



Themenschwerpunkt

Pharmakotherapie bei ADHS im Erwachsenenalter: Eine Bestandsaufnahme

Dominique Eich-Höchli, Erich Seifritz und Philipp Eich

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Zusammenfassung. Nimmt man heute, im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin (EBM), Leitlinien als Maßstab für die medikamentöse Therapie der ADHS im Erwachsenenalter, so hat sich in den vergangenen 10 Jahren wenig verändert: Methylphenidat ist weiterhin auf Platz Nr. 1 und Medikament der ersten Wahl. Einige vielversprechende und in den USA zugelassene Substanzen sind bei uns weiterhin off-label, beziehungsweise im Zulassungsverfahren blockiert. Doch es besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich in den kommenden Jahren etwas bewegen wird. Bis zu 80 % der ADHS-Betroffenen haben Komorbiditäten sowohl im psychischen als auch im somatischen Bereich. Aus diesen Gründen ist es hilfreich, wenn mit den neuen Substanzen «zwei Fliegen mit einer Klappe» behandelt werden können, zum Beispiel ADHS und soziale Phobien beziehungsweise ADHS und komorbider Alkoholmissbrauch mit Atomoxetin. Die Erweiterung des pharmakologischen Armamentariums ist auch deshalb dringend notwendig, weil ADHS-Betroffene dank Internet und Chatrooms maßgeschneiderte Lösungen, unbesehen der Vorgaben von EBM, für sich suchen und fordern. Die Integration der medikamentösen Behandlung in einen multimodalen Ansatz entspricht dem heutigen Goldstandard.

Schlüsselwörter: ADHS, erwachsen, Medikament, Behandlung, Psychopharmakologie

Pharmacotherapy of ADHD in adults: A Survey

Abstract. In the current age of evidence-based medicine (EBM), taking guidelines as a measuring stick for drug therapy in adult ADHD shows that not much has changed in the past 10 years: methylphenidate is still number one and first-line treatment. Here, some promising drugs available in the US are still off-label or stuck in the admission process, but there's hope that something will move in coming years. Up to 80 % of individuals with ADHD have both psychic and somatic comorbidities. It is therefore helpful if new drugs can treat “two birds with one stone”, e. g. atomoxetine for ADHD and social phobia, or ADHS and comorbid alcohol abuse. The expansion of the therapeutic armamentarium is urgent also for the reason that individuals with ADHD look to the internet and chat rooms for tailored solutions to their problems, independently of EBM guidelines. The integration of drug treatment into a multimodal approach represents today's gold standard.

Keywords: ADHD, adult, drug treatment, psychopharmacology

Vorbemerkungen

Gerade in der Behandlung der ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit/ Hyperaktivitätsstörung) gilt der alte medizinische Grundsatz: Zuerst Untersuchung, darauf Diagnosestellung und erst dann Therapie. Bezogen auf die ADHS heisst dies, es gibt keine Verschreibung von aufmerksamkeitsfördernden Substanzen, ohne dass ein Patient lege artis untersucht und gemäss den aktuell geltenden Diagnosesystemen (ICD-10, DSM-5) diagnostiziert worden ist. Der Leidensdruck ist dabei auch mitentscheidend für eine nachfolgen-

de Behandlung. Der vorliegende Artikel orientiert sich am Beitrag von Kordon und Hofecker Fallahpour (2006) zum gleichen Thema und wurde als update gedacht.

Aus Sicht der Autoren ergeben sich folgende Veränderungen in den letzten acht Jahren:

1. In der Diagnostik von ADHS hat sich wenig verändert (gleiche ICD-10 Kriterien, DSM-5 mit weitgehend unveränderter Kernsymptomatik, angepasst auf das Erwachsenenalter).
2. Die Akzeptanz der ADHS als psychische Störung im Erwachsenenalter hat sich weiter etabliert und fin-

det Einlass auch in die Presse (z.B. «20min» vom 04.03.2014: Vier Prozent der jungen Männer sollen gemäss einer Studie der Universität Zürich ADHS haben).

3. Neue Substanzen haben das Armamentarium für die ADHS-Behandlung erweitert (Concerta® und Focalin XR® in der Schweiz, Medikinet-adult® und Ritalin adult in Deutschland, Strattera® in Deutschland, Österreich und ab Herbst 2014 auch in der Schweiz, und Elvanse® ebenfalls ab Herbst 2014 in der Schweiz).

Pharmakotherapie von ADHS im Rahmen der multimodalen Behandlung

Die seit vielen Jahren übliche Therapie der ADHS, die sogenannte multimodale Behandlung, ist eine Kombinationstherapie bestehend aus Pharmakotherapie, Psychotherapie, psychosozialer Beratung (Psychoedukation) und Selbsthilfe. Kooij (2013) weist darauf hin, dass Psychoedukation auf verschiedene Art und Weise geleistet werden kann: Telefonisch, per e-Mail, im Internet, durch Flyer und Bücher, anhand von Videos oder Filmen sowie im Gespräch mit Therapeuten. Der beste Weg ist, die Psychoedukation repetitiv und redundant zu gestalten.

