

Medikation bei ADHS

Prof. Dr. med. Marcel Romanos



ZEP | Zentrum für
Psychische
Gesundheit



dzpp deutsches zentrum für
präventionsforschung
psychische gesundheit

**Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie**
Direktor: Prof. Dr. M. Romanos



Potentielle Interessenskonflikte seit 2010

Berater, Gutachtertätigkeit	AOK BW, Gerichte, Landesarzt für seelisch und geistig behinderte Kinder Unterfranken (StMAS)
Vortragstätigkeit, Honorare etc.	Vorträge für kommunale Träger, Krankenhausträger, Bayerisches FA-Curriculum der LAG KJP Bayern
Drittmittel Finanzierung von MA	DFG, BMBF, BfArM, StMAS, Innovationsfonds, IZKF, Diakonie Würzburg e.V.
Eigentümerinteresse an Medizinprodukten etc.	-
Besitz von Aktien, Fonds etc.	-
Tantieme/Honorar für Autorenschaften	Manual Psychotherapie für ADHS im Jugendalter Lehrbuch Psychopharmakotherapie
Mitgliedschaften, Beiratstätigkeit, Editortätigkeit etc.	Vorstandsmitglied: DGKJP, Verein Menschenskinder e.V., Verein zur Durchführung wissenschaftl. Kongresse e.V., Wir sind 22Q Mitglied: BAG KJPP, Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie e.V., Kompetenznetz TDM e.V. Wissenschaftlicher Beirat: ADHS Deutschland e.V.

publiziert bei  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten
(S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung
(ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“

AWMF-Registernummer 028-045

Förderführend beteiligte Fachgesellschaften

 dgkjp

Deutsche Gesellschaft für
Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie e.V.

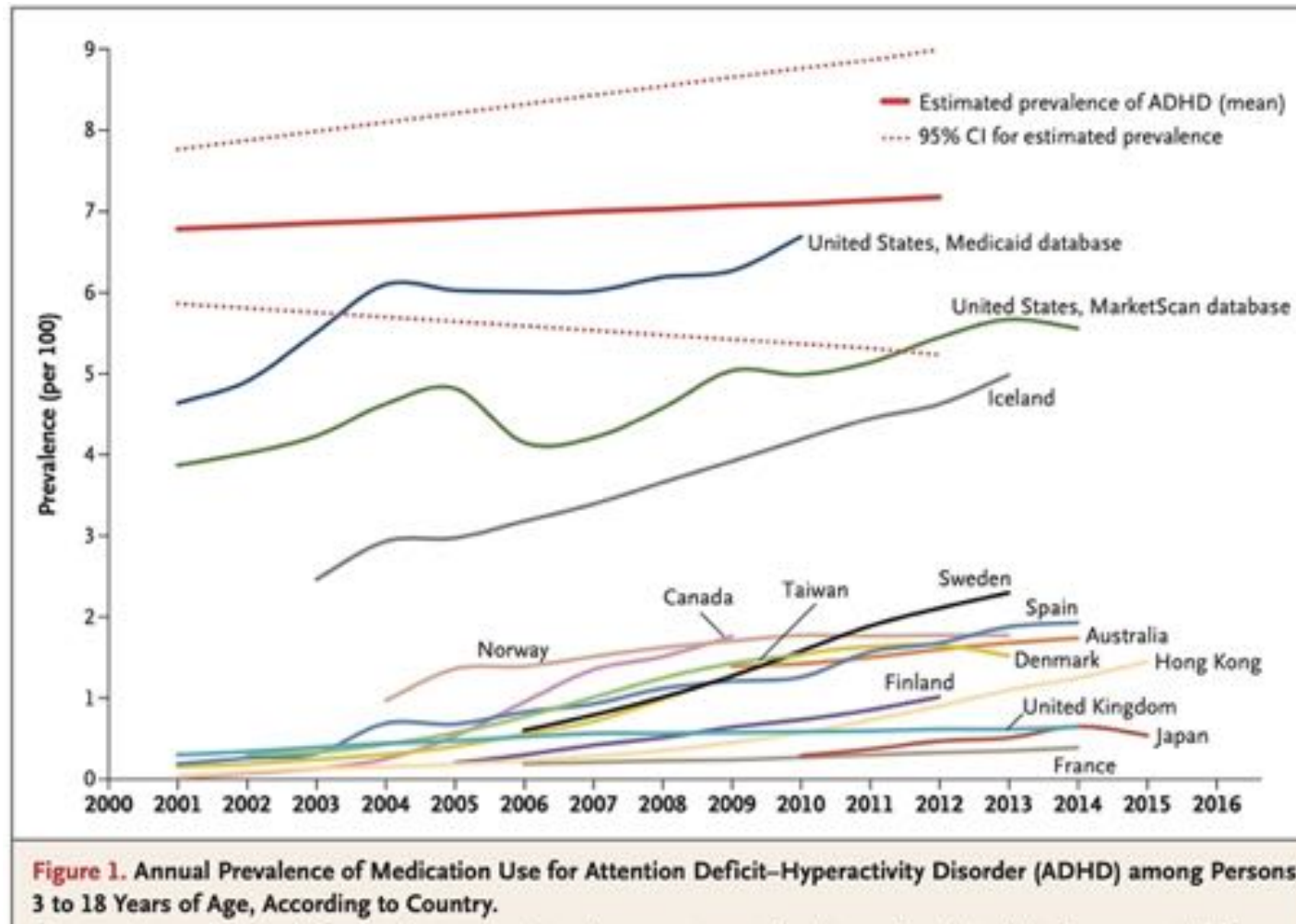
 DGPPN

Deutsche Gesellschaft
für Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und Nervenheilkunde



Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendpsychiatrie e.V.

Medikation im internationalen Vergleich



Cortese et al. NEJM, 2020

HOPP oder THOP?



