

## ADHS

# Wandel in der medikamentösen Therapie

KIRSTEN STOLLHOFF

Reichen psychoedukative Maßnahmen nicht aus, sollten Kinder mit ADHS medikamentös behandelt werden. Zwei Retardpräparate in der Stimulanzientherapie, die seit kurzem auf dem deutschen Markt erhältlich sind, sowie das seit diesem Jahr verfügbare Atomoxetin vereinfachen die Therapie der Patienten.

(z. B. Equasym<sup>®</sup>, Medikinet<sup>®</sup>) und Amphetaminsulfat zugelassen. Als retardiertes Präparat stand das über die Schweiz erhältliche Ritalin<sup>®</sup> SR zur Verfügung oder „Eigenfabrikationen“ von Apothekern, die IM-MPH in eine Fettmatrix packten und damit den Wirkungseintritt verzögerten. Unbefriedigend bei diesen Retardpräparaten war der verspätete Wirkungseintritt, der häufig eine Kombination mit IM-MPH erforderte, und die wenig vorhersehbare Wirkdauer.

Seit 2003 ist in Deutschland das retardierte Methylphenidatpräparat (R-MPH) Concerta<sup>®</sup> verfügbar, seit Ende Dezember 2004 das R-MPH Medikinet<sup>®</sup> retard und der selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer Strattera<sup>®</sup>, dessen Wirksubstanz das nicht BTM-rezeptpflichtige Atomoxetin ist. Damit ist erstmals eine individuellere medikamentöse Einstellung möglich, was sich positiv auf die Qualität der Therapie auswirken wird. Die Dosierungen der unterschiedlichen Wirkstoffe sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



Foto: Janssen-Cilag

**Kinder mit ADHS können sich kaum in eine Gruppe integrieren.**

Die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) orientiert sich an den evidenzbasierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte sowie der Kinder- und Jugendpsychiater [1, 2]. Sie beinhaltet eine multimodale Therapie, zu der eine umfassende Aufklärung und Beratung der Betroffenen und möglichst auch der Erzieher gehören sowie psychoedukati-

ve Maßnahmen, z. B. in Form eines verhaltenstherapeutisch orientierten Elterntrainings. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, sollte eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Wichtig ist darüber hinaus auch die gesonderte Behandlung der Komorbiditäten.

Bis vor wenigen Jahren waren in Deutschland nur die kurz wirksamen Methylphenidat (IM-MPH)-Präparate

Tabelle 1

### Dosierungen von Wirkstoffen bei ADHS-Patienten

Wirkstoff	Tagesdosis
Methylphenidat	10–60 mg
D-L-Amphetaminsulfat	10–40 mg
Pemolin	20–60 mg
Atomoxetin	1,2 mg/kg

### MTA-Studie

Das eingangs erwähnte therapeutische Konzept hat sich in der 1999 veröffentlichten MTA-Studie bewährt [3]. In der Studie wurden über einen Zeitraum von

14 Monaten 579 Kinder mit ADHS prospektiv in vier Therapiegruppen untersucht: Die erste Gruppe erhielt neben einer ausführlichen Beratung eine individuell titrierte medikamentöse Therapie mit IM-MPH. Die zweite Gruppe wurde mit einer sehr aufwendigen Verhaltenstherapie in Form von zunächst wöchentlichen Elterninstruktionen, Sommercamps für die Kinder und Lehrertrainings mit einem Kostenaufwand von 8.000 US-\$/Kind behandelt. Bei der dritten Gruppe wurden die Maßnahmen aus den Gruppen eins und zwei kombiniert. Die vierte Gruppe erhielt lediglich hausärztliche Versorgung, die z. T. auch Medikamente einschloss; die Kinder wurden aber nicht regelmäßig kontrolliert.

Das Ergebnis war überraschend: Die Gruppe mit rein medikamentöser Therapie (Gruppe eins) schnitt genauso gut ab wie die Gruppe, die kombiniert behandelt worden war (Gruppe drei). Die Gruppe, die ausschließlich verhaltenstherapeutisch betreut worden war (Gruppe zwei), zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse als die Gruppe eins und drei. Am unteren Ende der Erfolgsleiter befand sich die vierte Gruppe mit der rein hausärztlichen Versorgung. Eine Analyse der Untergruppen zeigte eine leichte Überlegenheit der kombinierten gegenüber der ausschließlich medikamentösen Therapie, wenn bestimmte Komorbiditäten, z. B. Angststörungen und/oder aggressives Verhalten vorlagen.

