

FACHBEITRÄGE

Arzneimittel in der Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Dr. Ulrich Kohns

Eine Artikelserie soll über die medikamentöse Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit ADHS informieren. Begonnen wird mit der Übersicht über regelmäßig eingesetzte Arzneimittel in der Behandlung der ADHS. Themen wie „Wirkung und Nebenwirkung der Arzneimittel in der Therapie der ADHS“ und „Gründe der Behandlung mit Arzneimitteln in der Therapie der ADHS“ werden folgen.

Geschichte der Arzneimitteltherapie der ADHS

Bereits 1937 berichtete Charles Bradley, Kinderarzt und Neurologe in Philadelphia USA, über den Einsatz von Bazedrin bei Kindern. Das zentrale Stimulans wurde bei Kindern mit Schmerzen zur stimmungsaufhellenden Wirkung eingesetzt. Dabei fiel unter der Therapie in „spektakulärer Weise“ bei 50 % der hyperaktiven und verhaltensauffälligen Kinder eine gesteigerte Konzentrationsfähigkeit und verbesserte schulische Entwicklung auf. In der Folgezeit bestätigten weitere Studien bei hyperaktiven, impulsiven, aufmerksamkeitsgestörten und sozialverhaltensgestörten Kindern und Jugendlichen die Beobachtung. Ab 1943 wird über den erfolgreichen Einsatz von Amfetamin in Studien bei stark verhaltensauffälligen Kindern berichtet. Im Jahr 1944 wurde Methylphenidat (MPH) in den Laboratorien der Firma Ciba in Basel synthetisiert und war ab 1954 unter dem Handelsnamen Ritalin® in Deutschland als zentralanregendes Mittel zur Stimmungs- und Leistungsverbesserung rezeptfrei erhältlich. Außerdem wurde MPH als Appetitzügler freikäuflich eingesetzt. Eigenerfahrungen des Erfinders wurden zum Anlass für Studien. Sie zeigten, dass sich in der Behandlung mit MPH - wie bereits von Amfetamin bekannt - bei einem Teil hyperaktiver, verhaltensauffälliger Kinder die Hyperaktivität und Impulsivität wie die Aufmerksamkeit verbesserten. MPH erwies sich als effektiv und geeignet für die Therapie dieser Kinder. Jahrzehnte später wurden zunächst retardierte Arzneimittel mit MPH für die Behandlung der ADHS zugelassen. Sie verbesserten die therapeutische Möglichkeit einer Behandlung über den Tag, trugen

zur größeren Akzeptanz der Therapie bei und ermöglichten besser als zuvor die soziale Teilhabe der Kinder mit ADHS. Weitere Substanzen zur Behandlung der ADHS wurden entwickelt: Atomoxetin, verändertes Amfetamin, Guanfacin. Ihre Wirkmechanismen führen zu interindividuell unterschiedlichen Wirkungen. Dabei werden die Behandlungsergebnisse verbessert, kann MPH oft ersetzt werden und bringt ihre Kombination mit MPH weitere Vorteile für die Behandlungsergebnisse. Mit der Zulassung der Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS wurde schließlich eine bis dann bestehende therapeutische Lücke nach dem 18. Lebensjahr geschlossen.

Merke: Heute ist eine individualisierte, an den Erfordernissen und Bedürfnissen des Patienten orientierte, erfolgreiche Arzneimitteltherapie der ADHS möglich.

Arzneimittel in der Therapie der ADHS

ADHS beruht auf einer genetisch (mit)bedingten neuronalen Entwicklungsstörung. Funktionsstörungen der Botenstoffe im Kontaktpalt (Synapse) zwischen zwei Nervenzellen führen zur Beeinträchtigung der Informationsübertragung zwischen den Nervenzellen; die Funktion der betroffenen Hirnregionen ist gestört. Dabei spielt die Funktionsstörung des Dopamins neben anderen, funktional gestörten Botenstoffen die wichtigste Rolle und führt zur Symptomatik der ADHS mit Hyperaktivität, Impulsivität, Aufmerksamkeitsstörung, Problemen der Gefühls- und Motivationsregulation. Störungen der Kognition, der Leistungsentwicklung und des Sozialverhaltens ergeben sich daraus zusätzlich.

Methylphenidat, Amfetamine und Atomoxetin wirken durch Blockade eines zu schnellen Rücktransports von Dopamin aus dem Kontaktpalt zwischen zwei Nervenzellen und/oder setzen vermehrt Dopamin wie auch andere Botenstoffe frei. Die Funktionen dieser Hirnregionen verbessern sich oder werden normal.