Die deutschsprachigen Leitlinien (www.dgppn.de/stellungnahmen/adhs-erwachsenen) weisen auf folgende Punkte hin (Rösler & Philipsen, 2014):

- Allein aus der Diagnose leitet sich keine Behandlungsnotwendigkeit ab
- Behandlung erst dann, wenn eindeutig durch ADHS
 - in einem Lebensbereich ausgeprägte Störungen oder
 - in mehreren Lebensbereichen leichte Störungen oder
 - krankheitswertige Symptome nachgewiesen sind
- Therapiekonzept grundsätzlich multimodal anlegen
- Monotherapien sollten begründet werden
- Komorbide Störungen sind die Regel und müssen berücksichtigt werden.

Die umfassendsten Leitlinien sind die britischen NICE-Guidelines des «National Institute for Health and Care Excellence» (www.guidance.nice.org.uk). Es handelt sich um die «Clinical Guideline 72» vom Sept. 2008, ohne therapeutisch relevante Veränderungen bei der Überarbeitung 2012. Wichtig für die Auswahl eines Medikamentes sind hier folgende Faktoren:

- Präferenzen des Patienten
- Komorbiditäten (Angst- und depressive Störungen; Abhängigkeiten)
- Gefahr des «Abzweigens» oder des Missbrauchs der Medikation
- Verbesserung der Therapietreue
- Reduktion des Stigmas (Einmaldosierung)
- Pharmakokinetisches Profil
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen
- Vorteile der Dosierung (Einmaldosierung/verzögerte Freisetzung)

Einen anschaulichen Überblick, visuell hervorragend gestaltet, bieten Stahl und Mignon in «Stahl's Illustrated Attention Deficit Hyperactivity Disorder» (2009). Die Bandbreite der aufgeführten Medikamente entspricht allerdings den in den USA zugelassenen Substanzen.

Pharmakologische Behandlung von ADHS (in A, CH, D)

Die Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung der ADHS sind Psychostimulanzien. Sie werden eingeteilt in zwei Hauptgruppen, den Methylphenidat-basierten Psychostimulanzien und den Amphetamin-basierten Stimulanzien. Als dritte Gruppe sind unter dem Begriff Nicht-Psychostimulanzien in erster Linie verschiedene Substanzgruppen zusammengefasst: Alte, sogenannte trizyklische Antidepressiva, neuere Antidepressiva (dual-aktive Wiederaufnahme-Hemmer, Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) sowie einige weitere Substanzen. Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der gängigen Medikamente und deren Zulassungsstatus sowie Dosierung.

Methylphenidat-basierte Psychostimulanzien

Methylphenidat-basierte Psychostimulanzien (MPH) beeinflussen den Stoffwechsel und die Ausschüttung der beiden Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin. Die Hauptwirkung von MPH beruht auf der Blockade des Dopamintransporters am synaptischen Spalt, was als Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmung bezeichnet wird. Weiter hemmt MPH das wichtige Abbau-Enzym für Katecholamine (Dopamin, Noradrenalin), die Monoaminoxidase. Dies führt zu einer Anreicherung von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. Zudem wirkt MPH indirekt als Noradrenalin-Agonist. Für detaillierte Ausführungen wird auf die Darstellung in Krause und Krause (2014) verwiesen.

MPH wird allgemein oral eingenommen. Die Resorption findet im Gastrointestinaltrakt statt, die Passage der Blut-Hirn-Schranke erfolgt rasch, so dass die maximalen Plasmakonzentrationswerte nach 90 bis 150 Minuten auftreten. Die Erfahrung zeigt, dass oft über eine erste Wirkung bereits nach 20 bis 30 Minuten berichtet wird. Die maximale Wirkung wird nach 1 bis 3 Stunden, das Nachlassen schon nach 3 bis 6 Stunden mit grossen individuellen Unterschieden angegeben. Diese Angaben gelten für nicht-retardiertes MPH. Dieses soll nach dem Essen eingenommen werden, da MPH als unerwünschte Nebenwirkung den Appetit hemmt. Auf Grund der kurzen Wirkungsdauer wird MPH in der Regel mehrfach pro Tag dosiert, was von den Patienten als umständlich empfunden und oft häufig vergessen wird (Problem: «Essen und Vergessen»). Die NICE Guideline (2008) empfiehlt als Mittelwert eine MPH-Dosis von 60 mg/Tag für Erwachsene. Interindividuell finden sich

grosse Dosisunterschiede von 15 mg/Tag bis über 120 mg/Tag. Es empfiehlt sich, mit einer tiefen Dosis (beispielsweise 3 × 5 mg MPH/Tag) zu beginnen und schrittweise die Tagesdosis zu erhöhen, bis eine vom Patienten berichtete deutliche Symptomverbesserung erreicht wird. Aus kli-

nischer Erfahrung ist eine Ko-Medikation (off-label) mit neueren Antidepressiva (Bupropion, Duloxetin oder Venlafaxin) oft hilfreich. Mit diesem Vorgehen kann die MPH-Maximaldosis tief gehalten werden, was nicht selten dem Wunsch der Patienten entspricht.

