandlung der ADHS vor dem Übergang zu einer Substanz zweiter Wahl, wie Atomoxetin, entgegen den bisherigen Behandlungsgepflogenheiten in Deutschland, zuerst beide Stimulanzien eingesetzt werden sollten.

Zugleich besteht aber auch weiterhin ein erheblicher Bedarf an weiterführenden, kontrollierten Studien mit spezifischen Fragestellungen.

1. Von Interesse wäre vor allem genauer herauszuarbeiten, ob eine spezifische Konstellation oder Ausprägung der ADHS-Kernsymptome oder das Vorliegen spezifischer Komorbiditäten Anhaltspunkte geben könnte für die primäre Wahl der einen oder anderen Substanz. Andere, mittelbar einen möglichen Einfluss ausübende Variablen wären daneben zum Beispiel das Geschlecht oder das Alter der zu Behandelnden.
2. Aufgrund der geringen Evidenz des vorliegenden Forschungsstands können keine abschließenden Bewertungen erfolgen für eine mögliche Neurotoxizität von Amphetaminen. Undifferenzierte Übertragungen von diesbezüglichen Befunden von synthetisch hergestellten Amphetaminen, wie MDMA und Methamphetamin erscheinen nicht gerechtfertigt zu sein. Trotzdem muss betont werden, dass in einem größeren Untersuchungskollektiv erhöhte oxidative Blutstressfaktoren bei Amphetaminnutzern gefunden wurden, die zur Neurotoxizität von Amphetaminpräparaten beitragen könnten (Govitrapong et al., 2010). Bei Kindern und Jugendlichen

scheint das Risiko im therapeutischen Bereich bei ärztlich vorgeschriebener Dosierung und vorgeschriebenem Verabreichungsweg aber gering zu sein. Auch hier besteht aber ein großer Bedarf sowohl an grundlagenorientierten Arbeiten sowohl an einer geeigneten Spezies als auch an klinischen Studien (vgl. Advokat, 2007).

3. Untersuchungen zu möglichen Langzeitnebenwirkungen der Behandlung mit Amphetaminpräparaten, aber natürlich auch mit Methylphenidat, insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Effekte und Auswirkungen auf Gewicht und Längenwachstum, sind von hoher Wichtigkeit. Das ADDUCE Projekt ist ein EU-Netzwerk, das sich zum Ziel gesetzt hat, die Sicherheit in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS zu untersuchen, insbesondere mögliche Langzeitauswirkungen der Psychostimulanzienbehandlung auf Wachstum, Zentralnervensystem, Herz-Kreislauf sowie psychischen Befund. Hierzu werden multiple pharmakoepidemiologische Forschungsmethoden eingesetzt.
4. Schließlich muss die Thematik eines Amphetaminmissbrauchs oder einer -Abhängigkeit, im späten Jugend- und Erwachsenenalter ganz besonders fokussiert werden, gerade weil diese Altersgruppe alleine durch das Vorliegen einer ADHS bereits ein deutlich erhöhtes Risiko für Substanzmissbrauch aufweist (Frölich & Lehmkuhl, 2006), aber auch durch spezifische Eigenschaften von Amphetamin, indem z. B. Euphoriegefühle gegenüber Methylphenidat in stärkerem Maße zum Vorschein kommen und auch Kumulationstendenzen bestehen (vgl. Berman et al., 2009).
5. Eine abschließende Bewertung von Lisdexamphetamin im Hinblick auf den zukünftigen klinischen Stellenwert in der Behandlung der ADHS als auch bezüglich Nebenwirkungen und postulierte höhere Sicherheit kann noch nicht abgegeben werden.

Literatur

- Adler, L. A., Weisler, R. H., Goodman, D. W., Hamdani, M. & Niebler, G. E. (2009). Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1652–1661.
- Advokat, C. (2007). Update on amphetamine neurotoxicity and its relevance to the treatment of ADHD. *Journal of Attention Disorder*, 11, 8–16.
- Ahmann, P. A., Theye, F. W., Berg, R., Linquist, A. J., Van Erem, A. J. & Campbell, L. R. (2001). Placebo-controlled evaluation of amphetamine mixture-dextroamphetamine salts and amphetamine salts (Adderall): Efficacy rate and side effects. *Pediatrics*, 107, E 10.
- Alles, G. A. (1933). The comparative physiological actions of dl-β-Phenylisopropylamines. I. Pressor effect and toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 47, 339.
- American Academy of Pediatrics. (2001). Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on

