



ADHS – Psychopharmakotherapie Über den Tellerrand

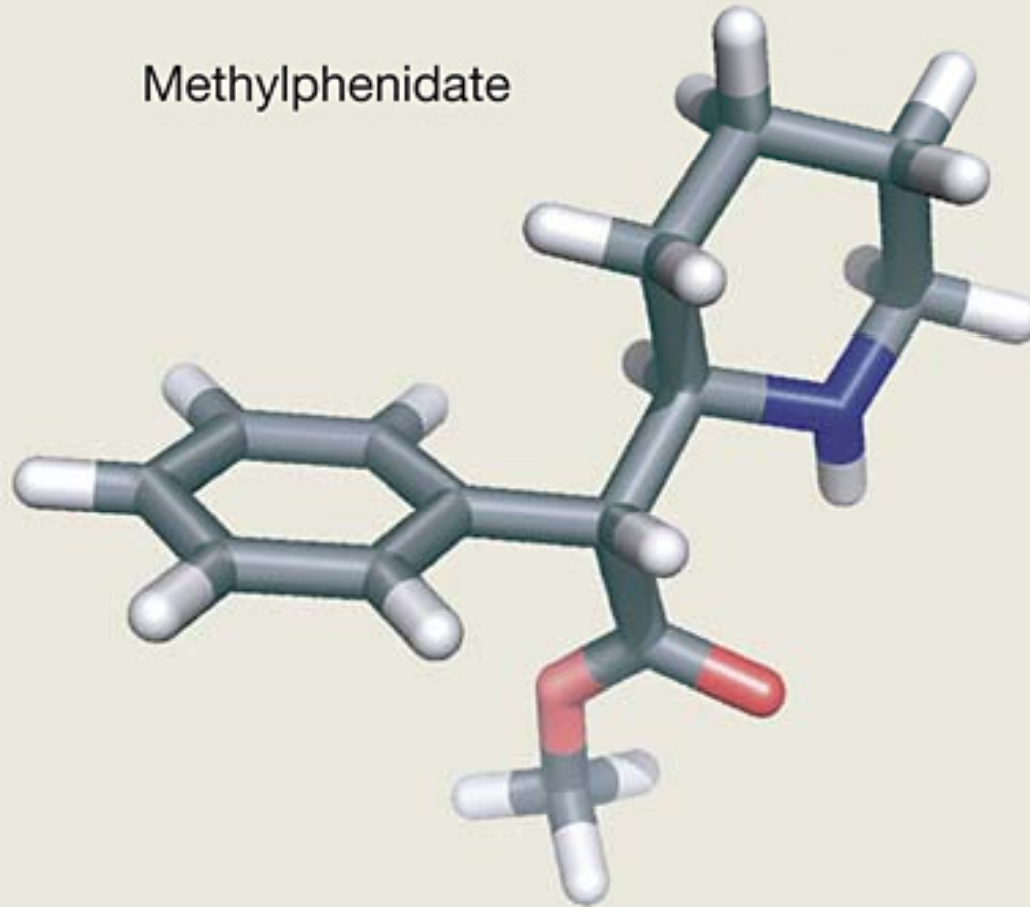
Frank Häßler
**Klinik für Psychiatrie, Neurologie,
Psychosomatik und Psychotherapie im
Kindes- und Jugendalter des
Universitätsklinikums Rostock**

Rostock, 26.09.2009

Interessenkonflikt

- In den letzten 5 Jahren hatte der Autor
- Forschungsförderung von BMGS, DFG, Landessozialministerium MV, Bayer Vital GmbH
- Reisebeihilfen, Vortragshonorare, Veranstaltungs- und Ausbildungssponsoring von Bayer, UCB, Janssen-Cilag (J&J), Lilly, Medice, Novartis, Sanofi-Synthelabo, AstraZeneca
- industriegesponserte Vortragsreihen, „speakers bureau“
- Klinische Prüfungen für Janssen-Cilag, Medice, Lilly, Novartis, Bayer Vital
- Mitgliedschaft in Steuerungsgremien und/oder wissenschaftlichen Beiräten der Firmen Janssen-Cilag, Lilly, Novartis
- Kein Aktienbesitz , keine Beteiligungen an Pharmafirmen