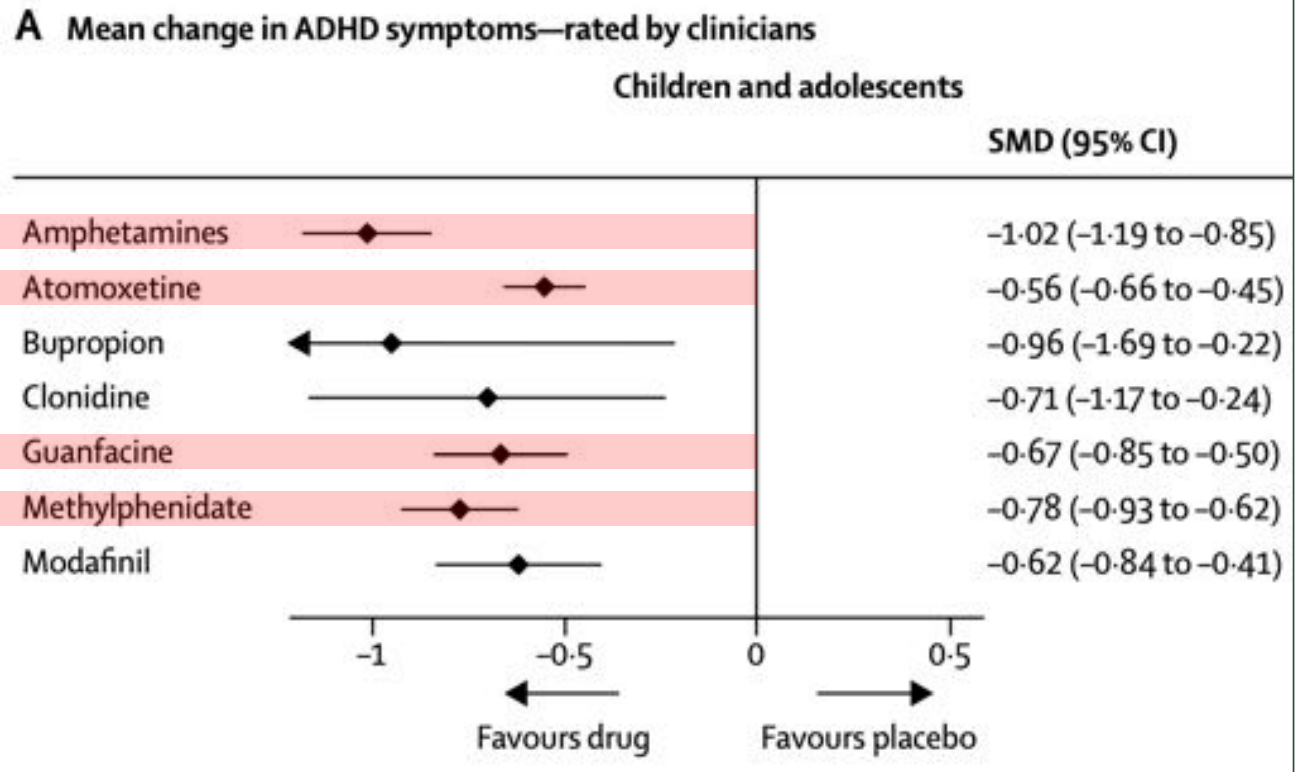
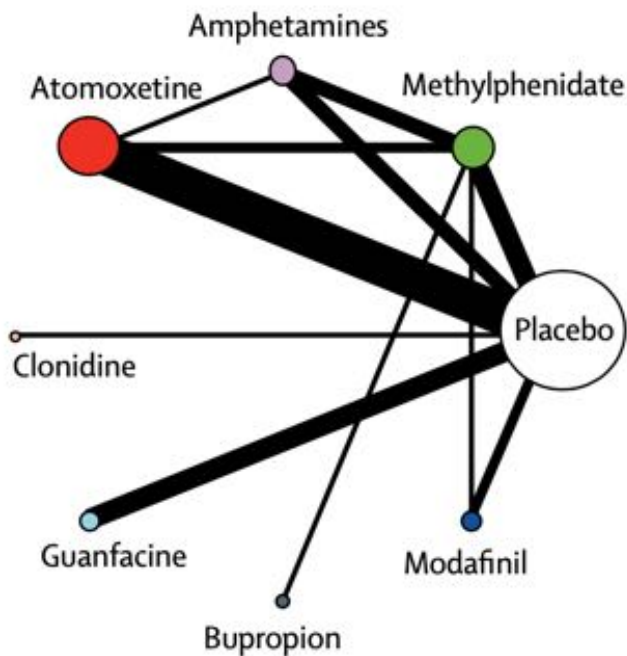
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ICD-11 (analog zu DSM-5)

