



**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer

**Neue Entwicklungen in der  
Pharmakotherapie des ADHS**

**Martina Pitzer**

- keine Honorare für Beratertätigkeiten, Vorträge oder Stellungnahmen von pharmazeutischen Unternehmen
- Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Mitglied der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



# Worum geht es?

- Überblick über das Störungsbild
- Stellenwert der Pharmakotherapie
- Medikamente zur Behandlung des ADHS



# 1. Überblick über das Störungsbild



# Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bzw. Hyperkinetische Störung (HKS) - Definition

- Kernsymptome
  - Aufmerksamkeitsstörung
  - motorische Unruhe
  - erhöhte Impulsivität
- früh auftretend
- situationsübergreifend



# Dauer und Ausprägung der Symptome nach ICD-10 und DSM-V:

⇒ Mindestens sechs Monate lang in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß

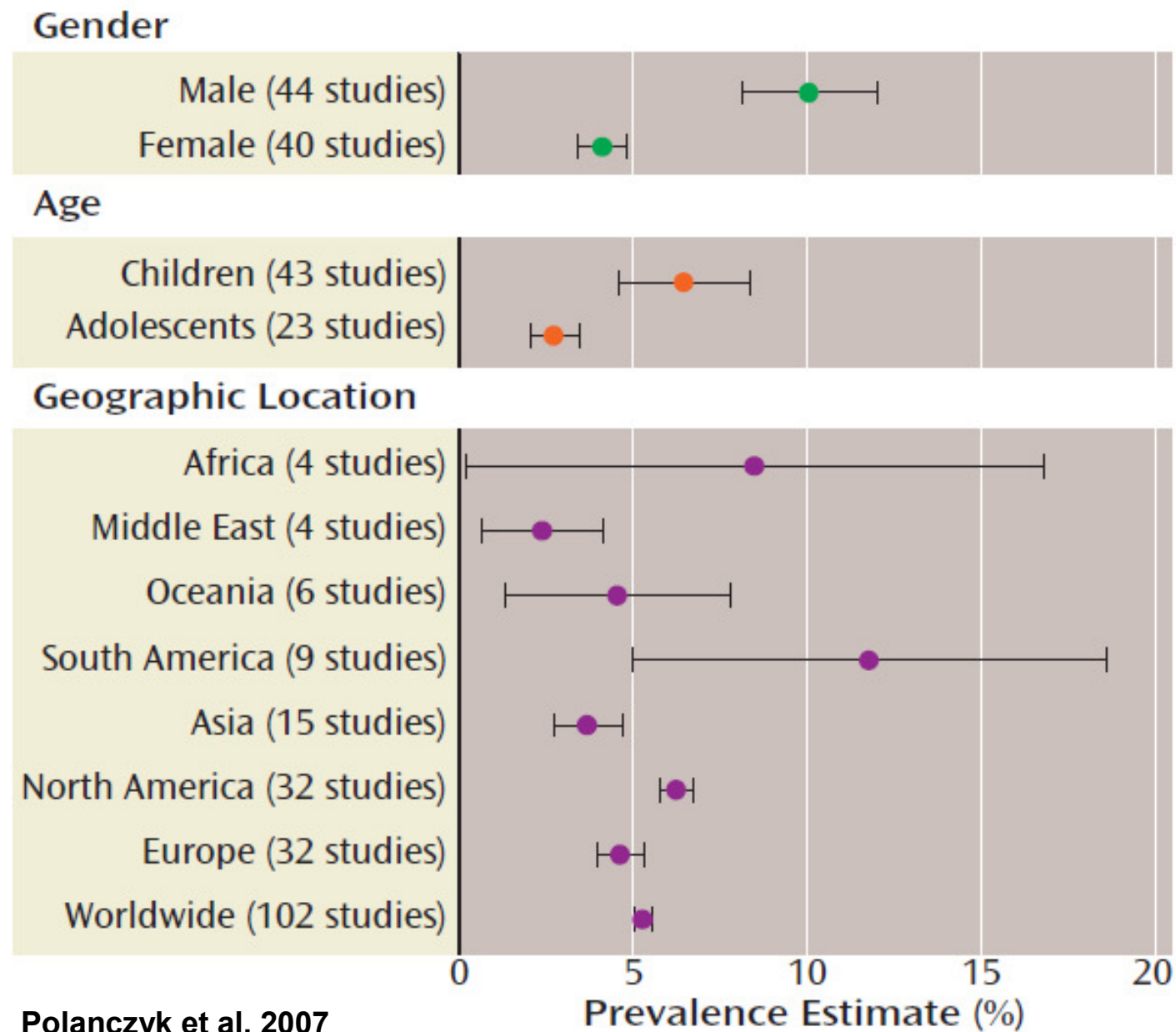


## Weitere diagnostische Kriterien nach ICD-10 und DSM-V:

- Beginn vor dem 7. Lebensjahr (DSM-V: vor dem Alter von 12 Jahren)
- situationsübergreifende Symptomatik
- deutliches Leiden (nur ICD-10) oder Funktionsbeeinträchtigung
- nicht besser durch andere psychische Krankheit erklärt



**FIGURE 2. ADHD/HD Pooled Prevalence According to Demographic Characteristics and Geographic Location**



Polanczyk et al. 2007



# Multifaktorielle Ätiologie

- Heritabilität rd. 60-75% / polygenetisch
- prä- / peri- / postnatale biologische Risiken  
(z.B. mütterliches Rauchen, LBW)
- Psychosoziale Risiken
- Gen x Umwelt Interaktionen



## 2. Stellenwert der Pharmakotherapie



**Die Pharmakotherapie eines ADHS im Kindes- und  
Jugendalter sollte stets Teil einer therapeutischen  
Gesamtstrategie sein**

**⇒ Multimodale Therapie**



# Multimodale Behandlung

- Psychoedukation