Inzwischen liegen die Ergebnisse der 24-Monate-Auswertung vor. Auch hier zeigt sich, dass eine medikamentöse Therapie mit ausführlicher Beratung der Verhaltenstherapie überlegen ist. Jedoch hat die Wirksamkeit nachgelassen, was möglicherweise mit der Beendigung der engmaschigen ärztlichen Betreuung nach 12 Monaten in Zusammenhang steht.

### Wirkungsweise der Stimulanzien

Methylphenidat (MPH) hat mit den Neurotransmittern Dopamin und Noradrenalin die Struktur Phenylethylamin gemein. Vor allem tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass MPH in das Dopaminsystem eingreift, indem es die präsynaptische Wiederaufnahme des Transmitters durch eine Blockade der Dopamintransporter verhindert und zusätzlich Dopamin aus reserpinsensitiven

### Nebenwirkungen von Methylphenidat [18]

Tabelle 2

	MPH	Plazebo
Appetitmangel	56%	15%
Einschlafstörungen	70%	40%
Tics (nur vorübergehend)	18%	18%
<b>Zu Beginn der Therapie treten auf:</b>		
Weinerlichkeit	59%	49%
Kopfschmerzen	26%	11%
gastrointestinale Störungen	39%	18%
Schwindel	10%	4%
Reizbarkeit	65%	72%
Euphorie	34%	41%
Nägelkaugen, Ängstlichkeit, Alpträume, zu ruhig:	in beiden Gruppen identisch	

Granula freisetzt. Erst in sehr hohen Dosen (> 80 mg) führt es zu einer Entleerung der präsynaptischen Speicher – ein Effekt, den es in Überdosierung mit dem Kokain gemein hat und der möglicherweise zur Suchtsymptomatik führen kann [10]. MPH wirkt außerdem als indirekter Noradrenalin-Agonist.

Mit Hilfe bildgebender funktioneller Untersuchungsmethoden (SPECT, PET) wurde die Wirkung des MPH auch beim Menschen untersucht: Bei Patienten mit einer ADHS nimmt die erhöhte Dopamintransporterdichte unter MPH-Gabe im Striatum ab [7]. Ebenso normalisiert sich die Hypoaktivität des Frontallappens und des Striatums. Bei Patienten ohne ADHS hingegen konnte ebenfalls eine Abnahme der Dopamintransporterdichte beobachtet werden, es kam jedoch zu einer Hyperaktivität im Bereich des Frontallappens und interessanterweise zu einer Hypoaktivität des Striatums [8]. Bei Kindern mit ADHS verbessert MPH die intrakortikale Inhibition, ohne die intrakortikale Faszilitation zu beeinflussen. Bei Erwachsenen ohne ADHS verstärkt es hingegen die intrakortikale Faszilitation, nicht aber die intrakortikale Inhibition [9].

MPH wird fast vollständig im Magen und Dünndarm resorbiert und passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 2 Stunden. MPH wird teilweise in der Leber metabolisiert und dann mit dem Urin ausgeschieden. Die Konzentration im Gehirn ist um das 8fache höher als im Serum, sodass sich eine Serumbestimmung erübrigt. Die Nahrungsaufnahme hat keinen wesentli-

chen Einfluss auf die Resorption der IM-MPH; lediglich bei sehr fetter Nahrung findet eine Verzögerung statt. Praxisrelevante Interaktionen mit anderen Medikamenten bestehen nur für andere Sympathomimetika, Trizyklika, MAO-Hemmer und Hypnotika, deren Wirkung verstärkt werden kann. Die Absorption der Antikonvulsiva Phenobarbital, Phenytoin und Ethosuccimid kann durch MPH vermindert werden [10].

### Klinische Wirkung von MPH

Bei 80–90% der ADHS-Patienten führt eine Stimulanzientherapie zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Die Stimulanzien verlängern die Aufmerksamkeitsspanne, verbessern die Impulskontrolle, mindern die motorische Unruhe und bessern die auditive Wahrnehmung. Über den Sympathikus kommt es zu einer Tonuserhöhung der Sphinkteren – möglicherweise der Grund, warum einige der Kinder nach Beginn der Therapie nicht mehr einnässen. Außerdem führt MPH zu einer peripheren Vasoconstriktion, die manchmal für blasse Haut und kalte Hände verantwortlich ist. Eine Erhöhung der Herzfrequenz und ein Blutdruckanstieg werden nur sehr selten beobachtet.

