

FACHBEITRÄGE

Wirkung und Nebenwirkung der Arzneimittel in der Therapie der ADHS

Dr. Ulrich Kohns

Nach dem Überblick über bei ADHS eingesetzte Arzneimittel werden die zu erwartenden Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen der Arzneimittel geschildert. In einem weiteren Artikel werden „Gründe der Behandlung der ADHS mit Arzneimitteln“ diskutiert.

Für die Behandlung der ADHS stehen Psychostimulanzien wie Methylphenidat und Amphetamine, Nicht-Psychostimulanzien wie Atomoxetin und Guanfacin zur Verfügung. Als arzneimittel- und kassenrechtlich zugelassene Arzneimittel haben sie die evidenzbasierte Wirksamkeit auf die ADHS bewiesen und ein tolerierbares Nebenwirkungsprofil gezeigt.

Die Wirkung der Arzneimittel hängt von mehreren Faktoren ab:

- individuelle, genetisch und sozial bedingte Voraussetzungen des Patienten, die das Ausmaß der Symptome und der Funktionsbeeinträchtigung mitbestimmen.
- In Einzelfällen hat die Nahrungsaufnahme bei der Einnahme Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration im Blut.
- Die Zeit bis zum Erreichen eines wirksamen Blutspiegels und seine Dauer sind individuell verschieden.
- Patienten bauen unterschiedlich langsam oder schnell das Arzneimittel ab; die Wirkdauer ist kürzer oder länger als „üblich“.
- Das Verhältnis des Blutspiegels zur Symptomverbesserung ist individuell: die Höhe der Dosierung, orientiert am Körpergewicht, kann bei Patienten mit gleichem Körpergewicht unterschiedlich starke Effekte auf die Symptome haben.

Zusätzlich meist vorhandene Begleitstörungen können die erwarteten Effekte der Behandlung stören.

MERKE: Sollte ein Arzneimittel nicht ausreichend oder gar nicht wirken, ist zu prüfen,

- **ob die Einnahme des Arzneimittels sicher gewährleistet ist,**
- **ob die aktuelle Dosierung zu niedrig oder zu hoch ist,**
- **ob die Diagnose ausreichend gesichert ist oder**

• ob Begleitstörungen die ADHS-Symptomatik überlagern.

Alle Arzneimittel in der Behandlung der ADHS dürfen leitlinienkonform und fachinformationsbedingt nur „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ bzw. „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“ eingesetzt werden. Wirk- und Nebenwirkungsprofil sowie der Zulassungsstatus mit seiner Altersabhängigkeit sind zu berücksichtigen. (s.Tabelle)

Stimulanzien

Psychostimulanzien erhöhen die Aktivität der Nervenzellen; sie wirken bei Menschen ohne ADHS antriebs- und konzentrationssteigernd. Zu ihnen gehören neben Arzneimitteln z. B. Genussmittel wie Kaffee und Nikotin, auch Kokain oder Ecstasy. In der Behandlung der ADHS vermindern Stimulanzien die Unruhe, verbessern Aufmerksamkeit, Handlungskompetenz und Selbstkontrolle. Mit Verminderung der ADHS-Symptome nimmt die Fähigkeit zu, sich altersentsprechend zu verhalten und die altersgerechten Anforderungen zu erfüllen.

Die Behandlungseffekte der verschiedenen Stimulanzien sind ähnlich und durch Studien belegt vergleichbar gut, auf jeden Fall besser als bei Nicht-Stimulanzien und Placebos.

Methylphenidat (MPH)

Mehrere hundertfache, weltweite, Placebo kontrollierte, randomisierte, doppelblind geführte Studien haben über Jahrzehnte den Nutzen von MPH bei ADHS bewiesen. Weltweit ist MPH in Leitlinien das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der ADHS.

Das Wissen um die Aufnahme, den Stoffwechsel und die Wirkungsorte von MPH im Zentralnervensystem ist seit Jahren durch bildgebende Untersuchungen wissenschaftlich gesichert:

- MPH wirkt vor allem über die Blockade des Dopamintransporters. Es erhöht die Konzentration des Neurotransmitters Dopamin in verschiedenen, in ihrer Funktion vom Dopamin abhängigen Regionen des Gehirns.