Methylphenidate

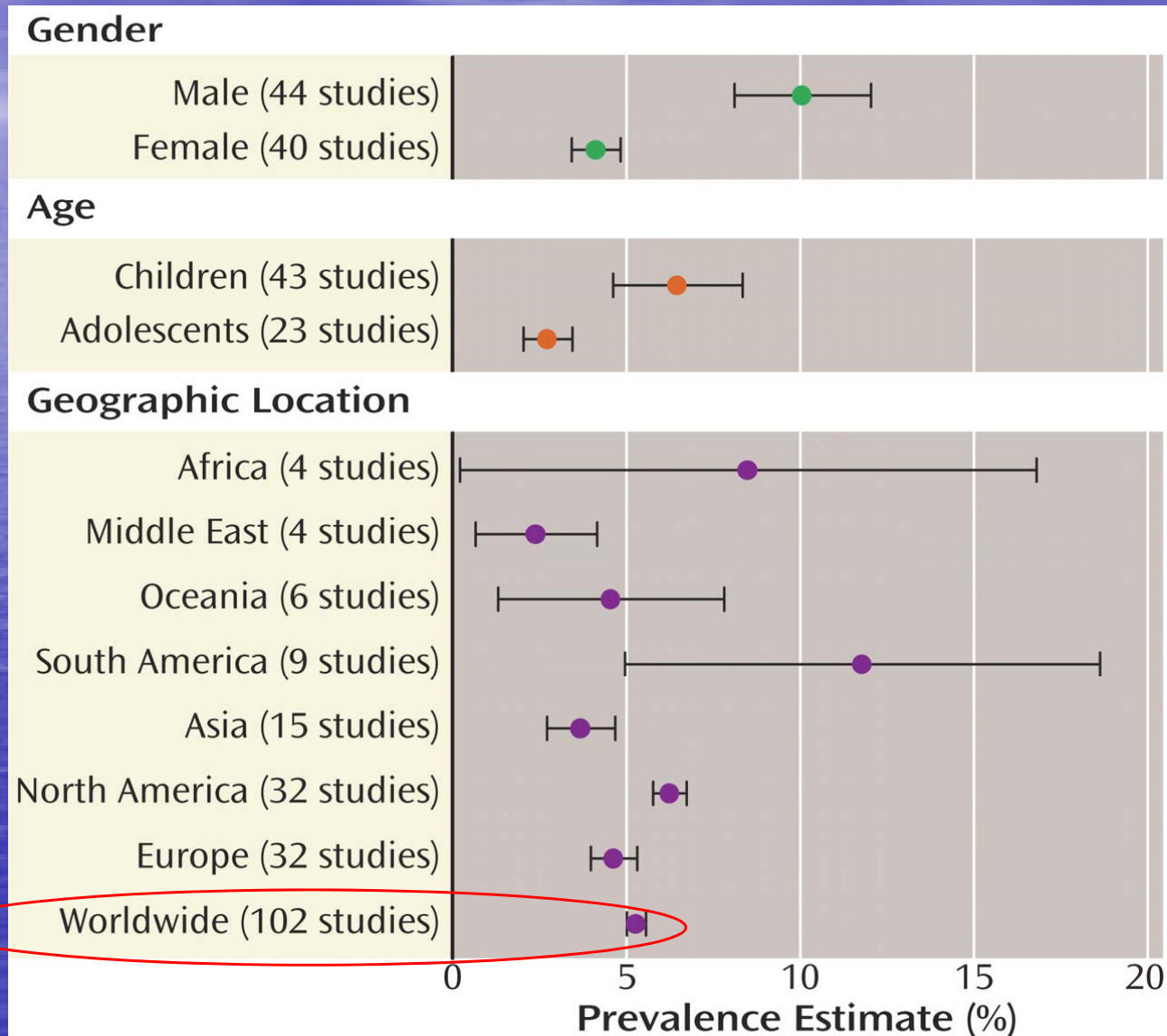


Past are the days of administering the stimulants and thinking it's only benefit and no potential risk.

Kuehn JAMA 2009; 302

Epidemiologie I

Prävalenzraten



Epidemiologie II

Lebenszeitprävalenz ärztlich oder psychologisch diagnostizierter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Elternangabe) bei 3- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen

	Altersgruppen				
	3-6 Jahre	7-10 Jahre	11-13 Jahre	14-17 Jahre	Gesamt
Geschlecht					
Jungen % (95 % KI)	2,4 (1,7-3,4)	8,7 (7,3-10,3)	11,3 (9,5-13,3)	9,4 (7,9-11,3)	7,9 (7,1-8,7)
Mädchen % (95 % KI)	0,6 (0,3-1,2)	1,9 (1,3-2,7)	3,0 (2,1-4,3)	1,8 (1,3-2,6)	1,8 (1,4-2,2)
Migrationsstatus					
Migrant % (95 % KI)	1,6 (0,8-3,4)	2,9 (1,5-5,4)	6,0 (3,4-10,4)	2,4 (1,1-5,1)	3,1 (2,1-4,5)
Nicht-Migrant % (95 % KI)	1,5 (1,1-2,1)	5,7 (4,9-6,6)	7,2 (6,2-8,5)	6,1 (5,2-7,1)	5,1 (4,6-5,6)
Sozialer Status					
Niedrig % (95 % KI)	2,8 (1,9-4,1)	7,3 (5,6-9,4)	9,4 (7,2-12,2)	6,4 (4,7-8,5)	6,4 (5,4-7,5)
Mittel % (95 % KI)	1,3 (0,8-2,1)	5,5 (4,4-6,8)	7,4 (6,0-9,2)	5,8 (4,7-7,1)	5,0 (4,3-5,7)
Hoch % (95 % KI)	0,9 (0,4-1,9)	3,4 (2,4-4,6)	4,2 (2,9-5,9)	4,7 (3,2-6,8)	3,2 (2,6-4,1)
Wohnregion					
Ost % (95 % KI)	2,2 (1,3-3,6)	6,1 (5,0-7,5)	8,2 (6,5-10,3)	4,7 (3,4-6,4)	4,9 (4,2-5,8)
West % (95 % KI)	1,4 (1,0-2,0)	5,2 (4,4-6,2)	6,9 (5,8-8,2)	5,9 (4,9-7,1)	4,8 (4,3-5,4)
Wohnortgröße^a					
Land % (95 % KI)	1,4 (0,9-2,2)	5,2 (4,3-6,2)	7,0 (5,5-8,8)	5,6 (4,3-7,2)	4,8 (4,1-5,5)
Stadt % (95 % KI)	1,6 (1,1-2,4)	5,5 (4,4-6,9)	7,2 (5,9-8,7)	5,7 (4,6-6,9)	4,9 (4,3-5,6)
Gesamt					
% (95 % KI)	1,5 (1,1-2,1)	5,3 (4,6-6,2)	7,1 (6,1-8,2)	5,6 (4,8-6,6)	4,8 (4,4-5,3)