Tabelle 1

Medikamente zur Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter

	Zulassung für Erwachsene			Deckung durch Krankenkassen			Empfohlene mittlere Dosis (mg)	Wirkungsdauer (Stunden)
	CH	D	A	CH	D	A		
Methylphenidat-basierte Psychostimulanzien								
Ritalin®	-	-	-	-	-	-	60	1–4
Ritalin SR®	-	-	-	-	-	-	60	8
Ritalin LA®	-	-	-	-	-	-	60	12
Ritalin adult®	-	06/2014	-	-	-	-	80	8
Concerta®		a	a	07/2009	a	a	72	12
Medikinet® adult/MR	a		a	a	07/2011	a	60	7
Equasym® XR	-	-	-	-	-	-	60	7
Focalin XR®		-	-	12/2009	-	-	20	8–12
Amphetamin-basierte Psychostimulanzien								
Dexamphetamin sulfas (Attentin®)	off-label ^b	-	-	-	-	-	10–20	4–5
Lisdexamphetamin dimesylate (Elvanse®)		-	-	11/2014	-	-	30–70	8
Nicht-stimulierende Substanzen								
Atomoxetin (Strattera®)				2015 ^c	-	-	100	24
Neuere Antidepressiva: Off-label/keine Indikation für ADHS								
Reboxetin (Edronax®) ^d	-	-	-	f	d	f	4–8	13
Bupropion (Wellbutrin XR® in CH, Elontril® in D)	-	-	-	f	f	f	150–300	20
Duloxetin (Cymbalta®)	-	-	-	f	f	f	120	8–17
Venlafaxin (Efexor ER® in CH, Trevilor® retard in D)	-	-	-	f	f	f	≤ 375	15
Agomelatin (Valdoxan®)	-	-	-	f	f	f	25–50	1–2
Andere Substanzen ohne Indikation für ADHS								
Modafinil (Modasomil®/Vigil®)	-	-	-	e	e	e	200–400	15
Memantin (Axura®, Ebixa®, Memando®)	-	-	-	-	-	-	20	60–100
Melatonin (Circadin®)	-	-	-	-	-	-	2	4
Omega-3 Fettsäuren (Equazen IQ®)	-	-	-	-	-	-	250	unbekannt
Substanzen mit Indikation für ADHS in USA								
Methylphenidat-Transdermal System (MTS; «Patches»)	-	-	-	-	-	-	10–30	12
Adderall®, Adderall XR®	-	-	-	-	-	-	5/10–30	1–2/10–12
Guanfacin (Intuniv®)	-	-	-	-	-	-	1–4	8

Anmerkungen: - = nicht zugelassen für ADHS im Erwachsenenalter

^a nur wenn schon im Kindes- oder Jugendalter mit positivem Effekt eingesetzt

^b in vereinzelt Schweizer Apotheken zum off-label Gebrauch erhältlich

^c voraussichtlich

^d wird in Deutschland nicht mehr von den Krankenkassen übernommen, da Wirkung zweifelhaft (Eyding et al., 2010)

^e wird in der Regel für die Indikationen ADHS und Depression nicht übernommen

^f wird für die Indikation ADHS nicht übernommen

Vor allem wegen der kurzen Wirkungsdauer von MPH sind retardierte oder Langzeit-Präparate sinnvoll. Für das allererste MPH-Präparat, Ritalin®, gibt es die Retard-Formulierung Ritalin SR®, Ritalin LA® und Ritalin adult® (nur D). Vorteile der genannten Präparate sind die Einmalgabe morgens und eine Wirkungsdauer von bis zu 8 Stunden. Die zwei neueren Retard-Formulierungen auf dem Markt, Medikinet® adult (in der CH Medikinet MR®) und Equasym®, unterscheiden sich von Ritalin LA® durch eine andere Verteilung der zwei Wirkungsmaxima (initialer Peak und zweiter Peak nach 6 Stunden). Ein neues, ausgeklügeltes MPH-Abgabesystem, welches bei morgendlicher Einmalgabe eine anhaltende Wirkung über den Tag gewährleistet, nennt sich OROS (osmotic controlled release oral delivery system). Diese Technik wird bei Concerta® angewendet, einem weiteren MPH-Retard-Präparat.

Eine innovative Applikationsart von MPH sind Pflaster, sogenannte Patches. Das System nennt sich «Methylphenidat Transdermal System» (MTS) und wurde in den USA entwickelt und ist auch nur dort erhältlich. Das MTS ist bisher nur für ADHS-betroffene Kinder und Adoleszente von 6 bis max. 17 Jahren von der FDA zugelassen. Eine Zulassung in Europa wird nicht angestrebt.

Wirkung von MPH

Wegen eines erheblichen First-pass-Metabolismus in der Leber beträgt die Bio-Verfügbarkeit nur etwa 30 % (dies ist die Fraktion der Substanz, welche im Gehirn wirksam werden kann). Die maximalen Plasmaspiegel sind nach ca. 2 Stunden (bei Ritalin SR nach 3 Std.) erreicht. Klinisch bzw. von den Patienten berichtet, tritt die MPH-Wirkung bei nicht-retardiertem MPH rasch, meist schon nach 30–60 Minuten auf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Die wichtigsten Nebenwirkungen (UAW) leiten sich aus den dopaminergen und noradrenergen Wirkungen von MPH ab: Es sind am häufigsten Kopfschmerzen, innere Unruhe, Schlafstörungen, Anstieg von Blutdruck und Puls und die schon erwähnte Appetitminderung. Seltener können aber auch Tic-Störungen, Herzrhythmusstörungen, Angst- und Spannungszustände sowie Psychosen, Depressionen, Tremor, epileptische Anfälle und sehr selten Gewöhnung auftreten. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind selten, da MPH zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden wird.