Defizitäre Funktionen bei Reizaufnahme, -verarbeitung und -beantwortung werden verbessert oder normalisiert. Dies findet nur im Zeitfenster der Wirkung eines individuellen, notwendig hohen MPH-Spiegels statt.

- MPH wirkt darüber hinaus im Gehirn durch Erhöhung der Konzentration des Neurotransmitters Noradrenalin. Die Informationsweiterleitung von Sinnesorganen ins Gehirn wird verbessert; gleichzeitig wird die Reaktion auf unwichtige Reize verhindert. Diese Doppelstrategie trägt zur Konzentrationsverbesserung bei. Sie vermindert auch Aggressivität und Impulsivität, oft ADHS begleitende Symptome.
- MPH hat Einfluss auf Funktionen des Mittelhirns, wie z. B. des Mandelkerns. Emotionales Gedächtnis, Verarbeitung und Beantwortung der Emotionen werden besser moduliert.
- MPH verbessert oder normalisiert
 - die fokussierte Aufmerksamkeit,
 - die Reizwahrnehmung und -beantwortung,
 - das Arbeitsgedächtnis,
 - die Handlungsplanung, -umsetzung, -kontrolle und den -aufschub,
 - das Setzen von Prioritäten und
 - die Emotionsmodulation.
- MPH hat Einfluss auf die altersabhängige motorische Hyperaktivität, das Sozialverhalten bei der Interaktion mit Eltern, Geschwistern, Gleichaltrigen und Kontaktpersonen.

Bei Patienten mit klinisch diagnostizierter ADHS und mit für ADHS typischer Genetik wurde durch Bildgebung eine Reifungsverzögerung um 2 - 6 Jahre in von Dopamin abhängigen Hirnregionen nachgewiesen. Bei Verlaufsuntersuchungen wurde festgestellt, dass eine kontinuierliche Therapie mit MPH günstigen Effekt auf die Reifungsverzögerung hat und diese verkürzt.

Amfetamine

Dexamfetamin und **Lisdexamfetamin** gehören zu den Psychostimulanzien. Dexamfetamine sind „second line“ Arzneimittel zur Behandlung der ADHS bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis 17 Jahren zugelassen, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird oder war. Lisdexamfetamin als Elvanse® Adult kann ohne Vorbehandlung mit MPH aber bei Erwachsenen angewendet werden.

Der Mechanismus der therapeutischen Wirkung von Amfetamin bei ADHS ist nicht vollständig aufgeklärt. Amfetamin blockiert die Wiederaufnahme von Dopamin- und Noradrenalin in Nervenzellen anders als Methylphenidat. Zusätzlich wird die Ausschüttung von Dopamin und Noradrenalin auch unabhängig vom Signalimpuls der Ner-

venzellen verstärkt. Daraus resultiert eine erhöhte Konzentration dieser Neurotransmitter. Amfetamin hat etwa die dreifache Bindung an den Noradrenalintransporter zur Wiederaufnahmehemmung und die zweieinhalbfache Bindung an den Dopamintransporter wie MPH. Dadurch ist die Dopaminerrhöhung sehr viel ausgeprägter als bei MPH, was zu besseren Behandlungseffekten führt. Eine Netzwerk-Analyse zeigte, dass bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Amfetamine effektiver sind als Methylphenidat, aber bei Kindern und Jugendlichen schlechter vertragen werden. Daher wird in dieser Altersgruppe MPH der Vorzug vor Amfetaminen gegeben.

Lisdexamfetamin wird nach Aufnahme im Magen-Darm-Trakt zu Dexamfetamin umgewandelt, das für die Wirkung verantwortlich ist; es wirkt zudem auf zusätzlich bestehende Symptome ähnlich einer Depression.