^a Land = weniger als 100.000 Einwohner, Stadt = ab 100.000 Einwohner

Epidemiologie III

altersabhängige ADHD Prävalenz

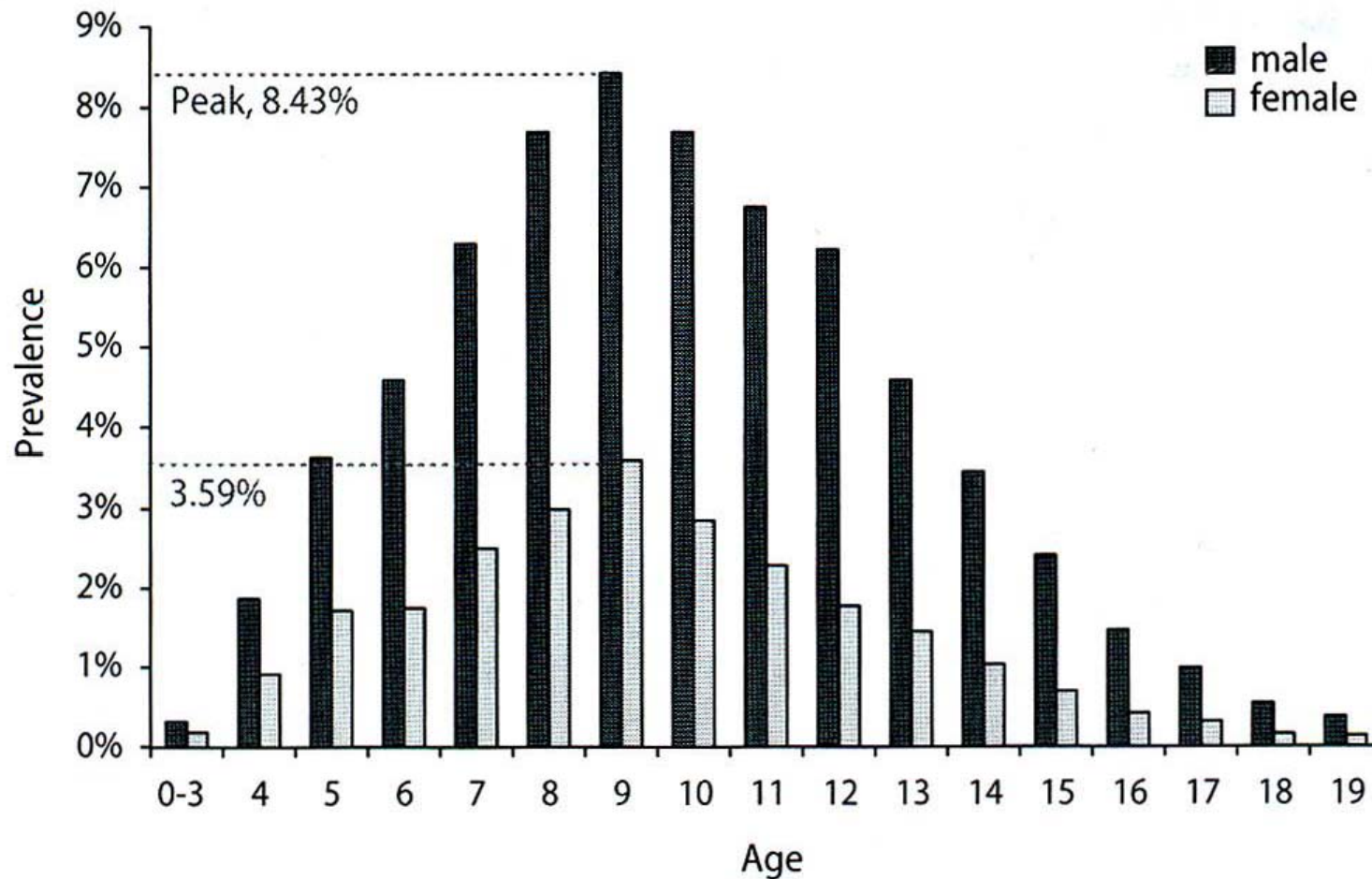
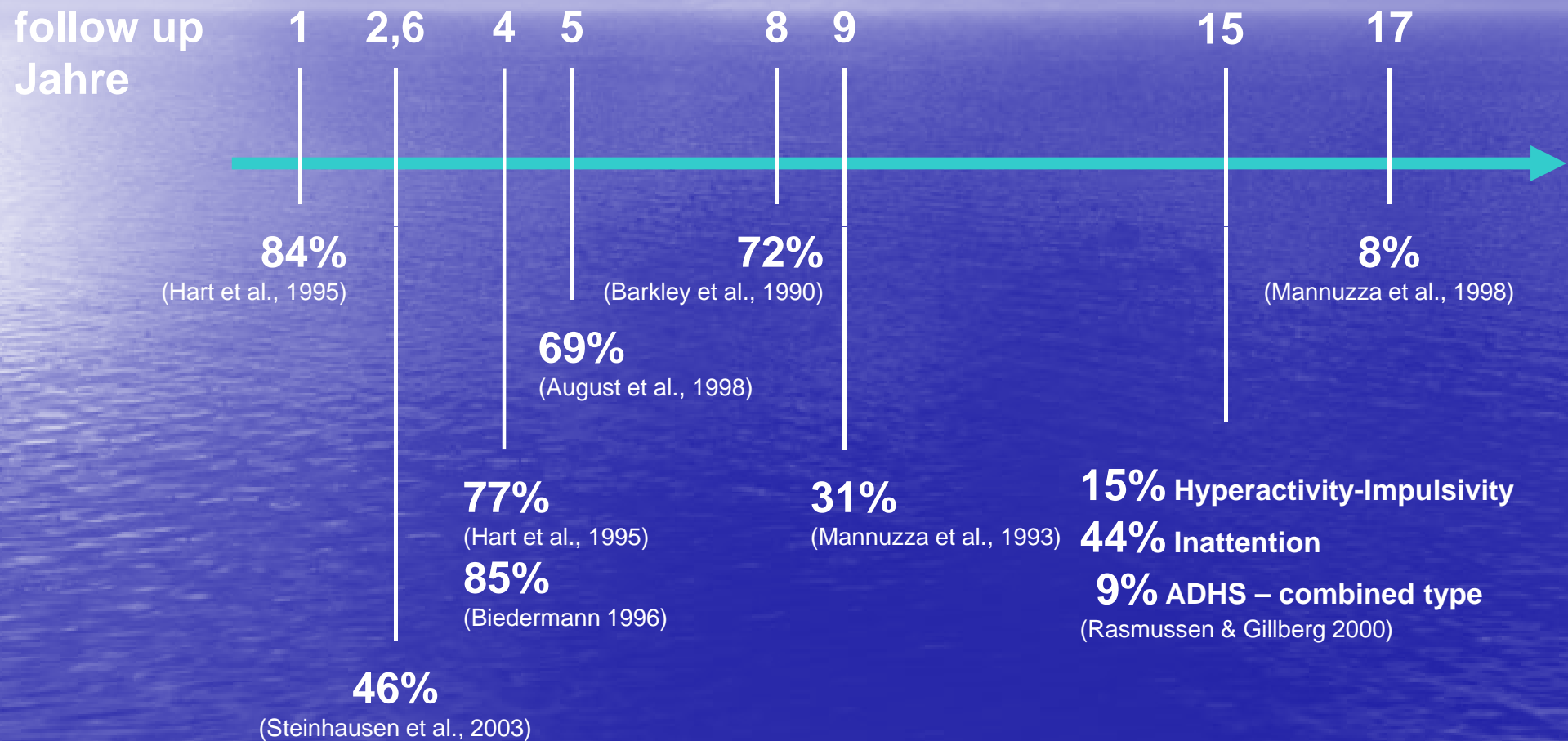