- Verhaltenstherapie z.B.
  - Elterntraining
  - Selbstmanagement
  - Selbstinstruktionstraining
- psychosoziale Maßnahmen z.B.
  - schulische Interventionen
  - Jugendhilfemaßnahmen
- Pharmakotherapie



# Multimodale Behandlung

## Umsetzung in den ärztlichen Alltag – Behandlungsindikation

⇒ Wer bedarf welcher Intervention(en)?  
- Entscheidungskriterien?

- individuelle Beurteilung
- abhängig von Art und Ausmaß der Symptomatik, Alter, Ressourcen
- wesentlich für die Indikationsstellung ist eine ausführliche Diagnostik



# Indikationen zur Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab Schulalter

- unzureichende Wirkung anderer Therapiestrategien
- deutliche Funktionsbeeinträchtigung
- deutlicher Leidensdruck/Patientenpräferenz **cave** cognitive enhancement



# Indikationen zur Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen ab Schulalter

- in der Regel Therapiebeginn mit nicht-pharmakologischen Interventionen
- bei ausgeprägter und stark beeinträchtigender Symptomatik ggf. auch primäre Pharmakotherapie



# Indikationen zur Pharmakotherapie bei Kindern im Vorschulalter?

- **Off-label**
- **nur in Ausnahmefällen**
- **Indikationsstellung durch Experten!**





# 3. Medikamente zur Behandlung des ADHS



# ADHS - Pharmakotherapie

In Deutschland zugelassene Wirkstoffe:

- Methylphenidat
- Dexamfetamin
- Lisdexamfetamin
- Atomoxetin
- Guanfacin



Stimulantien



# ADHS – Pharmakotherapie

## Wirkmechanismus häufig eingesetzter Medikamente

Methylphenidat:	Blockade der DA- und NA-Wiederaufnahme
Amphetamin:	Blockade der DA- und NA-Wiederaufnahme, DA- und NA-Ausschüttung
Atomoxetin:	Blockade der NA-Wiederaufnahme (im PFC auch Blockade der DA-Wiederaufnahme)
Guanfacin:	Agonist am $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptor

DA- Dopamin, NA – Noradrenalin, PFC – präfrontaler Cortex



# ADHS - medikamentöse Behandlung

## Wirksamkeit

⇒ Verbesserung der Zielsymptomatik

## Verträglichkeit

⇒ unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## Wirtschaftlichkeit

⇒ Kosten-Nutzen-Verhältnis

## Zulassungsstatus



# ADHS - medikamentöse Behandlung

## Wirksamkeit

**Stimulantien scheinen wirksamer zu sein als Atomoxetin oder Guanfacin**

**Keine Evidenz für unterschiedliche Wirkstärken von Atomoxetin und Guanfacin**

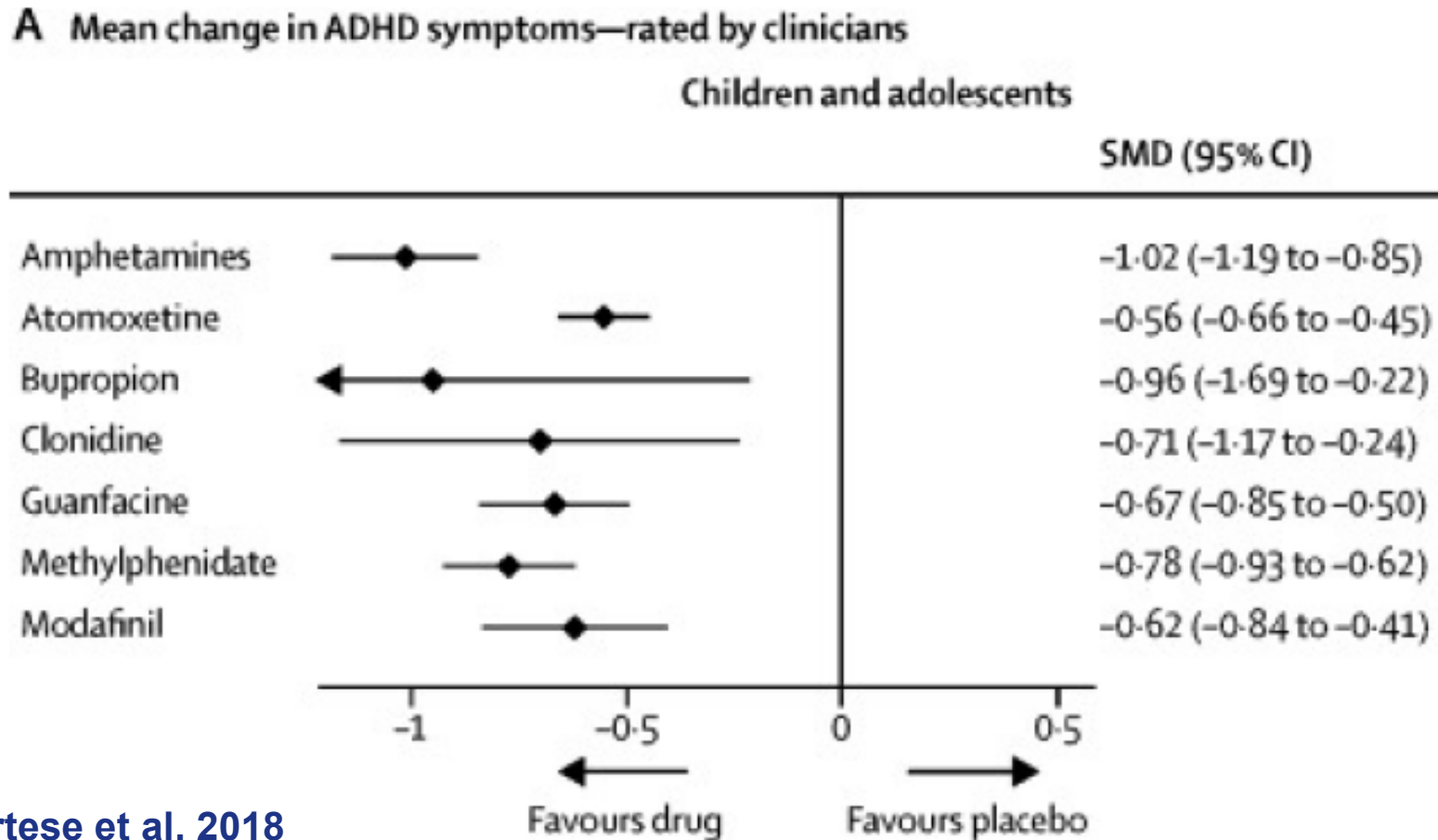
***cave* kaum direkte Vergleiche, die Einschätzungen basieren im wesentlichen auf indirekten Vergleichen**