Es bestehen absolute Kontraindikationen für die folgenden Zustandsbilder:

- Psychose
- Glaukom
- Hyperthyreose
- Schwangerschaft

- gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern
- Hypertonie, Arrhythmien

Relative Kontraindikationen sind:

- Suchtproblematik
- schwere aggressive Impulsdurchbrüche

Das Management von UAW bei Therapie mit Stimulanzien ist wichtig und erfordert regelmässige Kontrolle. Insbesondere sind die häufigen Komorbiditäten nicht nur bei der Auswahl der geeigneten Medikation, sondern auch bei Nebenwirkungen zu beachten. Treten dysphorische Stimmungen auf, ist eine zusätzliche affektive Störung zu berücksichtigen (z. B. eine bipolare Störung). Ob dann eine kombinierte Pharmakotherapie angezeigt ist, wird heute in Europa noch kontrovers diskutiert. Kommen ohne entsprechende Vorgeschichte psychotische Symptome vor, sollte auf Drogenkonsum getestet werden. Meistens sind die Stimulanzien dann zu sistieren! Werden Rebound-Phänomene (Wiederauftreten von ADHS-Symptomen einige Stunden nach MPH-Einnahme) wie Schwankungen der Konzentrationsfähigkeit und zunehmende innere Unruhe berichtet, empfiehlt es sich, auf langwirksame Präparate umstellen. Unter MPH können Tics vermehrt auftreten. Hier muss unterschieden werden, ob eine Tic-Erkrankung bestanden hat oder ob die Tic-Störung als UAW neu auftritt. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei Erwachsenen Tics nur selten auftreten und wenn, dann transient am Anfang der Therapie.

Vermehrte Aufmerksamkeit wurde in den letzten Jahren den kardiovaskulären Komplikationen unter MPH gewidmet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen MPH und plötzlichem Herztod konnte nicht belegt werden (Habel et al., 2011; Olfson et al., 2012).

Suchtpotenzial

Befürchtungen zu Gewöhnung und Suchtpotenzial von MPH sind so alt wie die Substanz. Es sind vor allem theoretische Überlegungen (Analogie mit Kokain), welche die entsprechenden Ängste schüren. Aus klinischer Sicht wird das Missbrauchspotenzial von Stimulanzien (MPH und Amphetamin) bei ADHS überschätzt. Studien hierzu haben Biedermann, Wilens, Mick, Spencer und Faraone (1999) geliefert. Diese zeigen im Längsverlauf, dass eine konsequente MPH-Therapie Betroffene im Gegenteil vor einer Suchtentwicklung schützt. Dies ist insofern bedeutsam, als Substanzabhängigkeiten (Nikotin, THC, Kokain, Alkohol) wichtige Komorbiditäten sind.

Amphetamin-basierte Psychostimulanzien

Amphetamin ist pharmakologisch potenter in der Dopamin- und Noradrenalinausschüttung als Methylphenidat

und, wie klinische Studien aus den USA zeigen, mindestens so erfolgsversprechend in der Behandlung schwieriger bzw. komplexer ADHS-Betroffener. Entsprechend werden Amphetamin-basierte Psychostimulanzien bei mangelndem Ansprechen auf MPH sowohl von der NICE Guideline (2008) als auch von den DGPPN-Leitlinien als Mittel zweiter Wahl empfohlen (Ebert, Krause & Roth-Sackenheim, 2003).

Amphetamin ist ein Racemat, bestehend aus den beiden D(Dextro)- und L(Laevo)-Amphetamin Isomeren. Dextroamphetamin ist wirksamer im ZNS als L-Amphetamin. Ersteres erhöht die Ausschüttung von Dopamin und Noradrenalin an der Synapse, wirkt mit 4 bis 5 Stunden länger als MPH und ist doppelt so wirksam. In den letzten zehn Jahren hat sich die Studienlage für Dexamphetamin stark verbessert (Biederman, Mandler, Krishnan & Findling, 2006; Biederman et al., 2005; Faraone & Glatt, 2010; Spencer et al., 2001; Weisler, Biederman, Spencer & Wilens, 2005; Weisler et al., 2006).

Lisdexamphetamin (LDX, Elvanse®) ist eine langwirksame Prodrug, die zunächst oral aufgenommen wird und pharmakologisch inaktiv ist. Die Aufspaltung in L-Lysin und das aktive D-Amphetamin erfolgt in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Die Wirkung hält über 12 Stunden an. Aus diesem Wirkmechanismus folgt, dass es bei allfälliger Injektion kein Flash vermittelt, ein geringes Abhängigkeitspotenzial und eine geringe pharmakokinetische Variabilität hat. Der konstante positive Effekt auf die Symptomatik über 12 Monate wurde von Mattingly et al. (2013) und Weisler et al. (2009) beschrieben. Die Einstellung auf LDX erfolgt üblicherweise mit einer Initialdosis von 30 mg, einmal täglich morgens. Die Dosierung ist individuell zu wählen und soll den therapeutischen Erfordernissen, bzw. dem Ansprechen der Patienten/innen angepasst werden. Die Tagesdosis kann wöchentlich in Schritten von 20 mg erhöht und bis auf die höchste empfohlene Dosis von 70 mg pro Tag gesteigert werden. Faraone, Spencer, Kollins, Glatt und Goodman (2012) empfehlen höhere LDX-Dosen für ADHS-Betroffene mit starker Ausprägung.