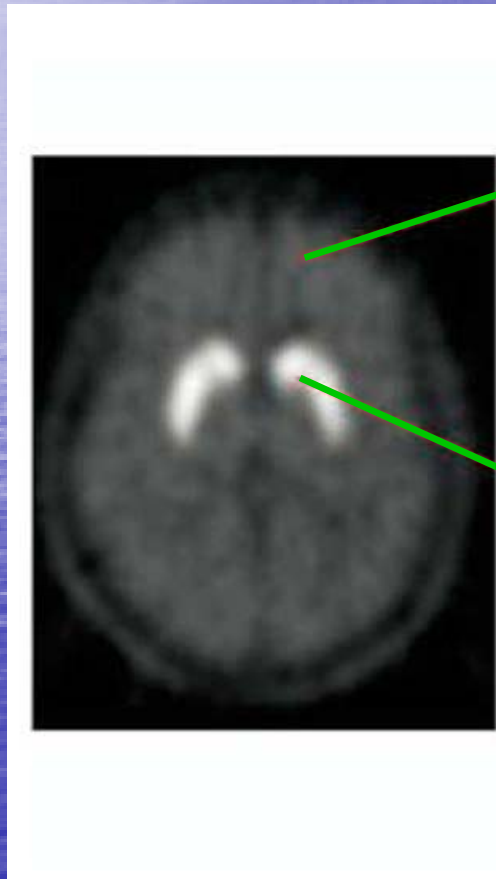
Fig. 1 ADHD prevalence by age and gender in children and adolescents

Persistenz von ADHD



PET-Bestimmung des DAT im menschlichen Gehirn

DAT - Verteilung im menschlichen Gehirn mittels Positronen-Emissions-Tomographie mit [^{11}C]Altropan.



Frontaler Cortex

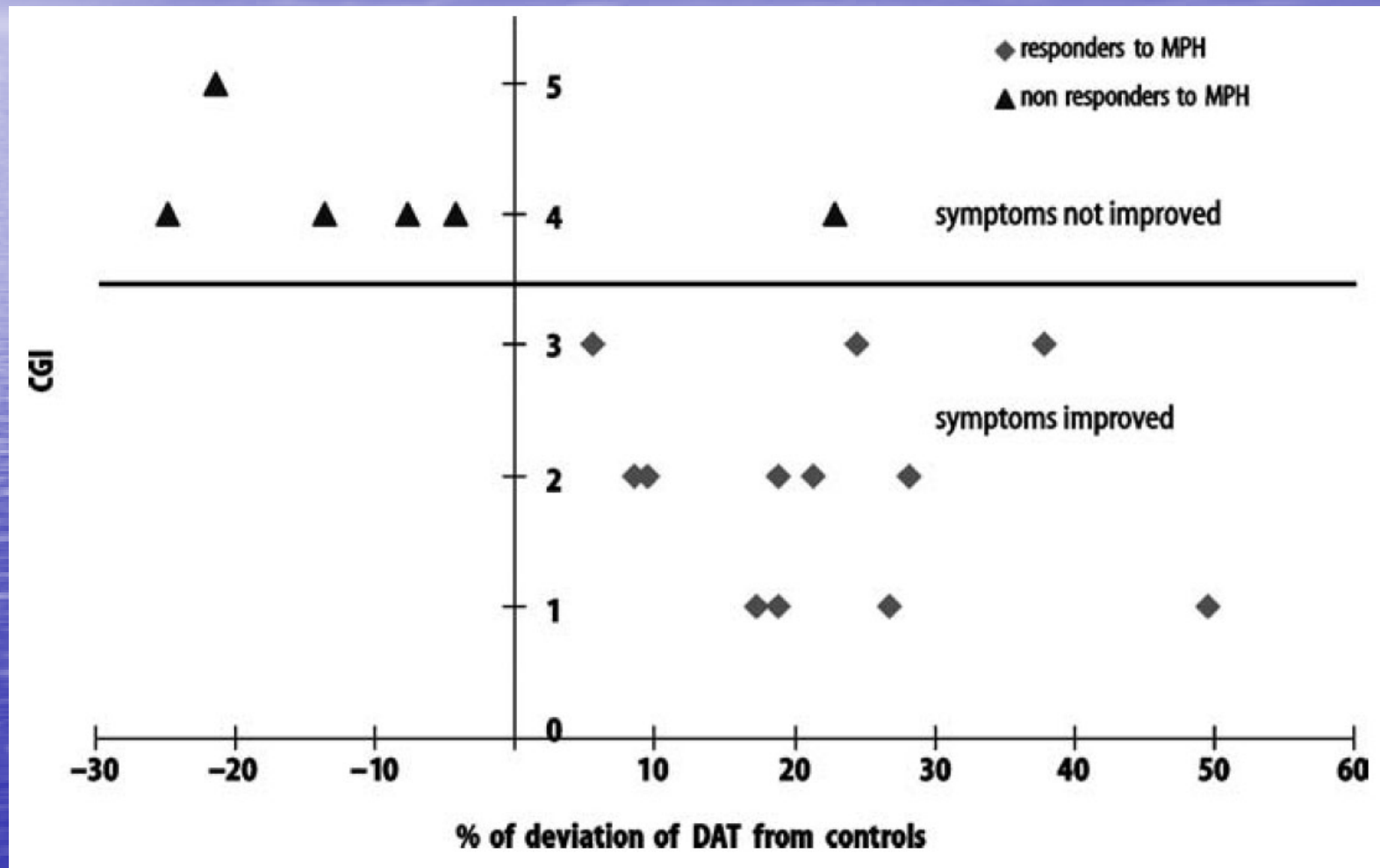
- DAT-Dichte gering, NET-Dichte mäßig
- DAT relativ ineffektiv als Dopamin- oder Noradrenalin-Carrier
- NET effektiv als Noradrenalin- oder Dopamin-Carrier (hohe Affinität für DA, NA)

Striatum (caudate-putamen)

- DAT-Dichte hoch, NET-Dichte sehr niedrig
- DAT effektiv als Dopamin-Carrier
- NET ineffektiv als Noradrenalin-Carrier (niedrige NA-Levels und niedrige NA-Affinität)