kombinierte Präsentation

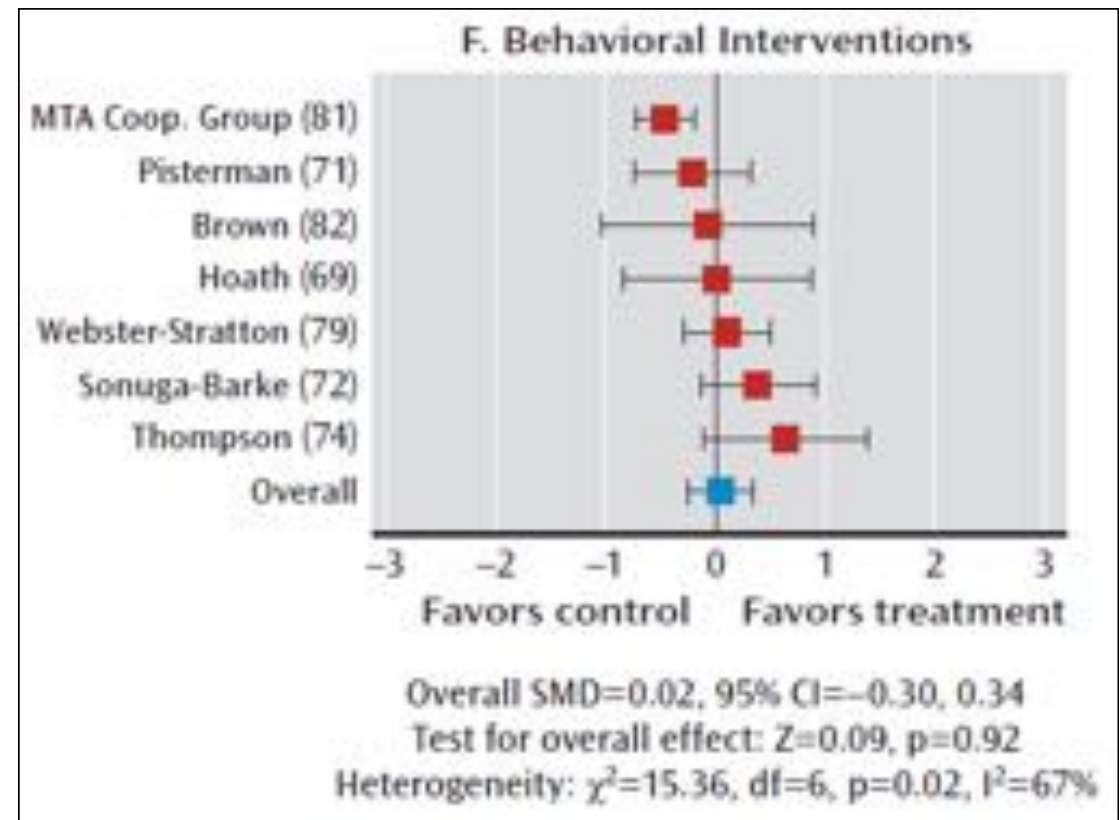
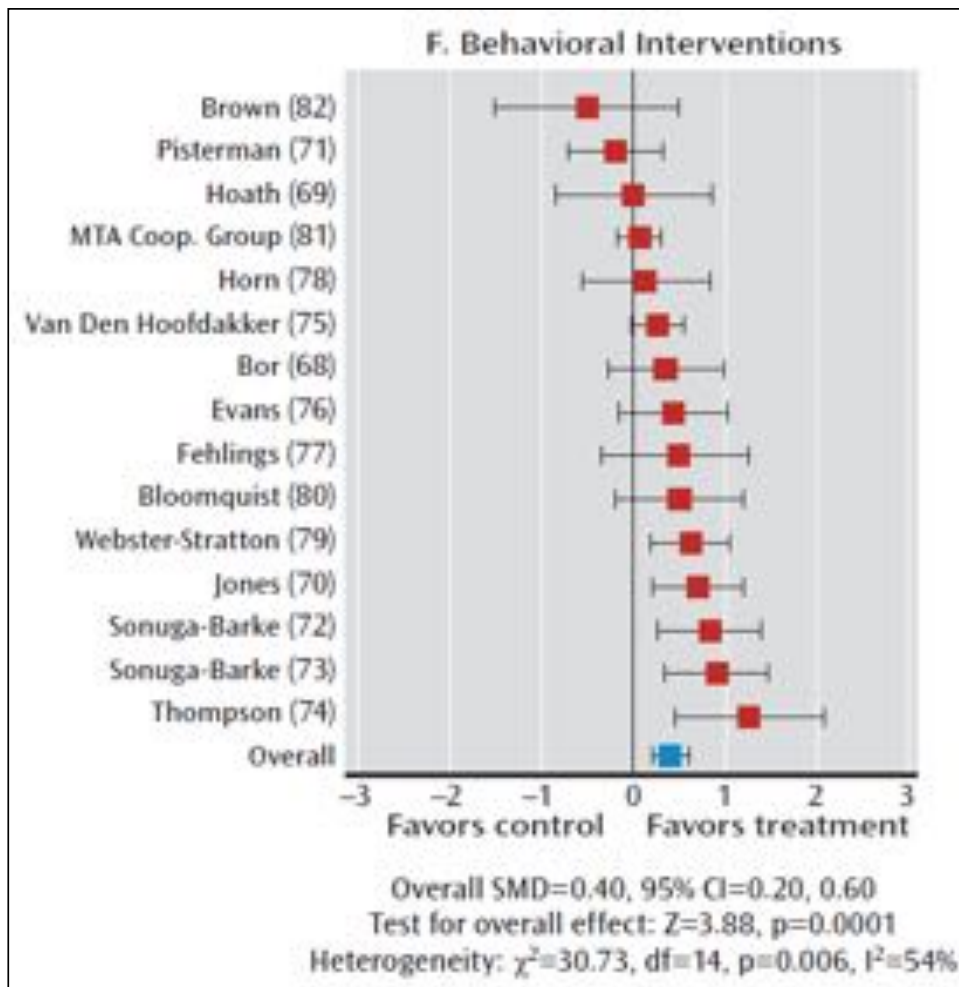
vorwiegend hyperaktiv-impulsive Präsentation