MERKE: *Die Effekte der Stimulanzien treten nur während des Vorhandenseins einer notwendigerweise ausreichenden Wirkstoffkonzentration im Körper auf. Dabei ist die Abhängigkeit der Wirkung und Wirkdauer interpersonell unterschiedlich und sehr individuell.*

Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), Nebenwirkungen, der Stimulanzien ähneln sich. Sie sind meist dosisabhängig und treten unterschiedlich häufig oder ausgeprägt auf.

- Meist nur in der Aufdosierungsphase, besonders bei schneller Aufdosierung zu Beginn, können vorübergehend Übelkeit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Schwindel, Verstimmung und Symptomverstärkung nach Ende der Wirkung des Arzneimittels auftreten („Reboundhyperaktivität“).
- Bei Amfetaminen treten bei größerer Effektivität, aber enger therapeutischer Breite, eher Überdosierungssymptome und Nebenwirkungen auf.
- In einzelnen Fällen und länger bestehenbleibend gibt es Schwierigkeiten mit späterem Einschlafen als vor der Behandlung und Appetitminderung in der Wirkungszeit des Arzneimittels.

Verstärkung von Tics und Stereotypien, Psychosen, Puls- oder Blutdruckerhöhung sind seltene Gründe für das Absetzen der Therapie.

Bei Nebenwirkungen empfiehlt sich zunächst die Objektivierung der Symptome, ein Abgleich von Selbst- und Fremdanamnese und ein kurzes Abwarten des Verlaufs unter enger Symptomkontrolle. In der Aufdosierungsphase hilft eine langsamere Dosissteigerung, später eine kleinschrittige Dosisverminderung. Probleme des Einschlafens

und des Appetits mit Gewichtsverlust werden durch eine andere Verteilung des Arzneimittels über den Tag, ein Anpassen der Einzeldosis an die Tageszeit oder ein Verlegen der Essenszeit in ein Zeitfenster mit nachlassender Wirkung des Arzneimittels verbessert.

In Einzelfällen kann das Absetzen des Arzneimittels nötig sein. Zur Behandlung stehen dann alternativ andere Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien zur Verfügung.

MERKE: *Lethargie bis Apathie, Weinerlichkeit, Ängstlichkeit, depressive Verstimmung, Fehlen altersentsprechender Fröhlichkeit oder ein „komisches“, ausgebremses wirkendes Verhalten bei Kindern oder Jugendlichen unter der Therapie weisen meist auf eine Überdosierung hin. Eine Dosisanpassung bis zu ausreichender Wirkung auf die Kernsymptome und Ausbleiben von Nebenwirkungen hilft in der Regel.*

Gesichert ist, dass die Behandlung einer ADHS mit Stimulanzien nicht zu Drogenkonsum oder Missbrauch anderer Substanzen führt. Mit Stimulanzien behandelte Personen haben seltener Probleme mit Substanzmissbrauch als unzureichend behandelte oder unbehandelte Personen mit ADHS.

Weitere Informationen zu einem Arzneimittel bezüglich des Anwendungsgebiets, der Art der Anwendung und Dosierung, der Gegenanzeige und der Warnhinweise bei der Anwendung sowie der Nebenwirkungen finden sich in der Patienteninformation (Beipackzettel) des Arzneimittels.

Nicht-Stimulanzien

Mit Atomoxetin und Guanfacin stehen zwei Arzneimittel für die Behandlung der ADHS zur Verfügung, die keine Stimulanzien sind: Sie haben evidenzbasiert ihre Wirksamkeit auf die Symptome der ADHS bei guter Verträglichkeit bewiesen. Sie unterliegen bei ihrer Verordnung nicht den für Stimulanzien geltenden Bestimmungen.

Atomoxetin

Atomoxetin ist für die Behandlung der ADHS bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms zugelassen. Es ist ein Hemmstoff des Transporters für den Neurotransmitter Noradrenalin und hat anders als MPH keine direkte Wirkung auf die Erhöhung von Serotonin- oder Dopamin im Gehirn.