DAT Dopamine-Transporter
NET Noradrenalin-Transporter

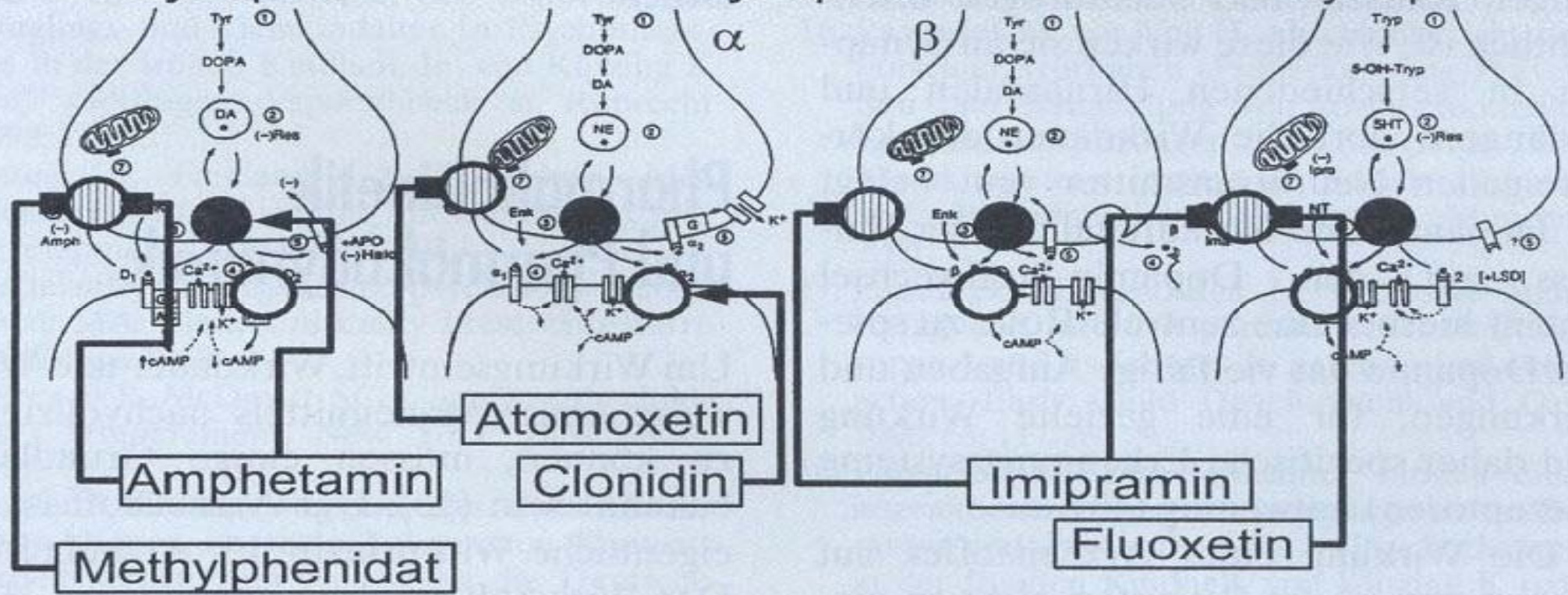
DAT Verfügbarkeit korreliert mit Response auf Methylphenidat (MPH) bei ADHS-Patienten (21-57 J.)