rein unaufmerksame Präsentation

Vergleich der Wirksamkeit von Pharmaka

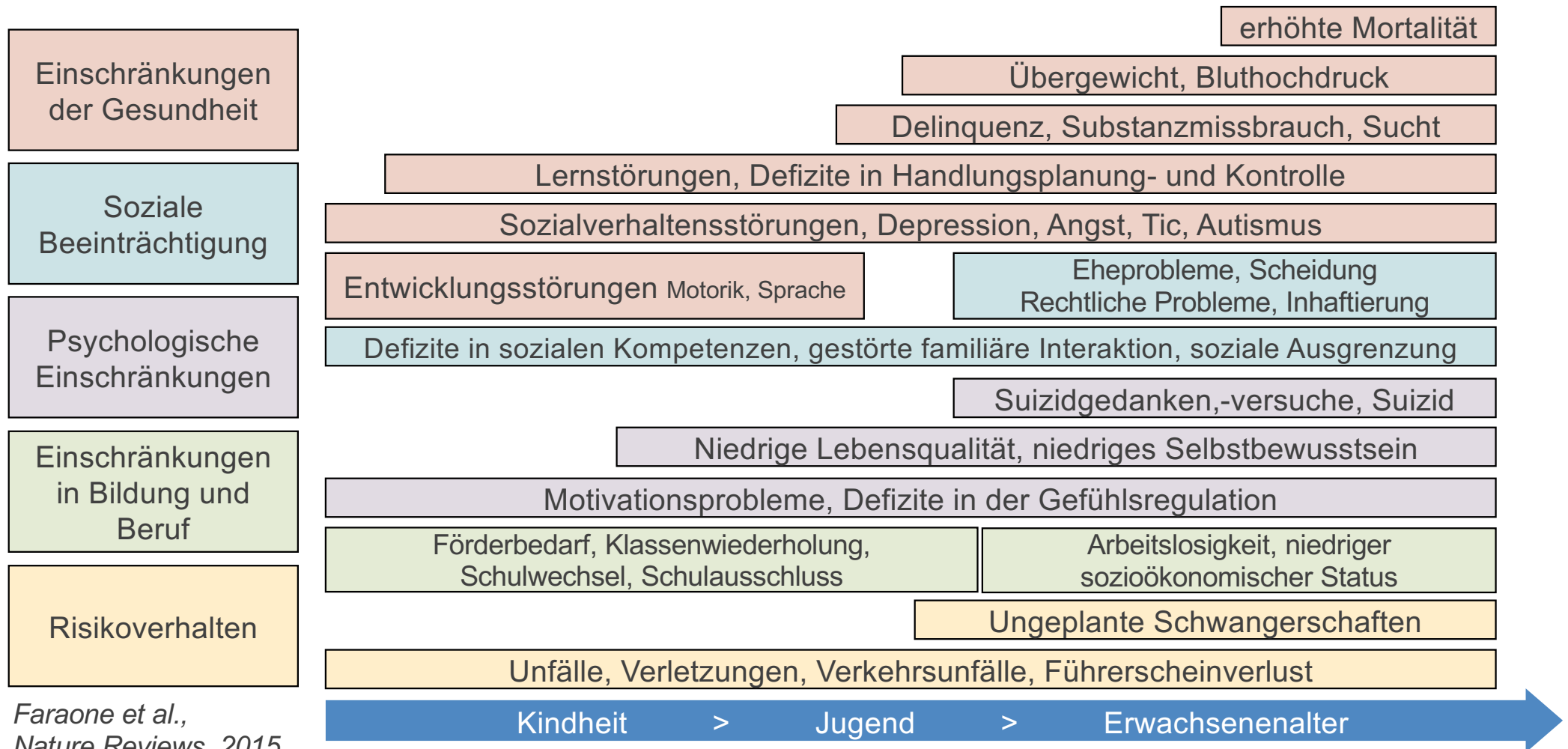


Cortese et al. *Lancet Psychiatry*, 2018

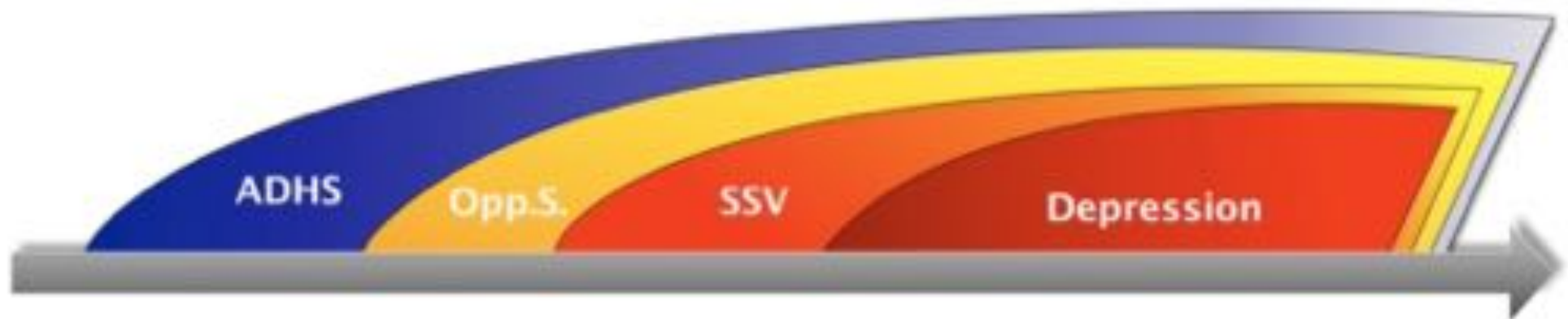


- ▶ **Medikamente wirken hocheffektiv auf die Kernsymptome**
- ▶ Ob eine nicht-medikamentöse Therapie als wirksam eingeschätzt wird, hängt davon ab, ob die Beurteiler wissen, ob die Therapie stattfand oder nicht. Wenn die Beurteiler „**verblindet**“ sind, lässt sich **kein Effekt auf Kernsymptome** nachweisen
- ▶ Aber: **Verhaltenstherapie wirkt nachweislich auf Komorbiditäten, Familienklima, Erziehungsverhalten etc.**

Lebensqualität ADHS

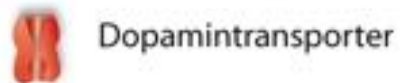
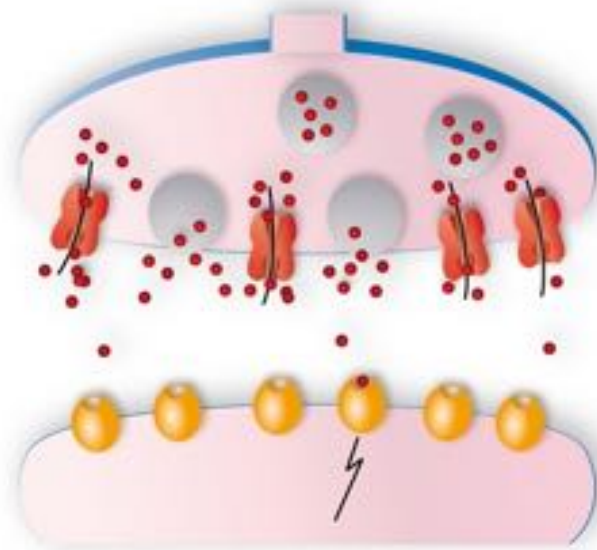


Faraone et al.,
Nature Reviews, 2015

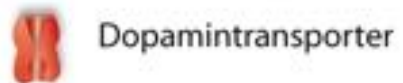
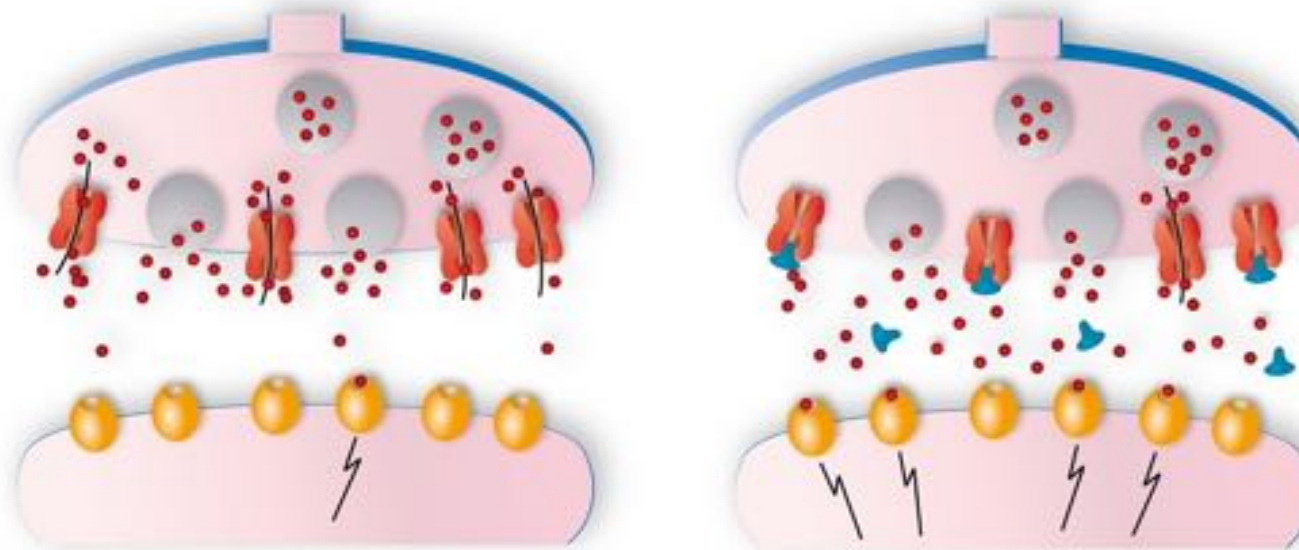


Taurines et al., ADHD, 2011

Methylphenidat am Dopamintransporter



Methylphenidat am Dopamintransporter



Dopamintransporter



Dopamin



Dopaminrezeptor



Methylphenidat

Tab. 1.18 Effekte von Wirkstoffen an Monoamin-Transportern, die in der ADHS-Therapie verwendet werden. (Nach Madras et al. 2005)

Wirkstoff	DAT K_i or IC_{50} (nmol/l)	NET K_i or IC_{50} (nmol/l)	SERT K_i or IC_{50} (nmol/l)
(R)-Amphetamin ^a	34; 41	38,9; 23,2	3830; 11000
(S)-Amphetamin ^a	138	30,1	57000
Atomoxetin ^a	1600	2,6	48
Methylphenidat ^b	34	339	> 10000

^a Transporteraffinität: DAT [³H]Dopamin; NET [³H]Noradrenalin; SERT [³H]Serotonin.