Die Wirkdauer bei einmal täglicher Gabe geht über den Tag. Eine allmähliche Aufdosierung führt innerhalb von 1 - 4 Wochen zur Symptomverbesserung mit weiteren Verbesserungen in folgenden Wochen.

Atomoxetin ist besonders geeignet, um eine Wirksamkeit über den ganzen Tag auch am Abend (z. B. in der Zu-Bett-Geh-Situation) oder bei abendlicher Einnahme in der Aufstehsituation am Morgen zu erreichen. Es verbessert oft eine begleitende, sozial-ängstliche oder emotional-instabile Symptomatik. Atomoxetin wird besonders bei Vorliegen von Begleitstörungen wie Ticstörung, Tourette-Syndrom, Angsterkrankung oder Substanzmissbrauch eingesetzt.

Methylphenidat-Präparate mit verzögerter Freisetzung haben eine bessere Ansprechrate als Atomoxetin auf die ADHS-Symptomatik. In Fällen unzureichender Verbesserung der ADHS-Symptome am Tage bei morgendlicher Einnahme von Atomoxetin und/oder bei sozial-ängstlicher oder emotional-instabiler Symptomatik hat sich die Kombination von Stimulanzien am Tag und Atomoxetin am Nachmittag oder Abend bewährt.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der Stimulanzien. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, suizidalen Tendenzen oder Äußerungen, Lebererkrankungen oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die im Noradrenalinssystem wirksam sind, ist eine besondere Aufmerksamkeit in Hinblick auf Nebenwirkungen notwendig.

Guanfacin

Guanfacin ist zur Behandlung der ADHS nur bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 - 17 Jahren im Rahmen einer umfassenden therapeutischen Gesamtstrategie zugelassen, für die eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.

Der genaue Wirkmechanismus von Guanfacin bei der Behandlung von ADHS ist nicht vollständig geklärt. Guanfacin wirkt auf Adrenorezeptoren im Gehirn bei Versuchstieren und verbessert die Leistung des Arbeitsgedächtnisses, die Aufmerksamkeit und Impulskontrolle. Zusätzlich wird bei einigen Patienten eine Verbesserung der Stimmung und sozialen Interaktion sowie der Emotionsregulation beobachtet. Bei abendlicher Einnahme hat Guanfacin mehr als ATMX einen guten, Schlaf anstoßenden Effekt.

Guanfacin wird aus der Retardtablette rasch aufgenommen, über einen längeren Zeitraum freigesetzt und zur Hälfte in 18 Stunden ausgeschieden. Evidenzbasierte Daten für eine Überlegenheit des Wirkstoffs gegenüber anderen liegen nicht vor.

Bei einer sorgfältig langsamen Dosissteigerung zu Beginn der Behandlung ist eine enge Überwachung des Patienten erforderlich, da die Besserung der ADHS-Symptome und die Risiken für das Auftreten verschiedener, signifikanter, unerwünschter Reaktionen (Kreislaufkollaps, Hypotonie, Bradykardie, Somnolenz, Sedierung und Gewichtszunahme) dosisabhängig sind.

Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich deutlich von Stimulanzien und Atomoxetin. Sehr häufig, uner-

Zulassungsstatus von Arzneimitteln in der Behandlung der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (Stand Januar 2020)