Dopamin-Synapse

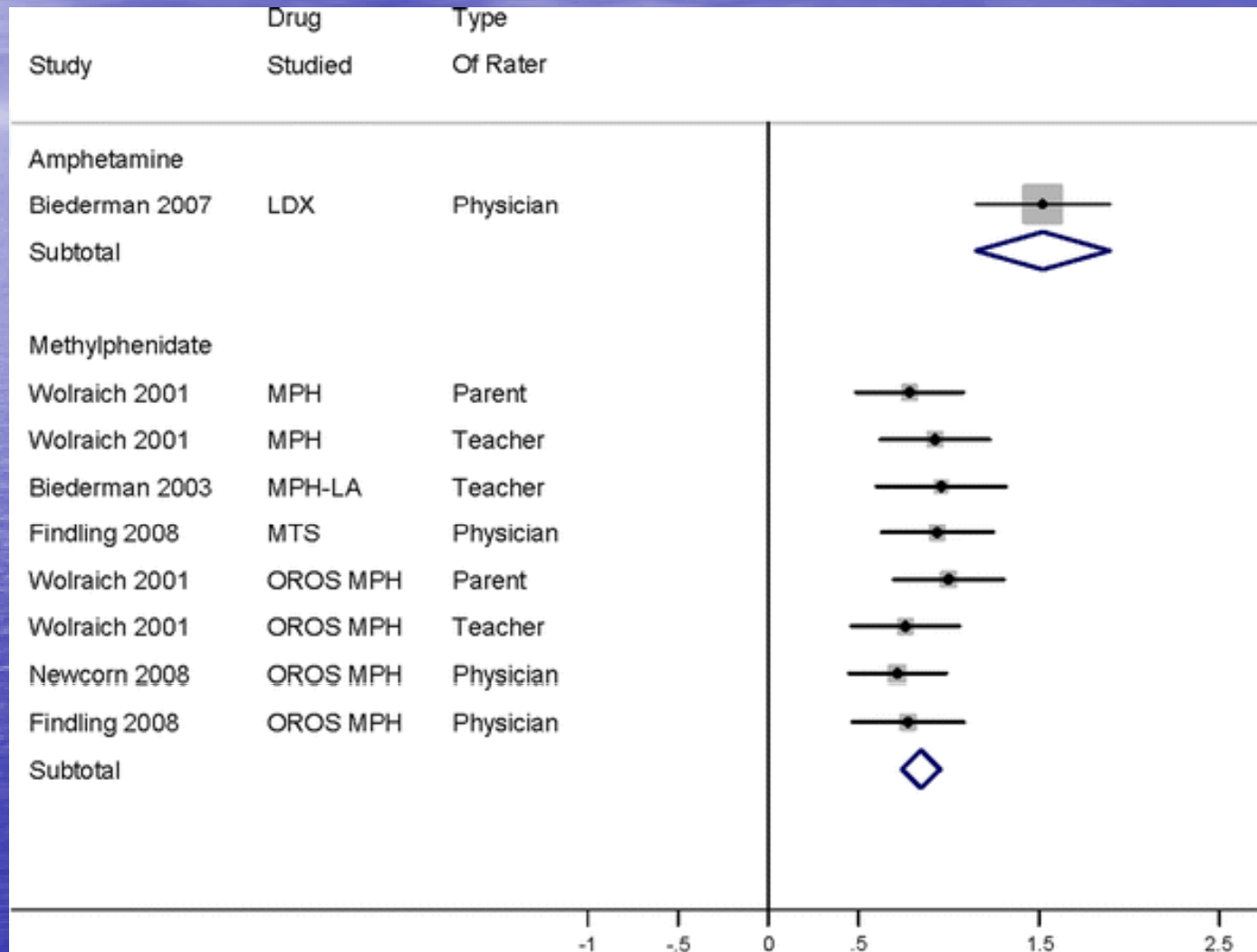
Noradrenalin-Synapsen

Serotonin-Synapse



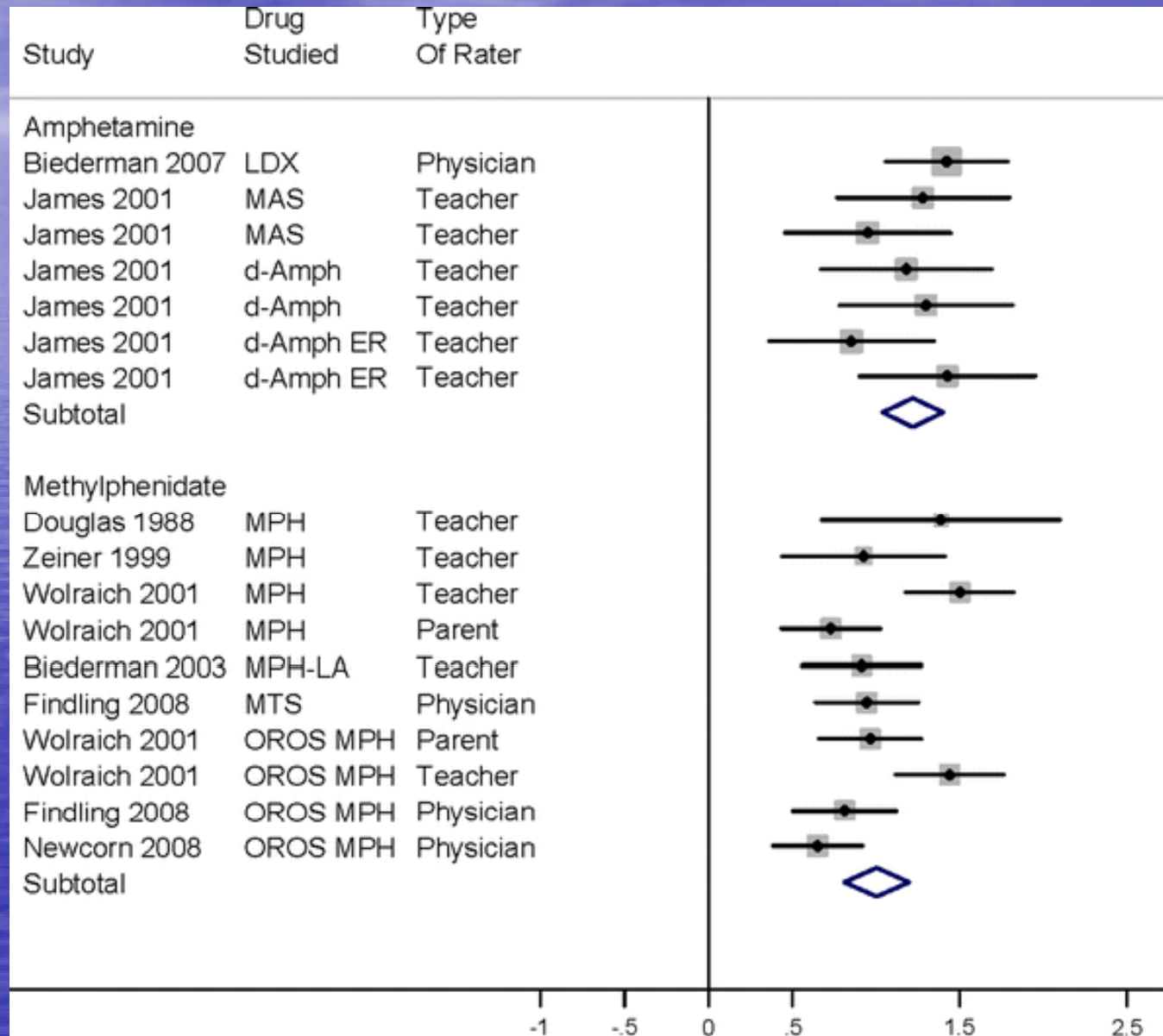
- -
 -
 -
- Fördernd
 Hemmend
 Wiederaufnahme
 Rezeptor
 Ausschüttung

Effektstärken und 95% Konfidenzintervalle für Unaufmerksamkeit



Faraone & Buitelaar 2009, Eur Child Adolesc Psychiatry

Effektstärken und 95% Konfidenzintervalle für Hyperaktivität/Impulsivität



Responseraten für ATX und MPH

Metanalyse 1: 6 US RCT's 2001-2004 (Gesamt n=1069, ATX n=618)

47% much improved ($\geq 40\%$ Verbesserung in ADHD-RS-IV-P)