^b Bindungsaffinität: DAT [³H]WIN35,425; NET [³H]Nisoxetine; SERT [³H]Paroxetin.

IC_{50} mittlere Konzentration eines Inhibitors, bei der eine halbmaximale Hemmung erreicht wird; K_i Inhibitionskonstanten. Je kleiner der Wert, umso höher die Affinität

ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, DAT Dopamin-Transporter, NET Noradrenalin-Transporter, SERT Serotonin-Transporter.

Was hilft am besten? – die MTA study

579 Kinder mit ADHS
Alter 7,7 – 9,0 Jahre
14 Monate Therapie

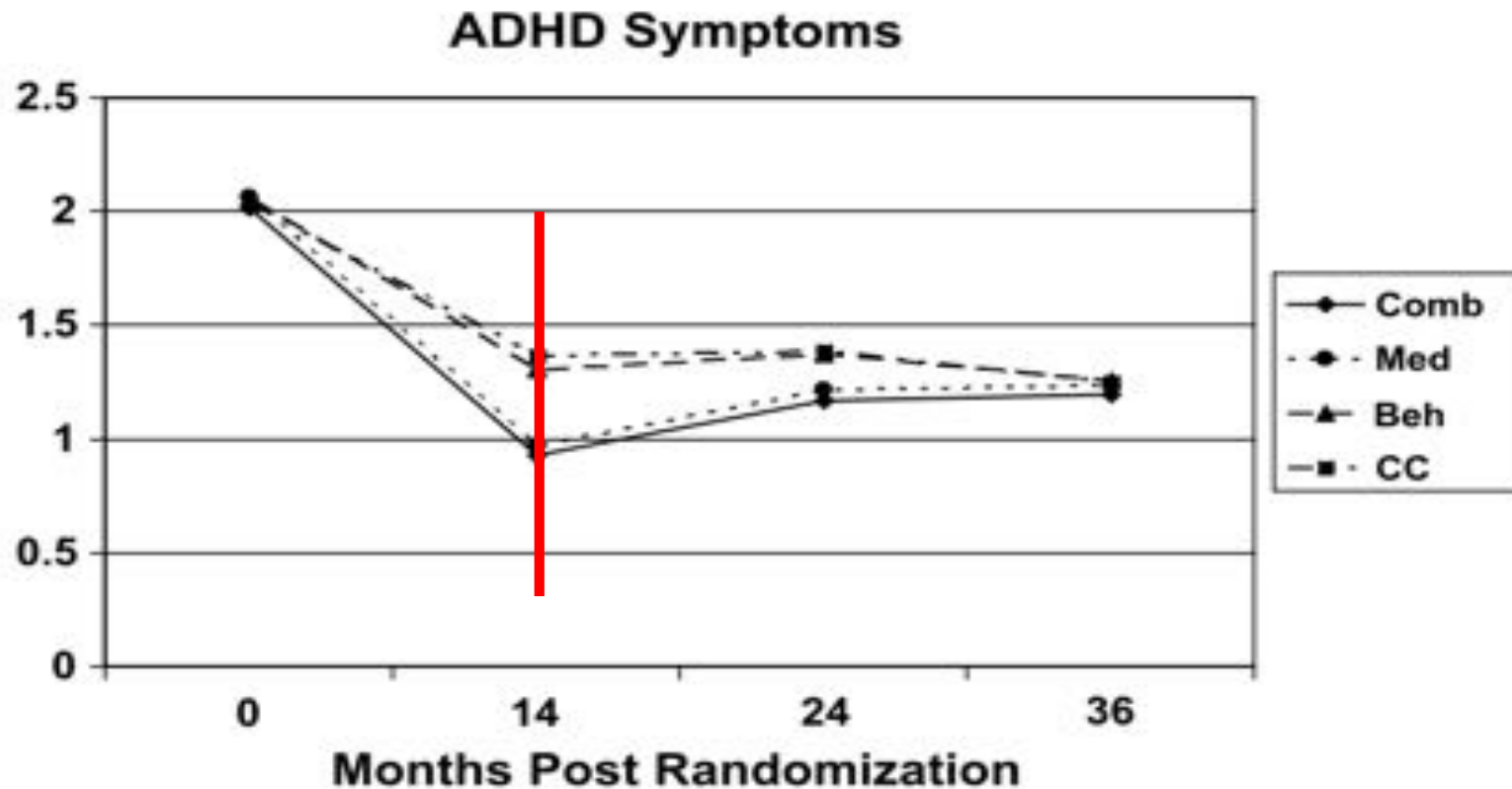
*Medikation
+
Verhaltens-