Psychostimulanz: Methylphenidat - nicht retardiertes MPH	
Equasym® 10 mg, Medikinet® 5-10-20 mg, *MPH-...® 10 mg, Ritalin® 10 mg Tbl.	im Alter 6 - 17 Jahre
Psychostimulanz: Methylphenidat - retardiertes MPH	
Concerta® 18, 27, 36, 54 mg Kps.	ab Alter 6 Jahre
Equasym® ret. 10-20-30 mg Kps.	im Alter 6 - 17 Jahre
Kinecteen® 18, 27, 36, 54 mg Tbl.	ab Alter 6 Jahre ab Alter 18 Jahre, nur wenn erfolgreich vorbehandelt
Medikinet® ret. 5-10-20-30-40-50-60 mg Kps.	im Alter 6 - 17 Jahre
Medikinet® adult 5-10-20-30-40-50-60 mg Kps.	ab Alter 18 Jahre
*Methylphenidat ...® Ret., 18, 27, 36, 54 mg Kps.	ab Alter 6 Jahre ab Alter 18 Jahre, nur wenn erfolgreich vorbehandelt
Ritalin® LA 10-20-30-40-60 mg Kps.	im Alter 6 - 17 Jahre
Ritalin adult® 10-20-30-40-60 mg Kps.	ab Alter 18 Jahre
Psychostimulanz: D-Amfetaminhemisulfat	
Attentin® 5-10-20 mg Tbl.	im Alter 6 - 17 Jahre, „second line“ Mittel
Amfetaminhemisulfat-Saft 0,2% (m/V) (NRF 22.4.) 1 ml = 2 mg DL-Amfetaminsulfat	ab dem Alter von 3 Jahren bis 17 Jahre
Psychostimulanz: Lisdexamfetamin	
Elvanse® 20-30-40-50-60-70 mg Kps.	im Alter 6 - 17 Jahre „second line“ Mittel
Elvanse® Adult 30-50-70 mg Kps.	ab Alter von 18 Jahre
Nicht-Stimulanz: Atomoxetin	
Strattera®, Agakalin®, * Atomoxetin ...® 10-18-25-40-60-80-100 mg Kps./Filmtbl.	ab Alter von 6 Jahren und Erwachsene
Nicht-Stimulanz: Guanfacin	
Intuniv® 1-2-3-4 mg Ret.Tbl.	im Alter 6 - 17 Jahre „second line“ Mittel

* Methylphenidat ...®, Atomoxetin ...®: „... steht für Firmennamen“

wünschte Wirkungen sind Somnolenz und Ermüdung, Sedierung, Blutdruckabfall, Bradykardie und Rhythmusstörungen. Die höhere Nebenwirkungsrate und der Ausschluss einer Kombinationstherapie mit Stimulanzien begrenzen den Einsatz von Guanfacin.

Die Behandlung mit Atomoxetin und Guanfacin muss unter Berücksichtigung Fachinformationen bzw. Patientinformationen (Beipackzettel) bezüglich des Anwendungsgebiets, der Art der Anwendung, der Dosierung, der Gegenanzeige und der Warnhinweise sowie der Nebenwirkungen erfolgen.

„Können Stimulanzien die ADHS heilen?“

Nach jahrzehntelangen, weltweiten Erfahrungen und Forschungen kann diese Frage beantwortet werden.

Stimulanzien wirken wie andere Arzneimittel auf das Vorhandensein und die Schwere der Symptome, ohne die Ursache der Symptome zu beseitigen; dies trifft z. B. auch für die Behandlung von Diabetes, Bluthochdruck, Störungen von Schilddrüsen-, Nieren-, Leber- und Herzfunktion u. a. zu.

Bei der ADHS mit leichtem Verlauf kommen auch ohne Therapien im Zeitverlauf genetisch bedingte Symptomverbesserungen vor; in der Mehrheit dieser Fälle werden bei vorhandenen Restsymptomen die Diagnosekriterien nicht mehr erfüllt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich eine kontinuierliche Behandlung mit Stimulanzien positiv auf die bei ADHS nachgewiesene Reifungsverzögerung bestimmter Regionen im Gehirn, den Verlauf von Schweregrad der Symptome und die Funktionsbeeinträchtigung auswirkt.

Die Arzneimitteltherapie der ADHS unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Arzneimittel, ihrer evidenzbasierten Wirkung und Nebenwirkungsprofile ermöglicht eine individualisierte Verbesserung der Symptome und Verminderung von Funktionsbeeinträchtigungen. Dazu stehen Stimulanzien in nicht retardierter oder retardierter Form und Nicht-Stimulanzien zur Verfügung. Die Teilbarkeit der Tablette einer Stimulanz erleichtert es, eine individuelle Dosierung zu finden.