13% minimal response

40% Nonresponder

RCT 2: ATX n=222, OROS n=222, Plazebo n=74, 6-16 Jahre, 6 W

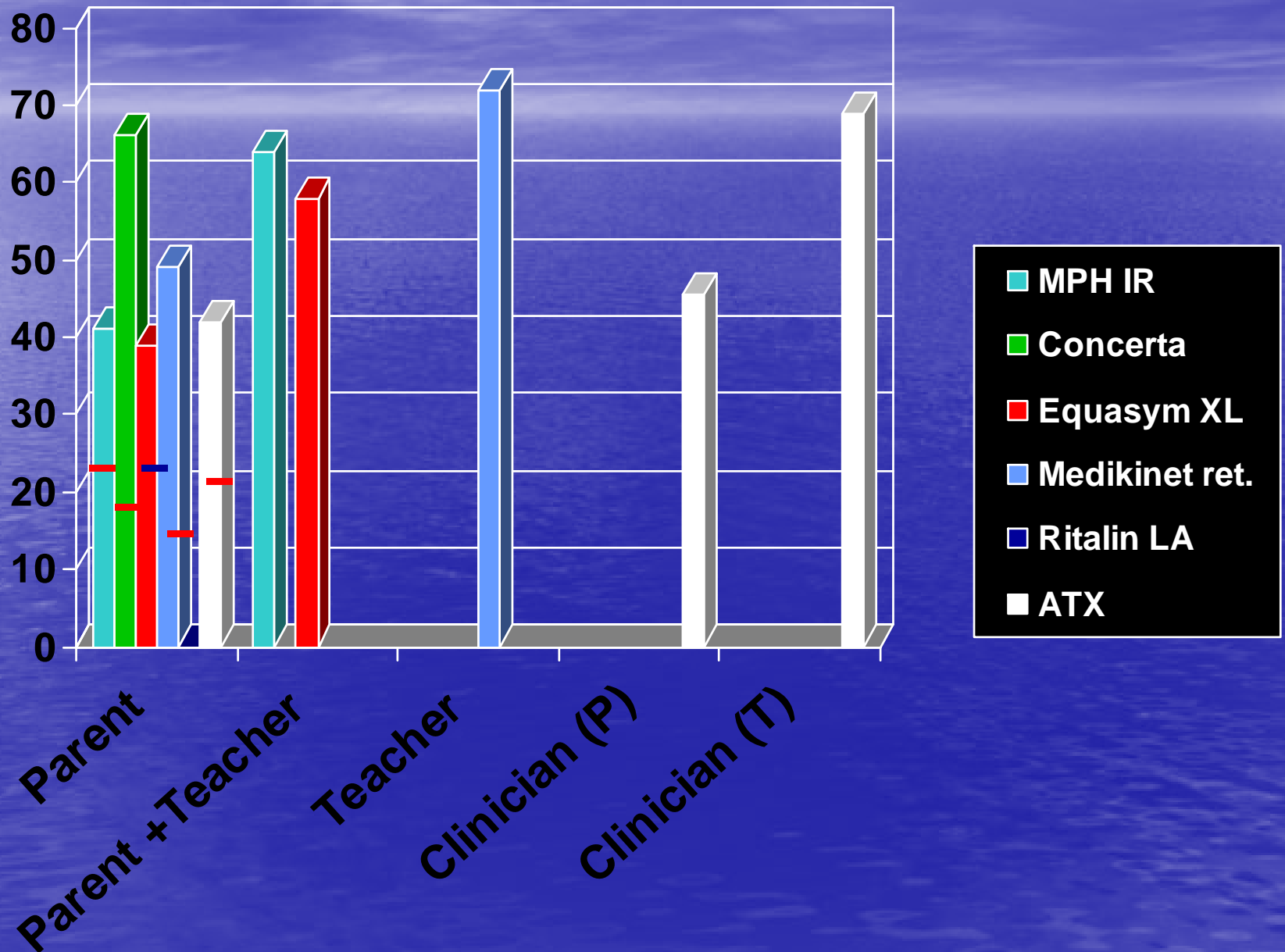
45% Responder auf ATX (0.8-1.8mg/kg/d)

56% Responder auf Concerta (36mg/d)

24% Responder auf Plazebo

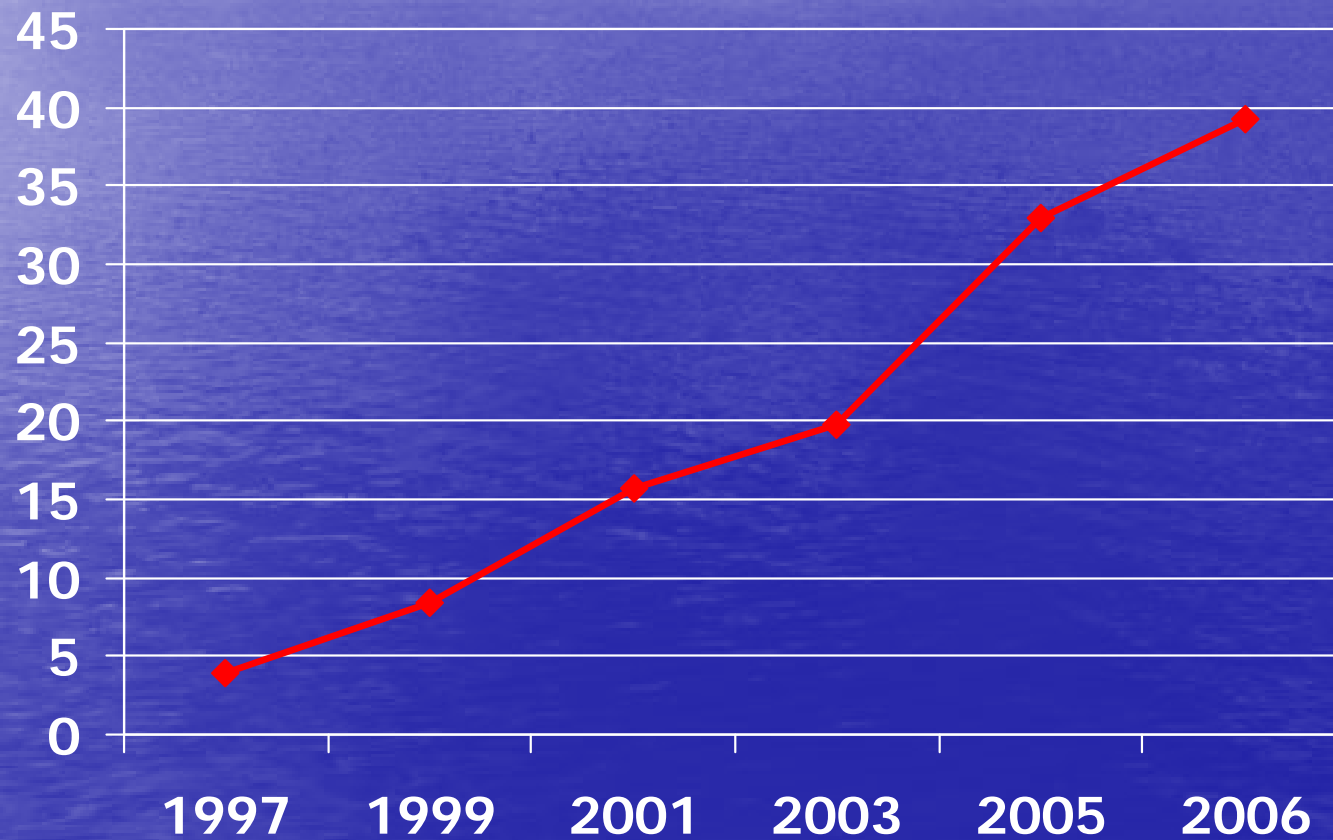
Normalisierungsraten

(Banaschewski et al. 2006)