therapie*

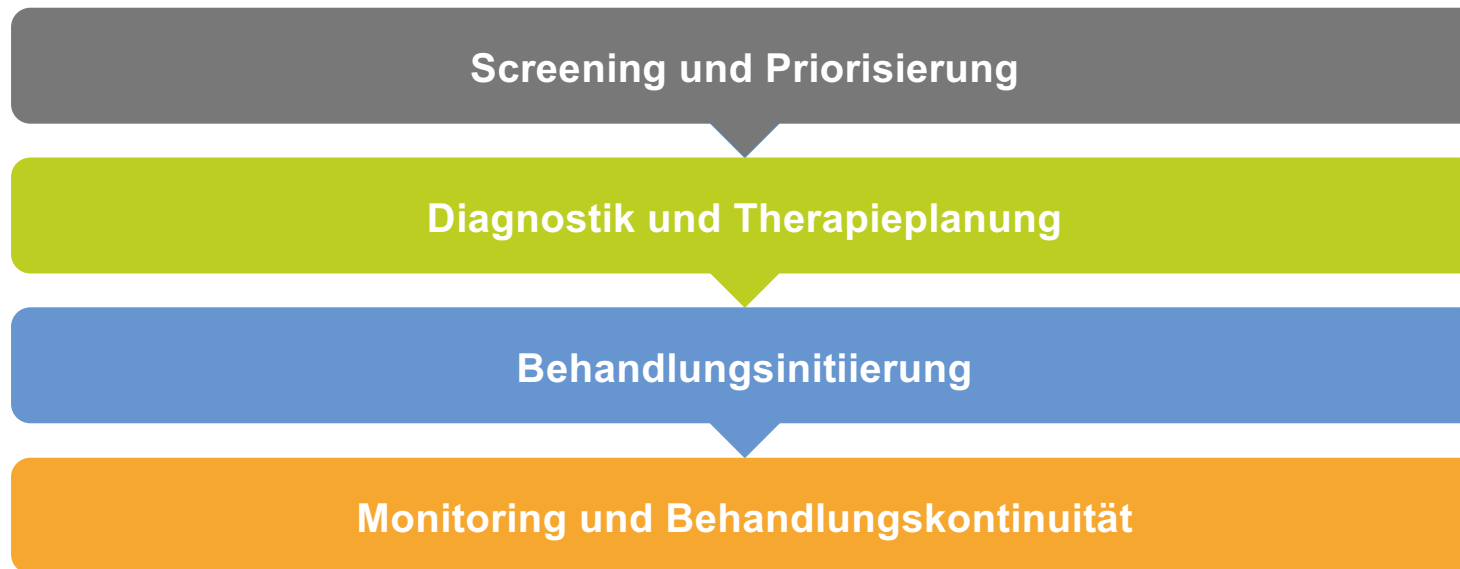
Medikation

*Verhaltens-
therapie*

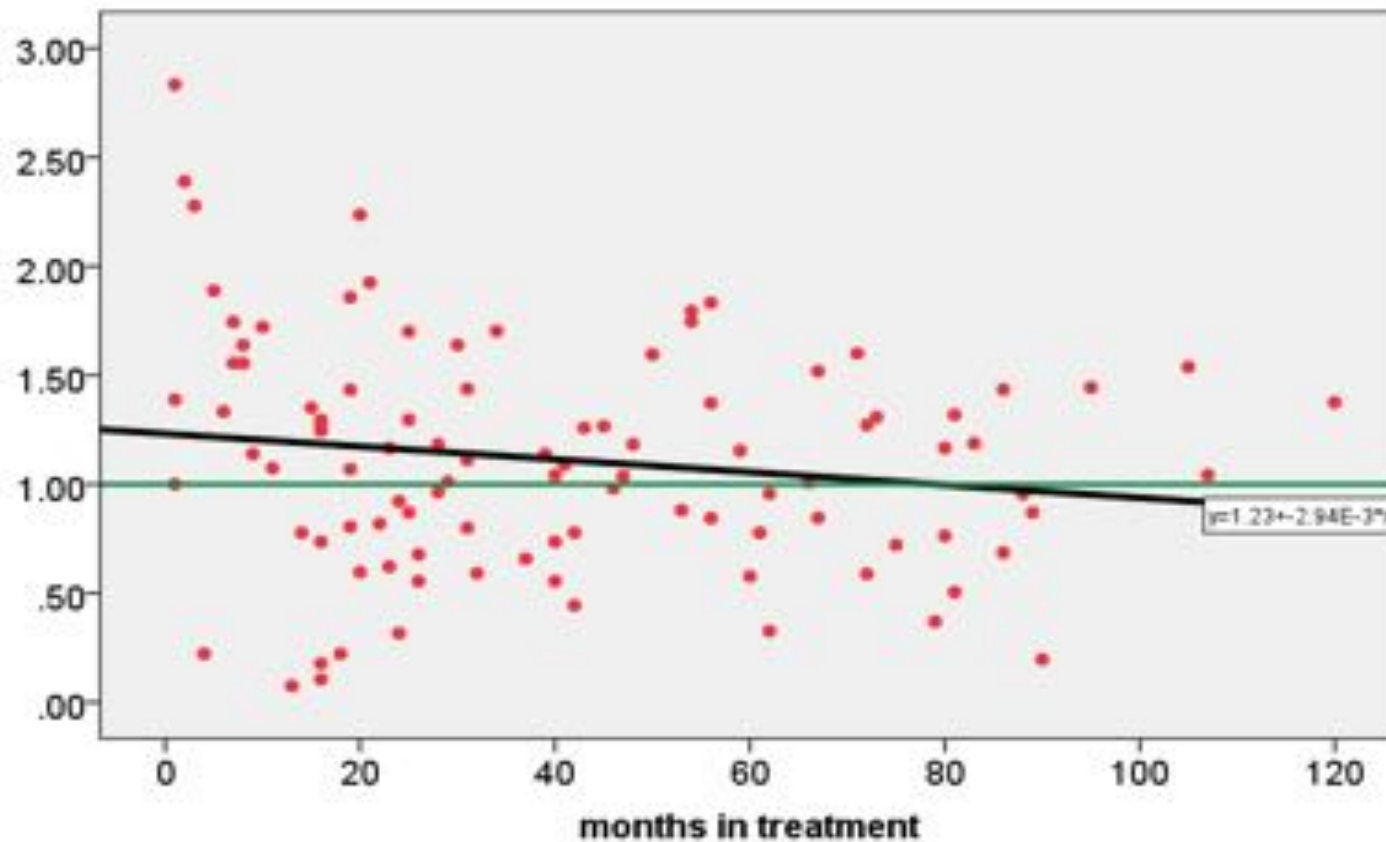
*„Community
Care“*

The MTA Cooperative Group (1999)





Treatment effects don't need to dwindle over time



Folie von Dave Coghill

	Methylphenidat
Wirkeintritt	30min
HWZ	2h
Anfangsdosis	5-10mg
Steigerung	5-10mg/Wo
Tagesdosis	0,3-1mg/kg 5-40-(max. 60)mg
Gaben/die	2-3

Kurzwirksame Präparate

Ritalin®, Medikinet®, etc...

Wirkung nach ca. 30min über 2-4h



Langwirksame Präparate

Ritalin® LA, Medikinet® retard, etc...