Drei verschiedene Arzneimitteltypen zur Behandlung der ADHS werden unterschieden. Sie alle können „als mögliche Optionen zur Behandlung der ADHS in Betracht gezogen werden: Psychostimulanzien (kurz Stimu-

lanzien) und Nicht-Psychostimulanzien wie Atomoxetin und Guafacin“ (S3 Leitlinie ADHS).

Psychostimulanzien

Psychostimulanzien sind psychoaktive Substanzen unterschiedlicher chemischer Struktur mit anregender Wirkung auf den Organismus. Sie steigern kurzfristig Antrieb, Aufmerksamkeit und kognitive Leistungsfähigkeit. Auch Kaffee, Nikotin und Rauschmittel wie Kokain oder Ecstasy gehören zu den Psychostimulanzien. Bei der ADHS verbessern sie die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, wirken regulierend auf Hyperaktivität, Impulsivität, Emotions- und Motivationszustände.

Methylphenidat (MPH)

Methylphenidat ist eine dopaminerge Substanz, d. h. sie nimmt Einfluss auf die Funktion des Neurotransmitters Dopamin. MPH blockiert nachweislich den Dopamin-Transporter. So wird die zu rasche oder zu starke Rückführung des freigesetzten Dopamins aus dem Spalt zwischen zwei Nervenzellen verhindert. So kann mehr Dopamin im Zwischenneuropil zur Erregungsweiterleitung zur Verfügung stehen. Die vom Dopamin abhängigen Funktionen bestimmter Hirnregionen bei der ADHS werden verbessert oder normalisiert.

Folgende MPH-Präparate als Tablette oder Kapsel mit unterschiedlichem MPH-Gehalt und verschiedener Wirkstofffreisetzung, -aufnahme, -wirksamkeit und -dauer sind zur Behandlung der ADHS ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen (Stand Nov. 2019):

- **Nicht retardiertes, sofort freigesetztes MPH**
als Tabletten wie Medikinet®, Ritalin®, MPH-...® - alle nicht für Behandlung Erwachsener zugelassen - Wirkeintritt in der Regel innerhalb 30 Minuten, Wirkmaximum nach 2 Stunden, Wirkdauer individuell in der Regel nur 4 Stunden
- **Retardiertes, sofort und verzögert freigesetztes MPH**
als Kapseln mit unterschiedlichen Anteilen an sofort und verzögert freigesetztem MPH - dadurch bedingt unterschiedliche Wirkdauer, auch abhängig von individuellen Voraussetzungen des Patienten: - Medikinet® ret., Ritalin® LA - als Medikinet® adult, Ritalin adult® für Erwachsene zugelassen – Anteil sofort/verzögert freigesetzt 50 %/50 % - Wirkdauer ca. 6-8 Stunden
- Equasym® ret. - nicht für Erwachsene zugelassen - Anteil sofort/verzögert freigesetzt 30 %/70 % - Wirkdauer ca. 6-8 Stunden
- Concerta®, Methylphenidat ...® - auch für Erwachsene zugelassen - Anteil sofort/verzögert freigesetzt 22 %/78 % - Wirkdauer ca. 8-10 Stunden - Kinecteen® Retardtab-

lette - nicht für Erwachsene zugelassen - kontinuierliche Freisetzung - Wirkeintritt nach ca. 1-2 Stunden - Wirkdauer ca. 12 Stunden

Merke: *Die MPH-Präparate unterscheiden sich durch verschiedene Zubereitung als Tablette oder Kapsel, im MPH-Gehalt, in der MPH-Freisetzung und Wirkdauer. Aufnahme und Freisetzung im Magen-Darm-Trakt, Anflutung im Blut, Blutspiegel und Wirkdauer werden von individuellen Faktoren bestimmt und können interpersonell verschieden sein. Alle sind für die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren nicht zugelassen.*

Die Dosierung der MPH-Präparate beginnt mit einer empfohlenen Initialdosis von ca. 5 mg 1-2 x täglich. Abhängig von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann sie bis zur zufriedenstellenden Symptomveränderung und Ausbleiben unerwünschter Wirkungen wöchentlich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 60 mg. Individuelle Voraussetzungen und Anforderungen im Tagesverlauf machen in Einzelfällen eine höhere Dosierung notwendig. Dieser Gebrauch außerhalb der Zulassungsbestimmung erfordert dann eine umfängliche Aufklärung und Zustimmung des Patienten oder der Eltern.