Als häufigste Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind Appetitmangel und Einschlafstörungen zu nennen, wobei meistens schon vorher bestehende Schwierigkeiten verstärkt werden. Übergewichtige Patienten klagen in aller Regel nicht über Appetitlosigkeit. Vereinzelt wird – vor allem zu Beginn der Therapie und dosis-

abhängig – eine klinisch irrelevante Erhöhung der Herzfrequenz beobachtet, die aber bei Persistieren kardiologisch abgeklärt werden sollte.

**Keine Abhängigkeit belegt**

Häufig gefürchtete Nebenwirkungen, die jedoch durch keine Studie belegt werden konnten, sind physische und psychische Abhängigkeit, Wachstumsstörung und organische Schädigungen, wie z. B. Morbus Parkinson. In einer Metaanalyse untersuchte Wilens [11] im Rahmen von sechs Studien insgesamt 674 medikamentös behandelte Kinder über mehr als 4 Jahre. Dabei fand er erfreulicherweise eine deutliche Reduktion des Risikos für Alkohol- und Drogenmissbrauch. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Barkley et al. [12].

Vor allem in den ersten beiden Behandlungsjahren mit IM-MPH wurde eine leichte Verzögerung des Längen-

wachstums beobachtet, die aber nicht zu einer signifikanten Minderung der Körpergröße im Erwachsenenalter führte [13]. Die Autoren interpretieren dieses Phänomen hypothetisch mit dem möglichen Vorliegen einer ADHS-bedingten konstitutionellen Wachstumsverzögerung. Klinisch gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass sich infolge einer MPH-Medikation ein Morbus Parkinson entwickelt. Die MPH-Substanzen werden seit über 60 Jahren klinisch eingesetzt; ein entsprechender Langzeitschaden wäre also inzwischen bekannt. Auch neuropathologisch sind die Hypothesen des Göttinger Neurobiologen Huether wenig nachvollziehbar und äußerst spekulativ, wenn man bedenkt, dass seine Aussagen aus Versuchen mit zehn Ratten resultieren, von denen fünf zur Kontrollgruppe gehörten [14].

**Kontraindikationen zur Stimulanzientherapie**

Bei bestimmten Störungen sollten Stimulanzien nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden (Tabelle 3). Keine Kontraindikation stellen dagegen Tics, Epilepsien oder mentale Behinderung dar (Tabelle 4).

Reagiert ein Kind paradox auf Stimulanzien, ist ebenfalls auf eine weitere Therapie zu verzichten. Problematisch gestaltet sich eine Stimulanzientherapie, wenn Drogenmissbrauch in der Familie bekannt ist. Hier besteht die Gefahr, dass die Medikamente zweckentfremdet werden. In diesen Fällen ist eine Therapie nur unter besonderer Kontrolle möglich. Keine Kontraindikation hingegen stellen die Tic-Erkrankungen einschließlich des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms dar. Ebenso besteht bei gut eingestellten Epileptikern keine Gefahr von Anfällen durch eine Stimulanzientherapie [15].

**Retardierte Stimulanzienpräparate**

Die retardierten Präparate zur Behandlung der ADHS sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Zurzeit sind in Deutschland zwei retardierte MPH-Präparate erhältlich: Die Präparate Concerta® und Medikinet® retard.

Die Wirkung von Concerta® (18 mg, 36 mg, 54 mg, in der USA zugelassen auch 27 mg) beginnt nach 30 Minuten und endet nach 12 Stunden. 22% der Dosis werden innerhalb der ersten Stunde freigesetzt, der Rest wird – osmotisch kontrolliert – durch eine genau definierte Pore in der semipermeablen Membran aus der Kapselhülse geschleust (OROS-Prinzip). Die undurchlässige Membran der Kapsel wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine einmalige Gabe morgens ist ausreichend und erhöht damit die Zuverlässigkeit der Einnahme. Vor allem Schulkinder, die bis nachmittags Unterricht haben, profitieren von der Langzeitwirkung. Nachteil ist die wenig individuelle Dosierung. Außerdem ist eine Erhöhung der Dosis um ca. 30% bei Umstellung von einem IM-MPH-Präparat auf Concerta® erforderlich [Skrodzki, mündliche Mitteilung]. Nicht selten sind die Kinder vormittags unterdosiert bei guter Wirksamkeit am Nachmittag, daher hat sich die Kombination mit kurz wirksamen Formen bewährt.