Häufige UAW von LDX sind Infekte der oberen Atemwege, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Mundtrockenheit sowie Appetitminderung und Irritabilität. Für die kardiovaskulären UAW gelten ähnliche Beobachtungen wie bei MPH. Aufgrund seines geringen Suchtpotenzials kann LDX auch bei komorbid substanzabhängigen Personen zur Behandlung der ADHS eingesetzt werden.

Nicht-stimulierende Substanzen

Atomoxetin

Atomoxetin (Strattera®) ist ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, welcher in vielen Ländern (u. a. USA und Europa) sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter zugelassen ist. Die NICE-Guideline (2008) hält zur

Indikation fest, dass Atomoxetin als Medikament erster Wahl gegeben werden sollte, wenn der Verdacht auf eine Abhängigkeitsstörung und Abzweigen (zum Beispiel im Gefängnis) besteht. Die Verschreibung von Medikamenten bei ADHS-Betroffenen mit Abhängigkeitsstörungen sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung beider Störungen gemacht werden.

Atomoxetin wird schnell und gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 63 bis 94 %. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach oraler Einnahme wird nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Proteinbindung beträgt 98 %. Atomoxetin wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) verstoffwechselt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,6 Stunden bei Personen mit normaler Verstoffwechselung in der Leber («extensive Metabolizer»). Sogenannte «poor Metabolizer», ca. 7 % der kaukasischen Bevölkerung, haben dagegen eine deutlich verlängerte T_{1/2} von 21 Stunden. Dies bedeutet, dass bei dieser Subgruppe Atomoxetin vorsichtig und langsam auf- und weniger hoch dosiert werden soll. Hinweise auf langsame Verstoffwechselung finden sich im Auftreten der Nebenwirkungen oder ev. durch Interaktionen. Im Hinblick auf die Kombination mit Antidepressiva vom Serotonin-Wiederaufnahme-Typ (SSRI) ist auf die Hemmung von CYP2D6 durch Fluoxetin und Paroxetin hinzuweisen.

Wirkung von Atomoxetin

Vorteile von Atomoxetin sind die tägliche Einmalgabe, die 24-Stundenwirkung und die Zugehörigkeit zu den Nicht-Stimulanzien. Es unterliegt somit nicht dem Betäubungsmittelgesetz. Aufgrund der nicht-euphorisierenden Wirkung und dem Fehlen eines Dopaminanstieges im Nucleus accumbens hat Atomoxetin kein Missbrauchspotenzial (Bymaster et al., 2002). Zudem kann Atomoxetin bei ADHS-Begleitstörungen wie Alkoholabhängigkeitssyndrom und sozialer Phobie verordnet werden. Die Kapseln enthalten weder Laktose noch Gluten. Die Wirkung von Atomoxetin bei erwachsenen ADHS-Patienten wurde ausführlich wissenschaftlich belegt, in 6 Kurzzeitstudien (z. B. Adler et al., 2008; Wilens et al., 2008), 3 Langzeitstudien und einer offenen Wirksamkeitsstudie über 4 Jahre. Auch die Einnahmehäufigkeit wurde untersucht, wobei die 2 × tägliche Gabe Vorteile gegenüber der Gabe 1 mal täglich ergab.

Dosierung und Anwendung

Üblicherweise erfolgt die Atomoxetin-Gabe als Einmaldosierung am Morgen. In der Praxis hat sich bewährt, mit einer Anfangsdosis von 18 oder 25 mg zu beginnen. Es existieren entsprechende Starterpackungen. Die in der Fachinformation empfohlene Anfangsdosis von 40 mg hat sich wegen Auftreten von UAWs nicht bewährt. Eine schrittweise,

2-wöchentliche Steigerung bis auf 100 mg ist in der Regel gut verträglich. Die Fachinformation empfiehlt eine maximale Tagesdosis von 100 mg, höhere Dosierungen wurden nicht systematisch untersucht und sind damit off-label.

Nebenwirkungsprofil

Dieses lässt sich aus der spezifischen Noradrenalin-anreichernden Wirkung ableiten. Häufige Symptome sind Kopfweh, Übelkeit, Schwindel, Appetitverlust sowie Veränderungen der Stimmung. Es kann sowohl Müdigkeit bewirken als auch den Antrieb verstärken. Sehr selten werden Leberschädigung oder akutes Leberversagen genannt. Die amerikanische Aufsichtsbehörde FDA verlangt einen Warnhinweis bezüglich des Auftretens von Suizidgedanken; auch die englische NICE Guideline warnt vor Suizidalität und Agitiertheit bei jüngeren Menschen vor dem 30. Altersjahr. In Deutschland gibt es zwei «rote Handbriefe». Der erste bezieht sich auf Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen, der zweite auf das Risiko eines Blutdruck-/Herzfrequenz-Anstiegs. Die NICE Guideline hält weiter fest, dass weder EKG noch Bestimmung der Leberenzyme empfohlen werden. Dafür sollen sexuelle Dysfunktionen und die Dysmenorrhoe überwacht werden.

Reboxetin

Eine Alternative mit dem gleichen Wirkmechanismus der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung ist Reboxetin. Diese Substanz ist in D und der CH als Antidepressivum zugelassen und nicht für die Therapie der ADHS (off-label use). Allerdings besteht in D keine Krankenkassendeckung mehr, da die antidepressive Wirkung fraglich ist (Eyding et al., 2010).