Merke: *Die Behandlung der ADHS mit Methylphenidat hat weltweit durch mehrere hundertfache Placebo kontrollierte, randomisierte, doppelblind geführte Studien ihren unmittelbaren Nutzen in der Behandlung der ADHS bewiesen. Sie ist weltweit die am längsten, umfangreichsten und besten untersuchte Behandlung der ADHS und weltweit in Leitlinien zur Behandlung der ADHS eingeführter Standard einer medikamentösen Therapie. Sie ist in einer Vielzahl der Fälle mit ADHS unverzichtbarer Bestandteil im Rahmen eines multimodalen therapeutischen Behandlungsplans.*

Amfetamine

Dexamfetaminsulfat übertrifft bereits in niedriger Dosis erheblich die Wirkung von MPH. Weltweite Forschung belegt seit 1937 die Wirksamkeit bei ADHS. Amfetamine fanden daher weltweit Eingang in die Leitlinien zur ADHS und werden zunehmend in der Behandlung der ADHS eingesetzt. Der Mechanismus der Wirkung von Amfetamin bei ADHS ist nicht vollständig aufgeklärt; angenommen wird, dass sowohl die beschriebene Blockade der zu raschen Wiederaufnahme von Neurotransmittern wie Noradrenalin und Dopamin und eine vermehrte Freisetzung des Dopamins in den Nervenzwischenraum beeinflusst werden; beide Mechanismen erhöhen die Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt. Lisdexamfetamin ist eine Weiterentwicklung von Amfetamin mit anderer Aufnahme des Wirkstoffs aus dem Magen-Darm-

Möglichkeiten medikamentöser Therapie der ADHS

Psychostimulanzien (Methylphenidat, Amfetamine)

Methylphenidat – nicht retardiertes MPH

Medikinet® 5-10-20 mg, Ritalin® 10 mg, MPH-...® Tbl.

- keine Zulassung für Erwachsene – kontinuierlich freigesetzt –
Wirkbeginn nach 30 Minuten,

ca. 4 Stunden Wirkdauer

Methylphenidat – retardiertes MPH

Medikinet® ret. 5-10-20-30-40-50-60 mg Medikinet® adult
für Erwachsene

- Anteil sofort/verzögert freigesetzt: (50%/50%)

ca. 6–8 Std. Wirkdauer

Ritalin® LA 10-20-30-40 mg, Ritalin adult®
für Erwachsene

- Anteil sofort/verzögert freigesetzt: (50%/50%)

ca. 6–8 Std. Wirkdauer

Equasym® ret. 10-20-30 mg - keine Zulassung für Erwachsene

- Anteil sofort/verzögert freigesetzt: (30%/70%)

ca. 6–8 Std. Wirkdauer

Concerta®, Methylphenidat ...® 18, 27, 36, 54
für Kinder und Erwachsene

- Anteil sofort/verzögert freigesetzt: (22%/78%)

ca. 8–10 Std. Wirkdauer

Kinecteen® 18, 27, 36, 54 Tbl.

- keine Zulassung für Erwachsene

- kontinuierliche freigesetzt

ca. 12 Std. Wirkdauer

D-Amfetaminhemisulfat

Zubereitung als Saft/Tablette,

Attentin® 5-10-20 mg

- nicht für Erwachsene zugelassen -

Wirkbeginn individuell nach ca. 30 Minuten-

Wirkungsdauer individuell ca. 6–8 Stunden

Lisdexamfetamin

Elvanse® 20-30-40-50-60-70 mg,

Elvanse®-Adult

für Erwachsene

- maximaler Blutspiegel nach ca. 3,5 Stunden

Wirkdauer individuell ca. 10–12 Stunden

Trakt und anderer Freisetzung im Blut. Dabei wird der Wirkstoff kontinuierlich zum aktiven Dexamfetamin umgewandelt und löst seine Wirkung aus.

Merke: *Alle Amfetamine sind für die Behandlung der ADHS nur zugelassen, wenn im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie der ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird:*

- D-Amfetaminsulfat als Saft- oder Tabletten und Attentin®
- nicht für Erwachsene zugelassen - Wirkbeginn je nach Einnahmeform ca. nach 30 Minuten - maximale Blutspiegel ca. nach 1,5 Stunden - individuelle Wirkungsdauer von ca. 6-8 Stunden

- Lisdexamfetamin Elvanse® – als Elvanse®-Adult für Erwachsene zugelassen – in Kapselform – maximaler Blutspiegel ca. 3,5 Stunden – individuelle Wirkdauer ca. 10–12 Stunden – Initialdosis 30 mg einmal täglich morgens, Aufdosierung entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit – übliche Erhaltungsdosis etwa 1,2 mg/kg KG/Tag