- Quality Improvement. Clinical practice guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108, 1033–1044.
- Anglin, M. D., Burke, C., Perrochet, B., Stamper, E. & Dawud-Noursi, S. (2000). History of the methamphetamine problem. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32, 137–141.
- Arnold, L. E. (2000). Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review. *Journal of Attention Disorder*, 3, 200–211.
- Beebe, D. K. & Wally, E. (1995). Smokable methamphetamine («ice»): An old drug in a different form. *American Family Physician*, 51, 449–453.
- Bender, L. & Cottington, F. (1942). The use of amphetamine sulphate (Benzedrine) in child Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 99, 116–121.
- Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T. & London, E. D. (2009). Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: A review. *Molecular Psychiatry*, 14, 123–142.
- Biederman, J., Boellner, S., Childress, A., Lopez, F. A., Krishnan, S. & Zhang, Y. (2007). Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: A double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biological Psychiatry*, 62, 970–976.
- Biederman, J., Krishnan, S., Zhang, Y., McGough, J. J. & Findling, R. L. (2007). Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*, 29, 450–463.
- Biederman, J., Lopez, F. A., Boellner, S. W. & Chandler, M. C. (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI 381 (Adderall XR) in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 110, 258–266.
- Blick, S. & Keating, G. M. (2007). Lisdexamfetamine. *Paediatric Drugs*, 9, 129–135.
- Bowyer, J. F. & Holson, R. R. (1995). Methamphetamine and amphetamine neurotoxicity. In L. W. Chang & R. S. Dyer (Eds.), *Handbook of neurotoxicology* (pp. 845–870). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Boyle, L., Moncrief, S. & Krishnan, S. (2006, June). *Pharmacokinetics of NRP104 (lisdexamfetamine dimesylate) following administration of a single intranasal, intravenous or oral dose in rats*. Paper presented at the 46th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, Fla.
- Briellmann, T., Augsburger, M., Bernhard, W., Bovens, M., Brehmer, C. et al. (2010). *Gefährlichkeit von Methamphetamin. Stellungnahme der Sektion «Forensische Chemie und Toxikologie» der Schweizerischen Gesellschaft für Rechtsmedizin (SGRM)*. Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin, 1–7. Verfügbar unter http://www.sgrm.ch/uploads/media/gutachten_methamphetamin_jun2010_06.pdf
- Brown, G. L., Hunt, R. D., Ebert, M. H., Bunney, Jr., W. E. & Kopin, I. J. (1979). Plasma levels of d-amphetamine in hyperactive children. Serial behaviour and motor responses. *Psychopharmacology (Berlin)*, 62, 133–140.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Elia, J., Marsh, W. L., Ritchie, G. F., Hamburger, S. D. & Rapoport, J. L. (1997). Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: Effects of stimulant and dose. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 589–596.
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M. & Casas, M. (2011). Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults [Review]. *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library, Issue 6*.
- Connell, P. H. (1958). *Amphetamine psychosis*. London: Oxford University Press.
- Connor, D. F. & Steingard, R. J. (2004). New formulations of stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder: Therapeutic potential. *CNS Drug*, 18, 1011–1030.
- Coper, H. (2000). Designer-drugs. In A. Uchtenhagen & W. Ziegelgänsberger (Hrsg.), *Suchtmedizin* (S. 71–74). München: Urban & Fischer.
- Dowling, G. J., Weiss, S. R. & Condon, T. P. (2008). Drugs of abuse and the aging brain. *Neuropsychopharmacology*, 33, 209–218.
- Eiden, L. E. & Weihe, E. (2011). VMAT2: A dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216, 86–98.
- El-Omar, M. M., Ray, K. & Geary, R. (1996). Intracerebral haemorrhage in a young adult: Consider amphetamine abuse. *The British Journal of Clinical Practice*, 50, 115–116.
- Ermer, J. C., Dennis, K., Haffey, M. B., Doll, W. J., Sandefer, E. P., Buckwalter, M., . . . Martin, P. T. (2011). Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: A randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clinical Drug Investigation*, 31, 357–370.
- Faraone, S. V. (2007). Stimulant therapy in the management of ADHD: Mixed amphetamine salts (extended release). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9, 2127–2134.
- Faraone, S. V., Biederman, J. & Roe, C. (2002). Comparative efficacy of Adderall and methylphenidate in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 468–473.
- Faraone, S. V. & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19, 353–364.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Kollins, S. H. & Glatt, S. J. (2010). Effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment for ADHD on growth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 24–32.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Kollins, S. H., Glatt, S. J. & Goodman, D. (2012). Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: An exploratory study. *Journal of Attention Disorders*, 16, 118–127.
- Faraone, S. V., Wigal, S. B. & Hodgkins, P. (2007). Forecasting three-month outcomes in a laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with ADHD. *Journal of Attention Disorder*, 11, 74–82.
- Findling, R. L., Childress, A. C., Cutler, A. J., Gasior, M., Hamdani, M., Ferreira-Cornwell, M. C. & Squires, L. (2011). Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 395–405.
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., Gibb, J. W. & Han-