vgl. Catala-Lopez et al. 2017, PLOS ONE; Cortese et al. 2018, The Lancet



# ADHS - medikamentöse Behandlung

## Wirksamkeit



Cortese et al. 2018



# ADHS - medikamentöse Behandlung

## häufige Nebenwirkungen

**Stimulantien: Appetit↓, Gewicht↓, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Irritabilität**

**Atomoxetin: Appetit↓, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Irritabilität**

**Guanfacin: Somnolenz, Ermüdung, Sedierung, Blutdruck↓, Bradykardie, QTc-Zeit↑, Gewicht↑**



# **ADHS - medikamentöse Behandlung**

## **Verträglichkeit (Metaanalysen / indir. Vergleiche)**

**Studienabbrüche insgesamt scheinen am seltensten unter Methylphenidat**

**Abbrüche insgesamt und wegen Nebenwirkungen am häufigsten unter Guanfacin**

**Unter Amfetaminen häufigere Schlafstörungen und stärkerer Gewichtsverlust verglichen mit Methylphenidat**

**Inkonsistente Ergebnisse bzgl. der Verträglichkeit von Atomoxetin**

**vgl. Catala-Lopez et al. 2017; Luan et al. 2017; Cortese et al. 2018**



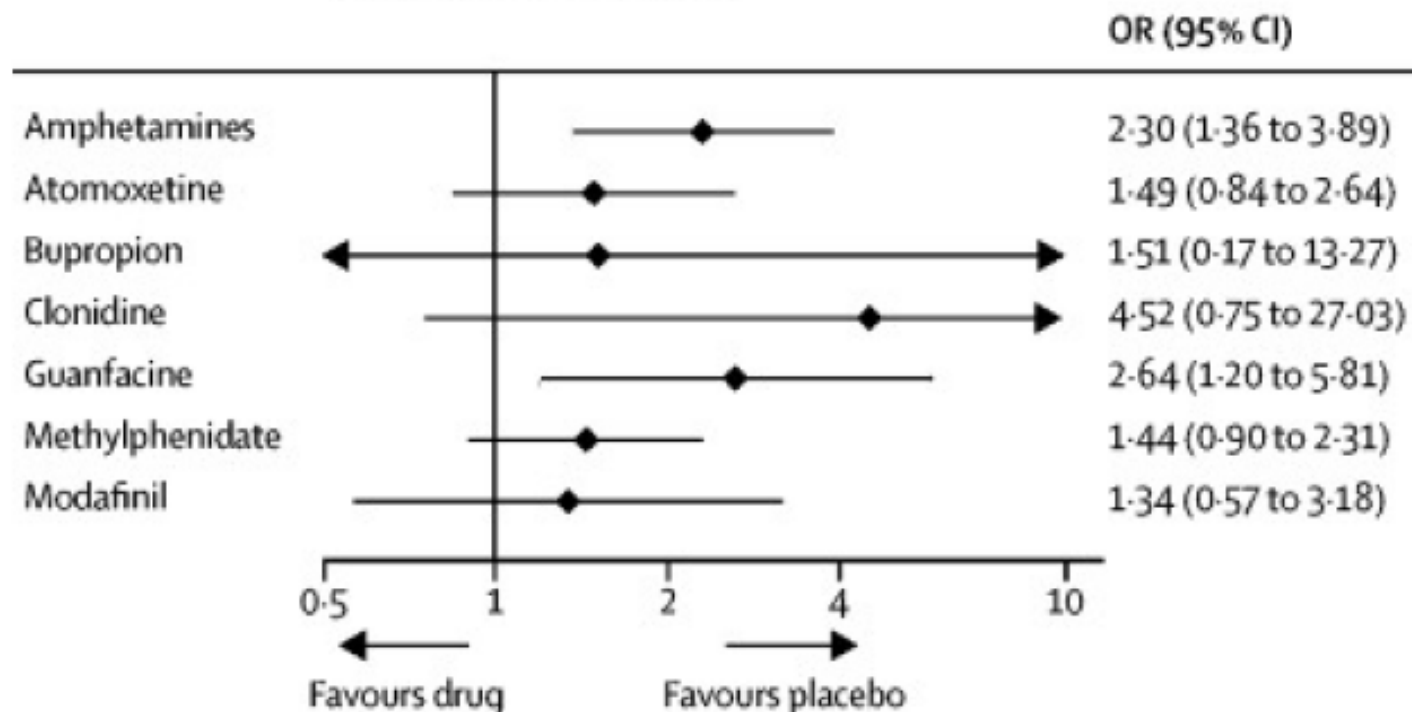


# ADHS - medikamentöse Behandlung

## Verträglichkeit (Metaanalysen / indir. Vergleiche)

### C Dropouts due to adverse events

Children and adolescents



Cortese et al. 2018



# **ADHS - medikamentöse Behandlung empfohlenen Kontrolluntersuchungen**

**Überprüfung kardiovaskulärer Status und Familienanamnese  
bzgl. Kardialer Erkrankungen bei allen Substanzen**

**Mind. halbjährliche Kontrolle von Blutdruck, Puls, Gewicht  
und Wachstum bei Stimulantien und Atomoxetin**

**Mind. dreimonatige Kontrollen von Blutdruck, Puls, Gewicht  
und Wachstum bei Guanfacin**

**Bei Guanfacin wöchentliche Kontrolle von RR und HF  
während Eindosierung; zusätzlich Überprüfung von  
Somnolenz und Sedierung bei allen Kontrolluntersuchungen**