Bupropion

Bupropion ist ein selektiver Wiederaufnahmehemmer der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin. Die Eliminationshalbwertszeit des Hauptmetaboliten beträgt ca. 20 Stunden in der retardierten Form. Die in D und der CH erhältliche Wirksubstanz ist die extrem retardierte Bupropion XR Tablette. Bupropion ist als Antidepressivum und als Substanz zur Nikotinentwöhnung zugelassen. Die zugelassene Dosierung beträgt 150 bis 300 mg pro Tag. Die Therapie mit Bupropion in höheren Dosen bis 450 mg (in den USA zugelassen) und die Behandlung der ADHS sind off-label (Wilens et al., 2005).

Duloxetin

Duloxetin ist ein dual wirkendes Antidepressivum, welches die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin

hemmt. Indikationen sind neben depressiven Störungen die generalisierte Angststörung und Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie (Bilodeau et al., 2014). Auch hier ist die Zulassung zur Behandlung der ADHS nicht gegeben. Das Absetzen sollte schrittweise erfolgen, da Absetzsymptome beschrieben wurden.

Venlafaxin

Venlafaxin ist ebenfalls ein dual wirksames Antidepressivum mit serotonerger und noradrenerger Wirkung. In höheren Dosierungen von über 400 mg ist auch die Dopamin-Wiederaufnahme gehemmt. Die Indikationen umfassen depressive Störungen, soziale Phobien, generalisierte Angststörungen sowie Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie. Die Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) beträgt ca. 15 Stunden für die retardierte Form, eine maximale Dosierung von 375 mg pro Tag wird empfohlen. Die ADHS-Indikation ist off-label, jedoch sind verschiedene offene und kürzlich auch eine doppelblinde und kontrollierte Studie bei ADHS im Erwachsenenalter durchgeführt worden (Amiri et al., 2012).

Agomelatin

Agomelatin (Valdoxan®) besitzt eine dem Melatonin ähnliche Struktur, weist aber eine Affinität für die Melatonin-Rezeptoren vom Typ MT_1 und MT_2 im Nucleus suprachiasmaticus auf. Dazu kommt eine antagonistische Wirkung am Serotonin-Rezeptor $5-HT_{2C}$. Indikation sind depressive Episoden. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg und kann nach 2-wöchiger Behandlung bei ausbleibendem Erfolg auf 50 mg pro Tag erhöht werden. Die Substanz ist insgesamt gut verträglich (keine Sedation), jedoch sind Fälle von Leberschädigung beschrieben. Regelmässige Leberfunktionstests werden empfohlen. Die Anwendung bei ADHS ist analog zu Melatonin off-label und wird mit der gleichen Zielsetzung verordnet: Resynchronisation der circadianen Rhythmen.

Modafinil

Modafinil ist eine interessante Substanz. Ein Teil der Wirkung wird durch einen zentral vermittelten, selektiven α_1 -Agonismus verursacht. Modafinil verbessert beim Menschen die Vigilanz und steigert die motorische Aktivität. Indikation ist die exzessive Schläfrigkeit (definiert als Schwierigkeit, wachzubleiben und eine erhöhte Einschlafneigung in unangemessenen Situationen) in Zusammenhang mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie. In den letzten Jahren wurde der Indikationsbereich durch einen «Rote-Hand-Brief» (Feb. 2011) für D eingeschränkt. In der CH und D ist Modafinil rezeptpflichtig, in der Schweiz Abgabekategorie A, in D seit März 2008 nicht mehr be-

täubungsmittel-rezeptpflichtig. Die Verordnung bei ADHS oder Depression geschieht off-label und wird von den Krankenkassen meist nicht erstattet

Guanfacin

Guanfacin, ein zentraler α_2 -Agonist, ist weniger sedierend und antihypertensiv. Die Substanz ist in verschiedenen Ländern unter dem Markennamen Intuniv® im Handel, jedoch in der CH und D nicht zugelassen. Auch in den USA ist Guanfacin für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter nicht zugelassen.

Memantin

Memantin ist ein Antagonist am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor und erhöht auf diesem Weg die Dopaminkonzentration im präfrontalen Cortex. Die Indikation für diese Substanz ist die Demenz vom Alzheimer-Typ. Es wurde eine Studie mit dieser Substanz bei 14 erwachsenen ADHS-Betroffenen durchgeführt (Surman et al., 2013).

Melatonin

Melatonin ist in den USA und Kanada seit vielen Jahren als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich und wird für die verschiedensten Heilwirkungen beworben. In der EU ist Melatonin (Circadin®) seit 2007 als Arzneimittel zur kurzfristigen Behandlung der primären Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen. Die empfohlene Dosierung beträgt 2 mg und soll 1 bis 2 Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit eingenommen werden. ADHS-Betroffene sind oft nachtaktiv und haben eine Dysregulation der circadianen Rhythmen. Sie leiden unter Einschlafstörungen. Die längerfristige Gabe von Circadin® (auch bei jüngeren Betroffenen) ist off-label. Die Substanz wirkt schlafanstossend und stabilisiert damit den Schlafrhythmus. Dosen bis zu 6 mg können notwendig sein.