Concerta® ist seit Ende 2002 in Deutschland zugelassen. Es liegen zahlreiche Studien vor, die die Wirksamkeit des Präparates gegenüber Placebo belegen [16]. Das Präparat ist am ehestens mit einer 3-maligen Einnahme von I-MPH zu vergleichen, sowohl hinsichtlich der Wirkung als auch der Nebenwirkung. Von Eltern und selbst betroffenen Kindern wird als positiv das fehlende Rebound-Phänomen und das ausgegli-

Tabelle 3

**Kontraindikation für eine Stimulanzientherapie**

- kardiovaskuläre Erkrankungen mit Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- arterielle Hypertonie
- Drogenmissbrauch (nur unter Kontrolle)
- (schizophrene) Psychosen

Tabelle 4

**Keine Kontraindikation für eine Stimulanzientherapie**

- Ticserkrankung (z. B. Tourette-Syndrom)
- Epilepsie
- mentale Behinderung

Tabelle 5

**Retardierte Medikamente zur ADHS-Behandlung**

Präparat	Wirkdauer	Nahrungsaufnahme	Nebenwirkungen	Besonderheiten
Concerta®	8–12 Std.	kein Einfluss	Appetitmangel, Einschlafstörungen, Tic	Kapseln relativ groß, hohe Dosis
Medikinet® retard	6–8 Std.	nicht nüchtern	Appetitmangel, Einschlafstörungen, Tic	Kapsel ist bissfest
Ritalin® LA	6–8 Std.	kein Einfluss	Appetitmangel, Einschlafstörungen, Tic	Kapsel kann geöffnet werden
Ritalin® SR	4–6 Std.	?	Appetitmangel, Einschlafstörungen, Tic	verzögerter Wirkeintritt
Strattera®	24 Std.	kein Einfluss	Appetitmangel, Erektionstörungen	antidepressiv

chenere Verhalten berichtet. Der Vergleich mit anderen retardiert wirkenden Stimulanzien ist schwierig, da in den Studien nicht vergleichbare Dosen verwendet wurden [17].

Seit Ende 2004 ist ein weiteres R-MPH zugelassen: Medikinet® retard (10 mg, 20 mg). In zwei Schüben in einem Abstand von 3–4 Stunden wird die Substanz freigesetzt. Die Hälfte der Dosis ist von einer magensaftresistenten Substanz überzogen und wird erst im Dünndarm resorbiert. Die Wirkung tritt innerhalb der ersten Stunde ein und lässt nach 6–8 Stunden nach. Auch dieses Präparat zeigte sich in Studien gegenüber Plazebo überlegen und entspricht der 2-maligen Einnahme von IM-MPH [18]. Um die retardierte Wirkung zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass die Kinder die morgendliche Einnahme mit einer Mahlzeit kombinieren.

### Neu zugelassen: Atomoxetin

In den USA seit dem Jahr 2002 zugelassen und seit diesem Jahr auch in Deutschland erhältlich ist Atomoxetin (Strattera®). Im Gegensatz zu den Stimulanzien wirkt die Substanz überwiegend über eine Blockade des Noradrenalintransporters und führt zu einer präsynaptischen Erhöhung des Noradrenalins. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass es ebenfalls den Frontallappen aktiviert, aber nicht die Stammganglien [19]. Im Vergleich zu Plazebo zeigte Atomoxetin eine bessere Wirkung auf die Kernsymptomatik der ADHS [20]. Atomoxetin wird gewichtsabhängig dosiert. Die beste Wirkung auf die Kernsymptomatik konnte mit einer Dosis von 1,2 mg/kg erzielt werden.

Das Nebenwirkungsspektrum umfasst neben Appetitmangel unspezifische gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit, die jedoch alle vorübergehend sind. Die Nebenwirkungsrate konnte durch Teilen der Dosis auf eine Morgen- und eine Abenddosis reduziert werden. Bei männlichen Erwachsenen wurden Miktions- und Potenzstörungen beobachtet. Bei insgesamt 2 Millionen behandelten Kindern wurden bei zwei Patienten zum Teil drastische Erhöhungen der Transaminasen und des Bilirubins beobachtet, die sich nach Absetzen der Substanz wieder normalisierten.