In einzelnen Fällen kann die Kombination nicht retardierter mit retardierten Stimulanzien ebenso wie die Kombination von Stimulanzien mit Nicht-Stimulanzien die Ergebnisse medikamentöser Therapie der ADHS verbessern.

Weicht die Anwendung eines Arzneimittels von ihrer Zulassung entsprechend der Fachinformation ab, müssen

die Aufklärung darüber von Patient/Eltern und ihre Zustimmung zur Therapieform schriftlich dokumentiert werden; Patienten in der gesetzlichen Versicherung müssen zusätzlich einen Antrag auf Kostenübernahme bei ihrer Krankenkasse stellen.

MERKE: *Stimulanzien vermindern oder verhindern wie andere Arzneimittel das Vorhandensein oder die Schwere der Symptome, ohne die Ursache der Störungen selbst zu beseitigen. Dies hat Verbesserung des Schweregrads der ADHS und der Funktionseinschränkungen zur Folge. Auf diese behandlungsbedingte Symptomverbesserung und die vorhandenen Leistungsmöglichkeiten des Patienten beruhen die Leistungserfolge und Erfahrungen zufriedenster sozialer Teilhabe in und außerhalb der Familie. Sie machen ein altersentsprechend gelingendes Leben möglich.*

AUTOR | Dr. Ulrich Kohns

Kinder- und Jugendarzt/Psychotherapeut

Neurofeedback bei AD(H)S – mit ILF-Neurofeedback die Aufmerksamkeit verbessern

Etwa fünf Prozent der Kinder im schulpflichtigen Alter leiden unter AD(H)S. Betroffene und deren Eltern sind auf der Suche nach effektiven Behandlungsmethoden, insbesondere solchen, die ohne den Einsatz von Psychopharmaka anhaltende Behandlungserfolge bringen. Da neurologische und psychiatrische Erkrankungen mit spezifischen Veränderungen in der Gehirnaktivität einhergehen, kann Neurofeedback – eine nichtinvasive EEG-basierte und computergestützte Therapiemethode – eine sinnvolle Behandlungsoption sein. Um die Wirksamkeit von Neurofeedback zu untersuchen, wurde eine multizentrische Beobachtungsstudie mit 251 Kindern und Jugendlichen mit AD(H)S-Diagnose durchgeführt. Diese absolvierten vor und nach einer ambulanten Neurofeedback-Therapie eine Aufmerksamkeitstestung. Es zeigte sich über alle TeilnehmerInnen eine signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeit und Impulskontrolle sowie eine subjektiv empfundene Verbesserung AD(H)S-typischer Symptome nach der Neurofeedback-Therapie. Die Ergebnisse sind vielversprechend und unterstützen existierende Fallstudien und Berichte aus therapeutischer Beobachtung.

Was ist Neurofeedback?

Viele psychiatrische und neurologische Erkrankungen gehen mit Veränderungen in den Aktivitätsmustern des Gehirns einher (Hammond, 2019). Mit Neurofeedback können dem Patienten bestimmte Komponenten der eigenen Gehirnaktivität in Echtzeit visualisiert werden. Hierfür werden Elektroden an der Kopfoberfläche angebracht und mittels Elektroenzephalogramm (EEG) wird die kortikale Aktivität gemessen. Eine Software wandelt bestimmte Anteile der Aktivitätsmuster in Animationen auf einem Bildschirm um. Beispielsweise sehen PatientInnen einen Jetski fahren, dessen Position und Geschwindigkeit von den augenblicklichen EEG-Signalen abhängen. Somit werden bestimmte Komponenten der Gehirnaktivität umgewandelt in sichtbare Vorgänge innerhalb einer Animation, d. h. die Geschwindigkeit oder Position des Jetskis ändert sich. Diese visuellen Reize stellen ein Feedback-Signal dar, welches von den optischen Hirnzentren dekodiert werden kann. Ausgehend von der Visualisierung der Gehirnaktivität können – je nach Therapieziel – verschiedene Trainingsmodule ansetzen.