# ADHS - schwerwiegende Nebenwirkungen?

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

**Akutes Leberversagen unter  
Methylphenidat-Therapie**



# ADHS - schwerwiegende Nebenwirkungen?

*Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (2018), 46 (4), 342–348*

## **Induziert Methylphenidat Leberschäden? – Analyse von Spontanmeldungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Stefanie Fekete<sup>1</sup>, Marcel Romanos<sup>1,2</sup>, Manfred Gerlach<sup>1,2</sup>

- 60 Verdachtsfälle in 10 Jahren
- davon N=20 Kausalität  
„möglich“ oder „wahrscheinlich“
- insgesamt geringes Risiko




# ADHS - schwerwiegende Nebenwirkungen?

European Child & Adolescent Psychiatry  
<https://doi.org/10.1007/s00787-018-1217-x>

REVIEW



## Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis

Hui Liu<sup>1</sup> · Wenjing Feng<sup>2</sup> · Dongfeng Zhang<sup>1</sup> 

Received: 18 May 2018 / Accepted: 21 August 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

- insgesamt ca. 4.2 Mio Probanden
- kein Hinweis auf Assoziation mit Schlaganfall, Myocardinfarkt, all-cause mortality
- evtl. leichte Risikoerhöhung für Arrhythmie/plötzl. Herztod



# ADHS - schwerwiegende Nebenwirkungen?

- insgesamt Risiko sehr gering, aber nicht vollständig auszuschließen
- rationale Indikationsstellung
- dran denken!



# **ADHS - medikamentöse Behandlung - Zulassungsstatus -**

**Methylphenidat und Atomoxetin als primäre Therapie im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie**

**Dexamfetamin und Lisdexamfetamin als Mittel der 2. Wahl bei klinisch unzureichendem Ansprechen von Methylphenidat**

**Guanfacin ist zugelassen wenn die Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt, unverträglich oder unwirksam ist**