Wirkung nach ca. 30min über bis zu 12h



Lisdexamfetamin und Dexamfetamin

- ▶ Wirkmechanismus: hemmen DAT und NAT und so Wiederaufnahme von Dopamin aus synaptischem Spalt PLUS transportervermittelte Freisetzung von DA und NA
- ▶ **Lisdexamfetamin = Prodrug**, wird durch Erythrozyten zu Dexamfetamin hydrolysiert
- ▶ spätere t max (3,5h vs. 1,5h)
- ▶ längere Wirkdauer (6-8h vs. 9-13h)
- ▶ Lisdexamfetamin: kann in Joghurt/Wasser/Saft gelöst werden



Mögliche Nebenwirkungen (MPH, AMPH)

- ▶ Übelkeit, Schwindel ... > Wechsel des Präparates oder Substanz
- ▶ Blutdruck und Pulserhöhung > in der Regel minimal, Kontrolle
- ▶ Schlafstörungen > Anpassung der Dosierung, Umverteilung
- ▶ Appetitverlust > selten problematisch, „*drug holidays*“
- ▶ Wachstum > Kontrolle
- ▶ Depression > Zeichen von Überdosierung oder Fehldiagnose!
- ▶ Sehr seltene andere NW, z.B. Haarausfall

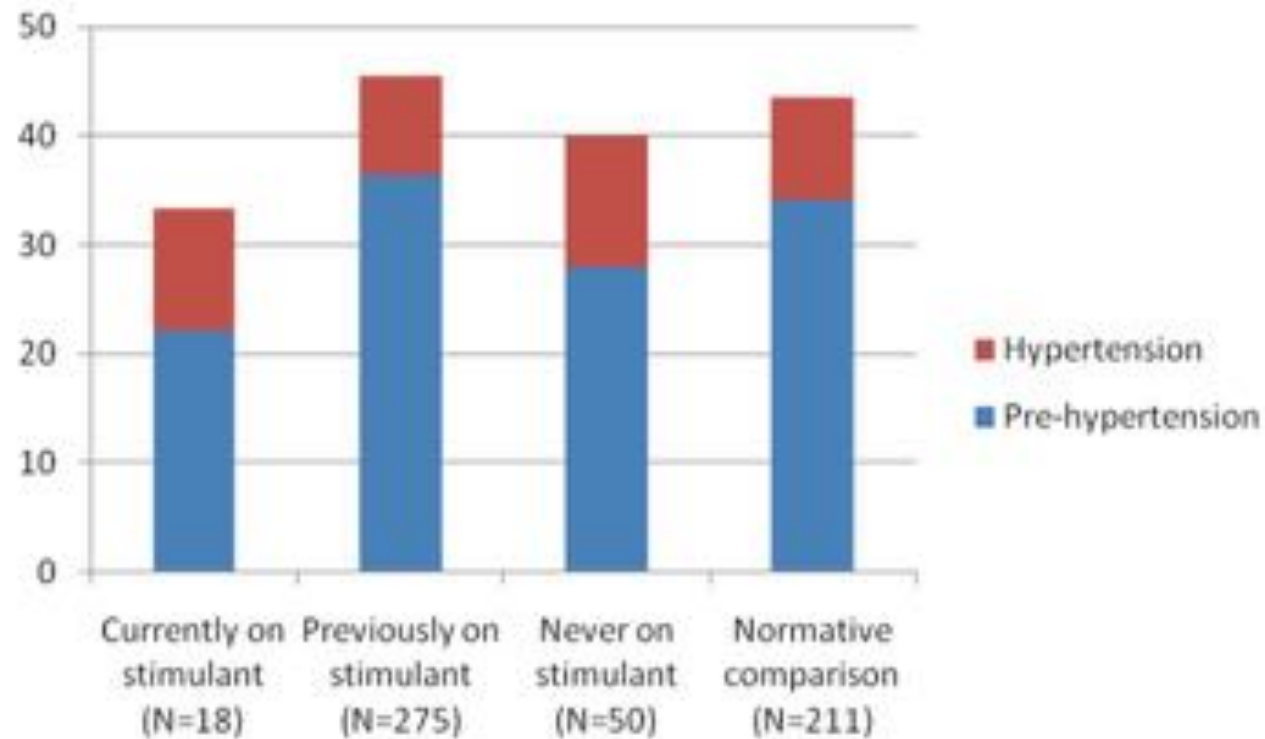
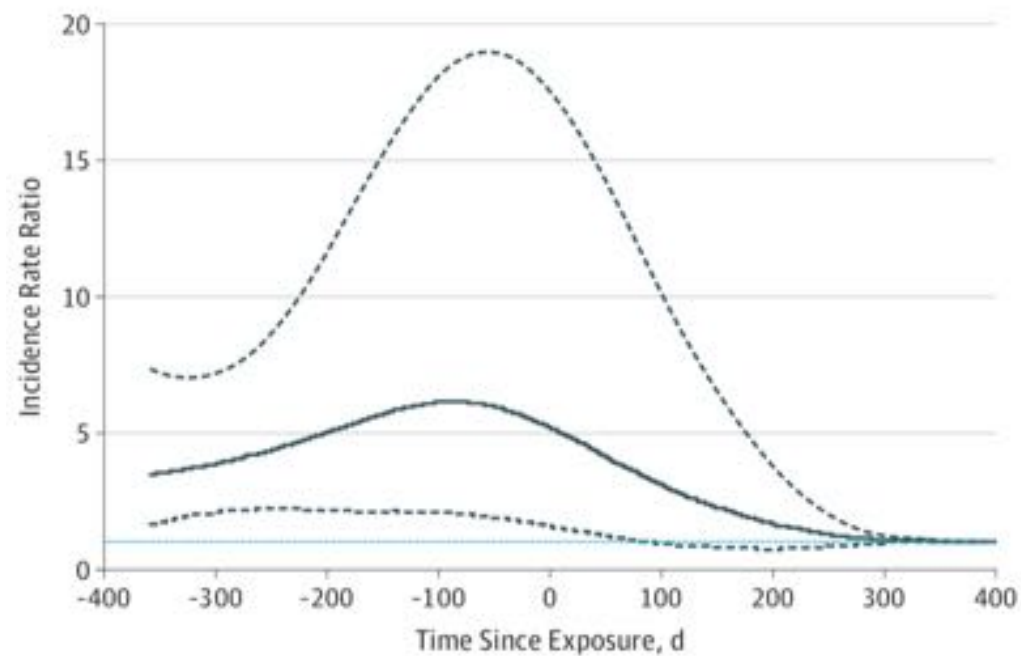