Komplementäre und alternative Behandlungsstrategien

Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Zusammensetzung von *Omega-3-Fettsäuren* im Plasma und den Erythrozyten-Membranen von ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt. Omega-3-Fettsäuren haben entzündungshemmende Eigenschaften und können die Durchlässigkeit von Zellmembranen im ZNS und ihrer Phospholipidzusammensetzung verändern. Diese Veränderungen haben Auswirkungen auf die Serotonin- und Dopaminneurotransmission. In einer Übersichtsarbeit zum Thema wurden die im PubMed veröffentlichten Arbeiten in der Zeit von 1996 bis 2010 zusammengefasst. Es

wurde eine bescheidene, aber signifikante Verbesserung mit Omega-3 Fettsäuren, vor allem in höheren Dosierungen gefunden. Im Vergleich zu Psychostimulantien, Atomoxetin oder α_2 -Agonisten wurde die Wirkung als gering beurteilt (Bloch & Qawasmi, 2011).

Schlussfolgerungen

In den letzten 10 Jahren hat sich in der medikamentösen Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter erfreulicherweise etwas getan. Neu sind retardierte Methylphenidat-basierte Substanzen sowie Atomoxetin zugelassen und werden von den Krankenkassen vergütet. Die Situation in den drei deutschsprachigen Ländern ist unterschiedlich: In Deutschland sind Atomoxetin/Strattera®, Methylphenidat/Medikinet® adult, Ritalin® adult und Concerta® zugelassen, letzteres mit der Limitation, dass die betreffende Substanz schon im Kindes- und Jugendalter mit positivem Effekt eingesetzt wurde. In Österreich sind heute Atomoxetin/Strattera®, Medikinet MR und Concerta® zugelassen, die letzten beiden mit derselben Limitation. In der Schweiz für das Erwachsenenalter zugelassen sind Methylphenidat/Concerta®, Dex-Methylphenidat/Focalin XR®, Lisdexamphetamin und Methylphenidat/Medikinet® MR, letzteres mit der oben erwähnten Limitation. Atomoxetin wird voraussichtlich in den kommenden Monaten die Kassenzulässigkeit erhalten. Von der differenzierten Palette der amerikanischen Behandlungsmöglichkeiten sind wir in Europa jedoch noch weit entfernt. Es entspricht der klinischen Erfahrung, dass die meist langjährige ADHS-Therapie individuell angepasst werden und «sitzen» muss. Nur wem die Jacke passt, der zieht sie sich an. Klar ist, um beim Bild der Kleidung zu bleiben, dass neben der Pharmakotherapie (Jacke) im Sinne der multimodalen Therapie noch weitere Kleidungsstücke dazugehören.

Literatur

- Adler, L. A., Liebowitz, M., Kronenberger, W., Qiao, M., Rubin, R., Hollandbeck, M., ... Durell, T. (2008). Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 26, 212–221.
- Amiri, S., Farhang, S., Ghoreishizadeh, M. A., Malek, A. & Mohammadzadeh, S. (2012). Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 27, 76–81.
- Biederman, J., Mandler, H., Krishnan, S. & Findling, R. L. (2006). Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate [LDX; NRP104] in children aged 6 to 12 years with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 27, 443–443.
- Biederman, J., Spencer, T. J., Wilens, T. E., Weisler, R. H., Read, S. C., Tulloch, S. J. & Study Group (2005). Long-term safety

- and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrum*, 10, 16–25.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T. & Faraone, S. V. (1999). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*, 104, e20.
- Bilodeau, M., Simon, T., Beauchamp, M. H., Lespérance, P., Dubreucq, S., Dorée, J.-P., Tourjman, S. V. (2014). Duloxetine in adults with ADHD: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal of Attention Disorder*, 18, 169–175.
- Bloch, M. H. & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Association of Children and Adolescence Psychiatry*, 50, 991–1000.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., ... Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27, 699–711.
- Ebert, D., Krause, J. & Roth-Sackenheim, C. (2003). ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Experten-konsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Der Nervenarzt*, 10, 939–946.
- Eyding, D., Lelgemann, M., Grouven, U., Harter, M., Kromp, M., Kaiser, T., ... Wieseler, B. (2010). Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*, 341, c4737.
- Faraone, S. V. & Glatt, S. J. (2010). A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 754–763.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Kollins, S. H., Glatt, S. J. & Goodman, D. (2012). Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *Journal of Attention Disorder*, 16, 118–127.
- Habel, L. A., Cooper, W. O., Sox, C. M., Chan, K. A., Fireman, B. H., Arbogast, P. G., ... Selby, J. V. (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *The Journal of the American Medical Association*, 306, 2673–2683.
- Kooij, S. J. (2013). *Adult ADHD* (3rd ed.). Berlin: Springer.
- Kordon, A. & Hofecker Fallahpour, M. (2006). Pharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 54, 99–110.
- Krause, J. & Krause, K.-H. (2014). *ADHS im Erwachsenenalter* (4. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Mattingly, G. W., Weisler, R. H., Young, J., Adeyi, B., Dirks, B., Babcock, T., ... Goodman, D. W. (2013). Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry*, 13, 39.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2008). *Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. Online unter: www.nice.org.uk/guidance/cg72.
- Olfson, M., Huang, C., Gerhard, T., Winterstein, A. G., Crystal, S., Allison, P. D. & Marcus, S. C. (2012). Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Association of Children and Adolescence Psychiatry*, 51, 147–156.
- Rösler, M. & Philipsen, A. (2014). ADHS im Erwachsenenalter. In U. Vorderholzer & F. Hohagen (Hrsg.), *Therapie Psychischer Erkrankungen* (9. Aufl., S. 399–413). München: Urban & Fischer.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Faraone, S., Prince, J., Gerard, K., ... Bearman, S. K. (2001). Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 775–782.
- Stahl, S. M. & Mignon, L. (2009). *Stahl's illustrated attention deficit hyperactivity disorder*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Surman, C. B. H., Hammerness, P. G., Petty, C., Spencer, T., Doyle, R., Napoleon, S., ... Biederman, J. (2013). A pilot open label prospective study of memantine monotherapy in adults with ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry*, 14, 291–298.
- Weisler, R., Young, J., Mattingly, G., Gao, J., Squires, L., Adler, L. & Study Group (2009). Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectrum*, 14, 573–585.
- Weisler, R. H., Biederman, J., Spencer, T. J. & Wilens, T. E. (2005). Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrum*, 10, 35–43.
- Weisler, R. H., Biederman, J., Spencer, T. J., Wilens, T. E., Faraone, S. V., Chrisman, A. K., ... Study Group (2006). Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial. *CNS Spectrum*, 11, 625–639.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Weiss, M. D., Michelson, D., Ramsey, J. L., Moore, R. J., ... Atomoxetine ADHD/SUD Study Group (2008). Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*, 96, 145–154.
- Wilens, T. E., Haight, B. R., Horrigan, J. P., Hudziak, J. J., Rosenthal, N. E., Connor, D. F., ... Modell, J. G. (2005). Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 57, 793–801.