In einer Vergleichsstudie mit Stimulanzien zeigten sich letztere hinsichtlich der Wirkung auf die Kernsymptomatik überlegen [17]. Hier ist aber zu bedenken, dass die Zeitdauer der Studie zu kurz war. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass der Wirkungseintritt von Atomoxetin im Gegensatz zu den Stimulanzien nicht sofort nach Erreichen der Wirkdosis eintritt, die volle Wirkstärke wird nach 4–6 Wochen erreicht. Wie auch bei MPH wird bei Atomoxetin ein unerwarteter Therapieeffekt auf eine Enuresis nocturna beobachtet. Vorteil des selektiven Noradrenalin-Reuptake-Hemmers ist, dass er nicht dem BTM-Gesetz unterliegt und über ein 24-Stunden-Wirkungsspektrum verfügt. Der Nachteil ist die noch fehlende klinische Langzeiterfahrung.

### Fazit

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Stimulanzien die Medikamente der Wahl für die medikamentöse Behandlung der ADHS. Sie sind indiziert, wenn die ADHS Störungswert erreicht und psychoedukative Maßnahmen nicht ausreichen. Sie stellen jedoch keinen Ersatz für eine angemessene Erziehung dar!

Die jetzt neu verfügbaren Retardpräparate vereinfachen die Einnahme. Die häufig erforderliche zweite Vormittags-einnahme kann damit vermieden werden. Dies erspart den Kindern und Jugendlichen mit ADHS, sich vor ihren Klassenkameraden zu outen bzw. die Hilfe der Lehrer in Anspruch zu nehmen. Reboundphänomene werden vermieden. Das Nebenwirkungsspektrum ist identisch mit dem der IM-MPH. Appetitminderung und Einschlafstörungen können aber durch die längere Wirkungs-dauer verstärkt auftreten. Möglicherweise geht die Einstellung auf R-MPH aber auf Kosten einer Feineinstellung, die den individuellen Bedürfnissen entsprechend variieren kann und mit IM-MPH leichter möglich ist. Eine Kombination mit IM-MPH kann zu einer besseren Wirkungs-Nebenwirkungsrelation führen.

Mit der Substanz Atomoxetin steht eine Alternative zu den Stimulanzien zur Verfügung, die das Einsetzen von Medikamenten der zweiten Wahl (Pemolin, trizyklische Antidepressiva) vielleicht überflüssig machen wird.

### Literatur

1. Leitlinien der AG ADHS der Kinder- und Jugendärzte. [www.ag-adhs.de](http://www.ag-adhs.de)
2. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2000
3. The MTA-cooperative group. Multimodal treatment study of children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 1073–86
4. Bradley C. The behavior of children receiving Benzedrine. Am J Psychiatry 1939; 94: 577–85
5. Spencer T et al. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 409–32
6. Gilbert C et al. Long term stimulant treatment of children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 857–64
7. Krause KH et al. Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Neurosci Letter 2000; 285: 107–10
8. Vaidya CJ et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95: 14494–9
9. Moll GH et al. Methylphenidate and intracortical excitability: opposite effects in healthy subjects and attention-deficit hyperactivity disorder. Acta Psychiatr Scand 2003; 107: 69–72
10. Markowitz JS et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. Clin Pharmacokinet. 2001; 40: 753–72
11. Wilens TE et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. Pediatrics 2003; 111: 178–85
12. Barkley RA et al. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. Pediatrics 2003; 111: 97–109
13. Spencer T et al. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. Pediatrics 1998; 102: 501–6
14. Rothenberger A. <http://www.user.gwdg.de/~uky/>
15. Krause KH et al. Ist die Gabe von Methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und ADHD kontraindiziert oder nicht? Akt Neurol 2000; 27: 72–6
16. Sevecke K et al. Die Wirksamkeit von Stimulanzien-Retardpräparaten – eine Übersicht. Z Kinder- und Jugendpsychiatr. 2004; 32: 265–77
17. Steinhoff KW et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: medication treatment-dosing and duration of action. Am J Manag Care 2004; 10: S99–106
18. Barkley RA et al. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. Pediatrics 1990; 86: 184–92

**Dr. med. Kirsten Stollhoff**

Praxis für Neuropädiatrie  
Schomburgstr. 120  
22767 Hamburg