Figure 2. Results From the Spline-Based Self-controlled Case Series Analysis

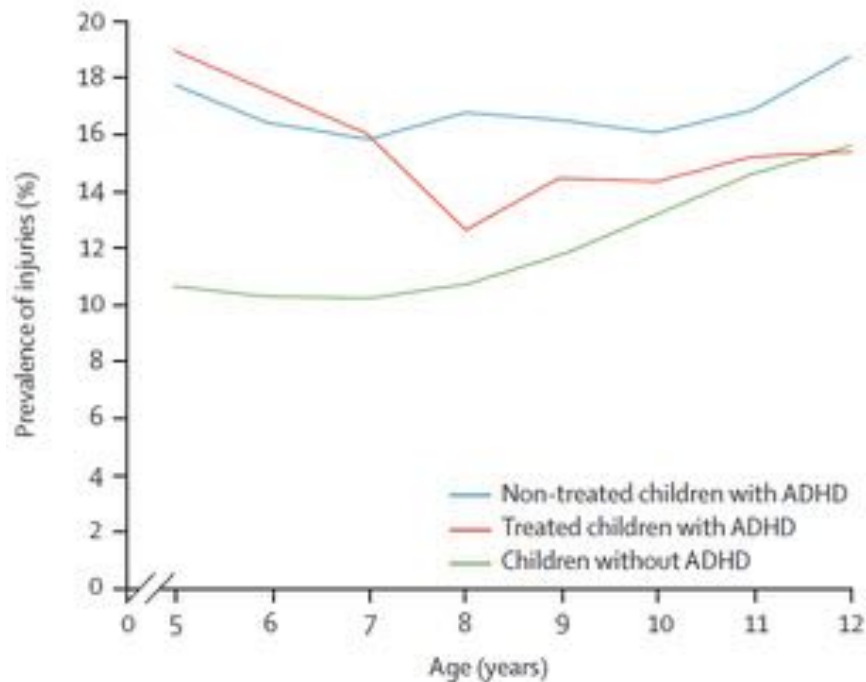


Incidence rate ratio (IRR) of suicide attempts throughout the time before and after methylphenidate exposure. The solid line is the estimated IRR, the dashed lines indicate the 95% CI, and the blue dashed line indicates baseline IRR.

Man et al., Jama Psychiatry, 2017

...Unfälle

30% Reduktion in
Notaufnahmen



*Dalsgaard et al.,
Lancet Psychiatry, 2015*

...Mortalität

Sun, et al, Jama Psychiatry, 2019

Chen et al, Br J Psychiatry, 2020

17% Reduktion pro
100 Tage Medikation

...Suchtgefahr

27-43% Reduktion
Rückfälle

*Chang et al.,
JCPP, 2014*

Stellungnahme



Internationale Konsenserklärung zu Screening, Diagnostik und Behandlung von Jugendlichen und Heranwachsenden mit Aufmerksam- keitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und gleichzeitigen Störungen durch Substanzgebrauch

- Langwirksame Präparate
- Einbettung in PT
- Kein Konsens bzgl. Bedarf einer abstinenten Phase vor Medikation

Özgen et al., 2021

- ▶ Wirkmechanismus: hemmt v.a. NAT, indirekter Agonist peripherer und zentraler α -/ β -adrenerger Rezeptoren, Antagonist NMDA-Rezeptor
- ▶ Dosierung: Einstieg: 0,5mg/kg KG
Erhaltung: 1,2 mg/kg KG,
1-2 Gaben/Tag

ABER: langsamere Eindosierung verbessert Verträglichkeit

- ▶ Kapseln dürfen nicht geöffnet werden
- ▶ Volle Wirksamkeit erst nach mehreren Wochen
- ▶ Medikation der Wahl bei Tic-Störung
- ▶ Warnhinweis Suizidalität; Suizidgedanken häufiger, jedoch in Studien keine Suizide



- ▶ Wirkmechanismus: α_2 -Adrenozeptor-Agonist
- ▶ Dosierung: Einstieg: 1mg/d, Aufdosierung: 1mg/Woche
Erhaltungsdosis: 1-4mg/d
1(-2) Gaben/d (morgens oder abends)
- ▶ Einnahme: nicht mit fettreicher Nahrung o. Grapefruitsaft
- ▶ Indikation: bei Nicht-Ansprechen auf andere ADHS-spezifische Präparate, bei komorbider Tic-Störung
- ▶ In Kombination mit Psychostimulanzien einsetzbar
- ▶ Monitoring: Familienanamnese, RR, Puls, EKG (QTc-Verlängerung!), Gewicht (Adipositas!)
- ▶ Metabolisierung über CYP3A4 (Cave Interaktion z.B. mit einzelnen Kontrazeptiva, Antibiotika, SSRIs)



Allgemein

- ▶ 1. Wahl: Mph
- ▶ 2. Wahl: Amphetamin-Derivate und Atx
- ▶ Alternative Arzneimittel: Guanfacin, (evtl. Clonidin)

Komorbidität

- ▶ Substanzmissbrauch: Atx, retardierte Mph-Präparate, Lisdexamfetamin
- ▶ Ticstörung: Atx kann 1. Wahl sein, an Guanfacin denken
- ▶ Epilepsie: Studienlage spricht für effektiven Einsatz von Mph unter enger Indikationsstellung und Verlaufskontrolle
- ▶ Intelligenzminderung: moderate Effektstärken von Mph, Dosierung nur bis 0,6mg/kg KG, höhere UAW-Rate



Kontrolluntersuchungen nach S3-Leitlinie

Vor Medikation:

1. BE (Diff.BB, SD, Leber, Niere, Elektrolyte)
2. EKG (langer Streifen)
3. Größe, Gewicht
4. RR, Puls

Nach Aufdosierung (i.d.R. Zieldosierung):

1. Größe, alle 6 Monate
2. Gewicht, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten, dann alle 6 Monate
3. RR, Puls, alle 3 Monate

EKG und BE nur bei klinischer Indikation



- ▶ grundsätzlich längerfristig
- ▶ kontinuierliche Einnahme wichtig
- ▶ regelmäßige Verlaufskontrollen, evtl. Dosisanpassung
- ▶ jährliche Auslassversuche in durchschnittlichen Belastungssituationen
- ▶ mitunter Indikation bis ins Erwachsenenalter



Cannabis als Therapie?

▶ <https://www.dgkjp.de/cannabislegalisierung/>

- ▶ „Cannabiskonsum in Pubertät und Adoleszenz führen zu **strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn** mit der Folge von Einbußen in Gedächtnis-, Lern- und Erinnerungsleistungen sowie Minderungen der Aufmerksamkeit, Denkleistung und Intelligenz“
- ▶ „Bei vulnerablen Personen besteht ein dosisabhängiger Zusammenhang mit **depressiven Störungen, Suizidalität, bipolaren Störungen, Angsterkrankungen** sowie zusätzlichem Missbrauch von **Alkohol und anderen illegalen Drogen** [25]. Cannabiskonsum kann bei ansonsten unauffälligen Menschen mit einer bestimmten genetischen Disposition **Psychosen** auslösen und den **Verlauf schizophrener Psychosen** deutlich verschlechtern [26]. Bei Cannabiskonsum in der Schwangerschaft werden **Frühgeburten und Entwicklungsstörungen** des Kindes beobachtet [27].“
- ▶ http://www.adhs-deutschland.de/desktopdefault.aspx/tabid-8/19_read-10116/
- ▶ Cannabis KEINE Therapieoption bei ADHS