Prof. Dr. Dominique Eich

KPPP/PUK Zürich
Lenggstrasse 31
8032 Zürich
Schweiz
Tel.: +41 (0)44 384 21 11
dominique.eich@puk.zh.ch

CME-Fragen



1. Welche Verfahrensgruppen finden zur Diagnosestellung der ADHS Anwendung?

1. Interviews
2. Selbstbeurteilungsverfahren
3. Fremdbeurteilungsverfahren
4. Leistungstests
5. Verhaltensbeobachtung

- A. Nur Antwort 1 ist richtig
- B. Antwort 2 und 3 sind richtig
- C. Antwort 1, 2 und 3 sind richtig
- D. Antwort 1 und 4 sind richtig
- E. alle Antworten sind richtig

2. Welche Antwort ist richtig?

- A. Schätzungen von Komorbiditätsraten reichen bis 50%
- B. Schätzungen von Komorbiditätsraten reichen bis 60%
- C. Schätzungen von Komorbiditätsraten reichen bis 70%
- D. Schätzungen von Komorbiditätsraten reichen bis 80%
- E. Schätzungen von Komorbiditätsraten reichen bis 90%

3. Welche Antworten sind bezüglich einer neuropsychologischen Untersuchung richtig?

1. Eine neuropsychologische Untersuchung liefert uns die ADHS-Diagnose.
2. Eine neuropsychologische Untersuchung hat nur einen begrenzten Stellenwert zur Diagnosestellung.
3. Eine neuropsychologische Untersuchung ist völlig überflüssig
4. Eine neuropsychologische Untersuchung dient zur Quantifizierung von Defiziten
5. Eine neuropsychologische Untersuchung ist in jedem Fall durchzuführen.

- A. Antwort 1 ist richtig
- B. Antwort 5 ist richtig
- C. Antworten 2 und 4 sind richtig
- D. Antwort 1 und 5 sind richtig
- E. Antwort 3 ist richtig

4. Welches Instrument dient vor allem der Diagnosestellung einer ADHS?

- A. CAARS
- B. IDA
- C. ADHS-SB
- D. WRI-K
- E. KATE

5. In welchen Instrumenten ist der ASRS V1.1 enthalten, der sich besonders zum Screening eignet?

1. KATE
2. HASE
3. IDA
4. CAARS
5. ADHS-E

- A. Antwort 1 und 2 sind richtig
- B. Antwort 3 und 4 sind richtig
- C. Antwort 4 und 5 sind richtig
- D. Antwort 1 und 3 sind richtig
- E. Antwort 2 und 3 sind richtig

Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten, schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen mit einem frankierten Rückumschlag bis zum **13.02.2015** an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten können nicht mehr berücksichtigt werden.

Dr. Ulrike de Vries
Zentrum für Klinische Psychologie und
Rehabilitation ZKPR
Universität Bremen
Grazer Straße 6
28359 Bremen
Deutschland

FORTBILDUNGSZERTIFIKAT

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit
2 Fortbildungspunkte an.

Pharmakotherapie bei ADHS im Erwachsenenalter: Eine Bestandsaufnahme

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

	1	2	3	4	5
A	☐	☐	☐	☐	☐
B	☐	☐	☐	☐	☐
C	☐	☐	☐	☐	☐
D	☐	☐	☐	☐	☐
E	☐	☐	☐	☐	☐

Stempel

Zeitschrift für Psychiatrie,
Psychologie und
Psychotherapie (ZPPP)

Verlag Hans Huber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name

Berufsbezeichnung, Titel

Straße, Nr., Ort

Datum

Unterschrift