Merke: *Aufnahme und Freisetzung von Stimulantien im Magen-Darm-Trakt, Anflutung im Blut, Blutspiegel und Wirkdauer werden von individuellen Faktoren bestimmt und können interpersonell verschieden sein.*

Nicht-Psychostimulanzien

Atomoxetin

Strattera®, Agakalin®, Atomoxetin ...®
 10-18-25-40-60-80-100 mg
 - für Kinder und Erwachsene zugelassen
 - Wirkbeginn nach ca. 1-2 Stunden
 - Wirkdauer individuell ca. 8 bis 21 Stunden

Guanfacin

Intuniv® 1-2-3-4 mg
 - rasche resorbiert
 - Spitzenkonzentration nach ca. 5 Stunden
 - Eliminationshalbwertszeit bei etwa 18 Stunden

Amfetamin, Lisdexamfetamin und Guanfacin dürfen erst eingesetzt werden, wenn „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie der ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren“ eine Behandlung mit Methylphenidat unverträglich ist, diese sich als unwirksam oder unzureichend wirksam erwiesen hat oder wie bei Guanfacin eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt.

Merke: *Der unterschiedliche Zulassungsstatus ist bei der Verordnung zu beachten.*

Nicht-Psychostimulantien

Atomoxetin

Atomoxetin wird seit 2005 zur Behandlung der ADHS eingesetzt. Im Gegensatz zu Methylphenidat ist es kein Stimulans. Stimulierende oder euphorisierende Wirkung treten nicht auf. Es wirkt nicht direkt auf den Dopamin-Transporter, sondern steigert die Noradrenalin-Konzentration in Nervenzellen und verbessert indirekt die Dopamin-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen vergleichbar wie bei Stimulanzien:

- Strattera®, Agakalin®, Atomoxetin...® – für Kinder und Erwachsene zugelassen – Kapsel mit Wirkbeginn nach 1-2 Stunden – Wirkdauer abhängig vom individuellen

Stoffwechsel ca. 8 bis 21 Stunden – Behandlung beginnt mit der Aufdosierungsdosis von etwa 0,5 mg/kg KG/Tag, diese Dosis für mindestens 7 Tage beibehalten werden – die Enddosis entsprechend guter klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit beträgt etwa 1,2 mg/kg KG/Tag

Guanfacin

Guanfacin ist seit September 2015 zur Behandlung der ADHS zugelassen. Es wirkt selektiv auf Alpha-2-Adrenozeptoren im zentralen Nervensystem und ist kein Stimulans. Der genaue Wirkmechanismus bei der Behandlung von ADHS ist nicht vollständig geklärt. Guanfacin kann neben Verbesserung der Impulskontrolle und Aufmerksamkeit die Leistung des Arbeitsgedächtnisses verbessern:

- Intuniv® – nicht für Erwachsene zugelassen Kapsel mit empfohlener Initialdosis von 1 mg Guanfacin einmal täglich – wöchentliche Aufdosierung in Schritten von 1 mg entsprechend der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis bei 0,05 – 0,12 mg/kg KG/Tag

Merke: *Guanfacin ist für die Behandlung der ADHS nur zugelassen, wenn im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie der ADHS bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat klinisch unzureichend ist oder angesehen wird.*

Die Vielfalt der Arzneimittel zur Behandlung der ADHS hat die Behandlungsmöglichkeit der ADHS verbessert. Sie trägt zu einer individualisierten, an den Erfordernissen und Bedürfnissen der zu behandelnden Kinder und Erwachsenen ausgerichteten Therapie bei. Dazu kann auch eine Kombination der beschriebenen Arzneimittel untereinander, orientiert an Rest- oder Begleitsymptomatik der ADHS, beitragen.

Die Erfahrung des verordnenden Arztes mit diesen Arzneimitteln, ein offener Informationsaustausch zwischen Arzt und Patient über die Möglichkeiten und Grenzen der Arzneimittel wie auch über die Bedürfnisse und Selbsterfahrungen des Patienten in der Behandlung sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung.

Merke: *Eine Behandlung ist so gut, wie der Behandler Kenntnis und Erfahrung hat und sie von einer offenen Kommunikation zwischen Patient und Arzt begleitet wird.*

AUTOR | Dr. Ulrich Kohns

Kinder- und Jugendarzt/Psychotherapeut