- son, G. R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 681–698.
- Frishman, W. H., Del, V. A., Sanal, S. & Ismail, A. (2003). Cardiovascular manifestations of substance abuse. Part 2: Alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. *Heart Disease*, 5, 253–271.
- Frölich, J. & Lehmkuhl, G. (2006). Epidemiologie und pathogenetische Aspekte von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit bei ADHS. *Sucht*, 52, 367–375.
- Gillberg, C., Melander, H., von Knorring, A. L., Janols, L. O., Thernlund, G., Hägglöf, B., ... Kopp, S. (1997). Long-term stimulant treatment of children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 54, 857–864.
- Glavin, G. B. (1985). Methylphenidate effects on activity-stress gastric lesions and regional brain noradrenaline metabolism in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23, 379–383.
- Goodman, D. W. (2007). Lisdexamfetamine dimesylate: The first prodrug stimulant. *Psychiatry*, 4. Retrieved from <http://www.psychiatrymmc.com/Lisdexamfetamine-dimesylate-the-first-prodrug-stimulant/>
- Goodman, L. S., Hardman, J. G., Limbird, L. E., Gilman, A. G. & Goodman, F. (2001). *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics* (10th edition). New York: McGraw-Hill.
- Gouzoulis-Mayfrank, E. & Scherbaum, N. (2006). Drogenabhängigkeit. In U. Vorderholzer & F. Hohagen (Hrsg.), *Therapie psychischer Erkrankungen* (2. Aufl., S. 44–47). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Govitrapong, P., Boontem, P., Kooncumchoo, P., Pinweha, S., Namyen, J., Sanvarinda, Y., & Vatanatunyakum, S. (2010). Increased blood oxidative stress in amphetamine users. *Addiction Biology*, 15, 100–102.
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M. et al. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 20, 17–37.
- Grcevich, S., Read, S. C., Sea, D., Mays, D. A. & Tulloch, S. J. (2004, October). *Safety and efficacy of MAS XR in adolescents with ADHD*. Poster präsentiert auf dem 51st Annual Meeting der American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington, DC.
- Grcevich, S., Rowane, W. A., Marcellino, B. & Sullivan-Hurst, S. (1999, October). *Adderall vs. methylphenidate in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Poster at ChADD (Children and Adults with Attention-Deficit Disorder), 11th International Conference on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Washington, DC.
- Griffith, J. J., Oates, J. & Cavanaugh, J. (1968). Paranoid episodes induced by drugs. *Journal of American Medical Association*, 205, 39.
- Heishman, S. J. & Henningfield, J. E. (1991). Discriminative stimulus effect of d-amphetamine, methylphenidate, and diazepam in humans. *Psychopharmacology*, 103, 436–442.
- Hermle, L. (2009). Amphetamine. In R. Thomasius, M. Schulte-Markwort, U. J. Küstner & P. Riedesser (Hrsg.), *Suchtstörungen im Kindes- und Jugendalter* (S. 490–498). Stuttgart: Schattauer.
- Heron, C., Costentin, J. & Bonnet, J. J. (1994). Evidence that pure uptake inhibitors including cocaine interact slowly with the dopamine neuronal carrier. *European Journal of Pharmacology*, 264, 391–398.
- Hess, E. J., Collins, K. A. & Wilson, M. C. (1996). Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25, in behavioural regulation. *Journal of Neuroscience*, 16, 3104–3111.
- Hill, K. P. & Sofuoglu, M. (2007). Biological treatments for amphetamine dependence: Recent progress. *CNS Drugs*, 21, 851–869.
- James, R. S., Sharp, W. S., Bastain, T. M., Lee, P. P., Walter, J. M., Carnolewski, M. & Castellanos, F. X. (2001). Double-blind, placebo-controlled study of single-dose amphetamine formulations in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 1268–1276.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G. & Schulenburg, J. E. (2007). *Monitoring the future national survey results on drug use. 1975–2006. Vol. I: Secondary school students*. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Kalant, O. J. (1966). *The amphetamines: Toxicity and addiction*. Springfield, IL: Thomas.
- Kraus, J., Augustin, R. & Orth, B. (2005). Illegale Drogen, Einstiegsalter und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2003. *Sucht*, 51(Sonderheft 1), 19–28.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F. & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285, 107–110.
- Krishnan, S. & Moncrief, S. (2007a). An evaluation of the cytochrome P450 inhibition potential of lisdexamfetamine in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 35, 180–184.
- Krishnan, S. & Moncrief, S. (2007b). Toxicity profile of lisdexamfetamine dimesylate in three independent rat toxicology studies. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 101, 231–240.
- Krishnan, S. & Zhang, Y. (2008). Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70-mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: A single-dose crossover pharmacokinetic study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 48, 293–302.
- Little, K. Y. (1993). D-amphetamine versus methylphenidate effects in depressed inpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 349–355.
- Lopez, F. A., Boellner, S. W., Childress, A. et al. (2006, October). *ADHD symptom improvement in children treatment with lisdexamfetamine dimesylate* [Abstract]. Poster präsentiert auf dem Annual Meeting American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, San Diego, CA.
- Madras, B. K., Miller, G. M. & Fishman, A. J. (2005). The dopamine transporter and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1397–1409.
- Manos, M. J., Short, E. J. & Findling, R. L. (1999). Differential effectiveness of methylphenidate and Adderall in school-age youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 813–819.
- McCracken, J. T., Biederman, J., Greenhill, L. L., Swanson, J. M., McGough, J. J., Spencer, T. J., ... Tulloch, S. (2003). Analog classroom assessment of a once-daily mixed amphetamine formulation, SL1381 (Adderall XR), in children with ADHD.

- Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 673–683.
- McGough, J. J., Biederman, J., Wigal, S. B., Lopez, F. A., McCracken, J. T., Spencer, T., ... Tulloch, S. J. (2005). Long-term tolerability and effectiveness of once-daily mixed amphetamine salts (Adderall XR) in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 530–538.
- National Drug Intelligence Center. (2009). Legitimate distribution of CPDs. *National Prescription Drug Threat Assessment*, 1–4. Retrieved from <http://www.justice.gov/ndic/pubs33/33775/distribution.htm>
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. (2009). *Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents (review from 2006)*. London: Author.
- National Toxicology Program. (2005). *NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of amphetamines. Report no. 16*. Retrieved from <http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/stimulants/amphetamines/AmphetamineMonograph.pdf>
- NIDA – National Institute on Drug Abuse. (2009). Stimulant ADHD medications: Methylphenidate and amphetamines. *Infofacts*, 1–4.
- Pelham, W. E., Aronoff, H. R., Midlam, J. K., Shapiro, C. J., Gnagy, E. M., Chronis, A. M., ... Waxmonsky, J. (1999). A comparison of Ritalin and Adderall: Efficacy and time-course in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 103, E 43.
- Pelham, W. E., Gnagy, E. M., Chronis, A. M., Burrows-MacLean, L., Fabiano, G. A. et al. (1999). A comparison of morning-only and morning/late afternoon Adderall to morning-only, twice-daily, and three times-daily methylphenidate in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 104, 1300–1301.
- Pliszka, S. R., Browne, R. G., Olvera, R. L. & Wynne, S. K. (2000). A double-blind, placebo-controlled study of Adderall and methylphenidate in the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 619–626.
- Pliszka, S. R., Browne, R. G., Wynne, S. K. & Olvera, R. L. (1999, November). *Comparing Adderall and methylphenidate in ADHD*. Poster at U.S. Psychiatric and Mental Health Congress, Atlanta, GA. (Also presented at Annual Meeting of American Psychiatric Association, May 1999).
- Pliszka, S. R., Matthews, T. L., Braslow, K. J. & Watson, M. A. (2006). Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 520–526.
- Poulin, C. (2001). Medical and nonmedical stimulant use among adolescents: From sanctioned to unsanctioned use. *Canadian Medical Association Journal*, 165, 1039–1044.
- Rothman, R. B. & Baumann, M. H. (2002). Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates. *Pharmacology and Therapeutics*, 95, 73–88.
- Sato, M. A. (1992). Lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Annual N Y Academic Science*, 654, 160–170.
- Segal, D. S. & Kuczenski, R. (1999). Escalating dose-binge treatment with methylphenidate: Role of serotonin in the emergent behavioral profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291, 19–30.
- Seiden, L. S. & Sabol, K. E. (1995). Neurotoxicity of methamphetamine-related drugs and cocaine. In L. W. Chang & R. S. Dyer (Eds.), *Handbook of neurotoxicology* (pp. 825–843). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Shaw, P., Sharp, W. S., Morrison, M., Eckstrand, K., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., ... Rapoport, J. L. (2009). Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166, 58–63.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Faraone, S., Prince, J., Gerard, K. et al. (2001). Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 775–782.
- Spencer, T. J., Wilens, T. E., Biederman, J., Weisler, R. H., Read, S. C. & Pratt, R. (2006). Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adolescent patients: A 4-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapy*, 28, 266–279.
- Stein, M. A., Waldman, I. D., Charney, E., Aryal, S., Sable, C., Gruber, R. & Newcorn, J. H. (2011). Dose effects and comparative effectiveness of extended release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21, 581–588.
- Swanson, J. M., Wigal, S., Greenhill, L., Browne, R., Waslik, B., Lerner, M., ... Cantwell, D. P. (1998). Analog classroom assessment of Adderall in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37, 519–526.
- Tata, D. A. & Yamamoto, B. K. (2007). Interactions between methamphetamine and environmental stress: Role of oxidative stress, glutamate and mitochondrial dysfunction. *Addiction*, 102(Suppl. 1), 49–60.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J. et al. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13(Suppl. 1), 17–30.
- Thorpy, M. (2007). Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep Medical*, 8, 427–440.
- U. S. Drug Enforcement Administration (DEA Congressional Testimony), & Woodworth, T. (2000). *Statement before the Committee on Education and the Workforce: Subcommittee on Early Childhood, Youth and Families. May 16*. Retrieved from <http://www.justice.gov/dea/pubs/cngrtest/ct051600.htm>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Schlyer, D., Hitzemann, R., ... MacGregor, R. (1994). Imaging endogenous dopamine competition with [¹¹C]raclopride in the human brain. *Synapse*, 16, 255–262.
- Vyvanse Prescription Information. (2012). Retrieved from http://www.vyvanse.com/pdf/prescribing_information.pdf
- Walitza, S., Romanos, M., Seifert, J., Warnke, A. & Gerlach, M. (2009). Psychostimulanzien. In M. Gerlach, C. Mehler-Wex, S. Walitza, A. Warnke & C. Wewetzer (Hrsg.), *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter* (2. Aufl., S. 289–318). Wien: Springer.
- Westover, A. N., McBride, S. & Haley, R. W. (2007). Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: A popula-

- tion-based study of hospitalized patient. *Archives of General Psychiatry*, 64, 495–502.
- Westover, A. N. & Nakonezny, P. A. (2010). Aortic dissection in young adults who abuse amphetamines. *American Heart Journal*, 160, 315–321.
- Westover, A. N., Nakonezny, P. A. & Haley, R. W. (2008). Acute myocardial infarction in young adults who abuse amphetamines. *Drug and Alcohol Dependence*, 96, 49–56.
- Wigal, S. B., Jun, A., Wong, A. A., Stehli, A., Steinberg-Epstein, R. & Lerner, M. A. (2010). Does prior exposure to stimulants in children with ADHD impact cardiovascular parameters from lisdexamfetamine dimesylate? *Postgraduate Medicine*, 122, 27–34.
- Wigal, S. B., McGough, J. J. & McCracken, J. T. (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 Disorder*, 9, 275–289.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R. et al. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature [Review]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 21–31.
- Winterstein, A. G., Gerhard, T., Shuster, J. & Saidi, A. (2009). Cardiac safety of methylphenidate versus amphetamine salts in the treatment of ADHD. *Pediatrics*, 124, e75–80.
- Yuan, J., McCann, U. & Ricaurte, G. (1997). Methylphenidate and brain dopamine neurotoxicity. *Brain Research*, 767, 172–175.
- Yui, K., Goto, K., Ikemoto, S. & Ishiguro, T. (2000). Stress induced spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis: The relation between stressful experiences and sensitivity to stress. *Drug and Alcohol Dependence*, 58(1), 67–75.
- Zuddas, A. (2010). Pharmacological treatments. In T. Banaschewski, D. Coghill, M. Danckaerts, M. Döpfner, L. Rohde, J. A. Sergeant, . . . A. Zuddas (Hrsg.), *ADHD and hyperkinetic disorder* (S. 53–76). Oxford: Oxford University Press.

| | |
|--------------------------|------------------|
| Manuskripteingang | 21. Oktober 2011 |
| Nach Revision angenommen | 11. April 2012 |
| Interessenkonflikte | Nein |

Priv. Doz. Dr. Dr. med. Jan Frölich

Büchsenstraße 15
DE - 70173 Stuttgart
praxis-dr-froelich@t-online.de

CME-Fragen



- Welche Aussage zu Dextroamphetamin (Attentin) trifft zu:
 - Der Wirkstoff ist seit 2005 verfügbar.
 - Er ist Mittel der ersten Wahl zur Behandlung vom ADHS.
 - Er ist ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der ADHS zugelassen.
 - Er ist als Mittel der dritten Wahl zur Behandlung des ADHS zugelassen.
 - Er fällt nicht unter das Betäubungsmittelgesetz.
- Welche Aussage trifft nicht zu:
 - Amphetamin und Methylamphetamin haben den primären Wirkort in den dopaminergen Mittelhirnstrukturen.
 - Ihre neurochemische Wirkung unterscheidet sich an der dopaminergen Synapse.
 - Methylphenidat ist primär ein Dopaminwiederaufnahmehemmer.
 - Amphetamin hat eine sehr ausgeprägte präsynaptische Aktivität.
 - Amphetamin existiert in zwei Stereoisomeren, die sich in ihren Effekten nicht voneinander unterscheiden.
- Zu den typischen Nebenwirkungen von Methylphenidat zählt nicht:
 - Schlafstörungen.
 - Hyperaktivität.
 - Gewichtszunahme.
 - Stimmungslabilität.
 - Zittern sowie Bewegungsstereotypen.
- Welche Aussage zu Lisdexamphetamin (LDX) als neue Stimulanzienoption ist nicht zutreffend:
 - Es wird ausschließlich als Kurzzeitstimulanz eingesetzt.
 - LDX ist eine sogenannte Pro Drug, bei der D-Amphetamin an die Aminosäure L-Lysin gebunden ist.
 - LDX ist zunächst inaktiv und wird durch enzymatische Abspaltung in den Erythrozyten aktiviert.
 - Pharmakokinetische Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen sind vergleichbar.
 - Der therapeutische Effekt setzt ca. 2 Stunden nach der Einnahme ein.
- Welche Aussage zu Methylphenidat und Amphetamin trifft nicht zu:
 - Methylphenidat wird komplett hepatisch verstoffwechselt und renal ausgeschieden.
 - Amphetamin wird zu 80 % renal ausgeschieden und zu 20 % hepatisch metabolisiert.

- c) Die Wirksamkeit von kurzwirksamem Methylphenidat beginnt nach zwei Stunden.
 d) Amphetamin erleichtert die Rückaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt.
 e) Die Wirkdauer von kurzwirksamem Methylphenidat beträgt ca. 3 bis 4 Stunden.
 f) Amphetamin wirkt sowohl auf das dopaminerge, serotonerge als auch noradrenerge System.

Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (mind. 3 richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen **mit einem frankierten Rückumschlag** bis zum 1.11.2012 an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten können nicht mehr berücksichtigt werden.

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
 2 Fortbildungspunkte an.

Stempel

Zeitschrift für
 Kinder- und Jugend-
 psychiatrie und
 Psychotherapie
 5/2012

HUBER



Datum

Unterschrift

«Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter mit Amphetaminpräparaten»

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"/> |
| f. | | | | | <input type="checkbox"/> |

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

Name

Berufsbezeichnung, Titel