Verordnungsmengenentwicklung von MPH

Mio.DDD



Schwabe und Paffrath 2008

Stimulanzenverordnungen 2006

Altersgruppe	Versicherte (GEK)	männlich	weiblich
unter 6 Jahre	32 (0,004%)	28 (0,07%)	4 (0,01%)
6-18 Jahre	6127 (2,37%)	4963 (3,75%)	1164 (0,92%)
> 18 Jahre	430 (0,034%)	292 (0,043%)	138 (0,024%)

MTA-Studie

Multimodal Treatment Study of Children with ADHD

- 579 ADHS-Kinder (DSM-IV: kombinierter Typ)
- 7–9 Jahre alt
- Behandlungszeitraum: 14 Monate
- Vergleich von 4 „intent-to-treat“-Gruppen:
 - Sorgfältig überwachte medikamentöse Therapie (individualisiert, Stimulanzen) mit Beratung
 - Intensive Verhaltenstherapie
 - Kombination beider Behandlungen
 - Routinebehandlung vor Ort

ADHD (DSM-IV) versus HKD (ICD-10)

MTA Sample (n=579)

ICD-10 Filter

- | | |
|-------------------|--|
| 1. Comorbidity | Without anxiety/depression n=432 (- 147) |
| 2. Symptom domain | Three symptoms domains n=361 (- 71) |
| 3. Pervasiveness | Pervasive n=161 (- 200) |
| 4. Impairment | Impairment positive n=145 (- 16) |

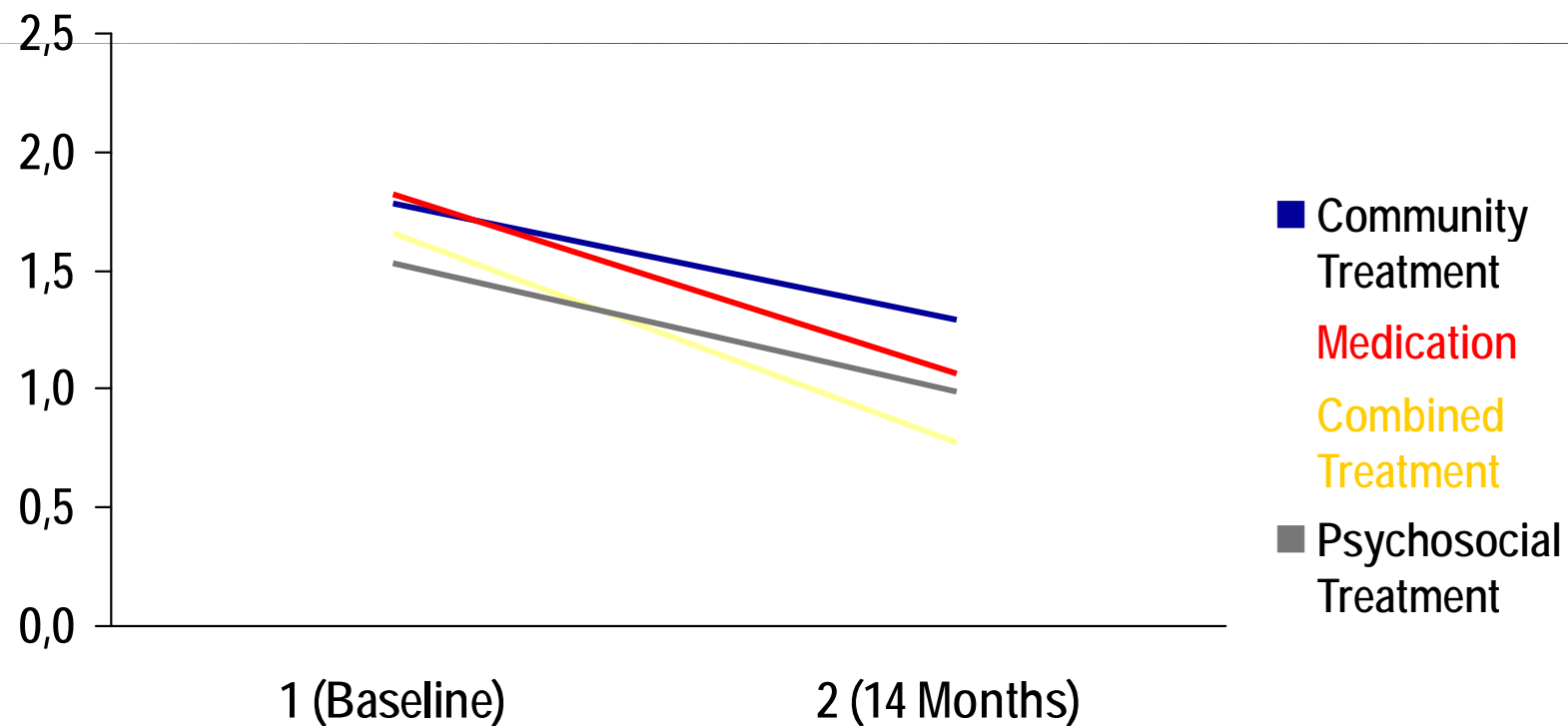
ICD-10 diagnosis

HKD n=145!

Ergebnisse der MTA-Studie 1: Elternurteil

im Elternurteil ist die kombinierte Therapie der Verhaltens-therapie und der Routinebehandlung vor Ort überlegen.

Effects of Treatment Type on Mean Parent SNAP in Home-based ADHD



Ergebnisse der MTA-Studie 14 M:

Adhärenz 14 Monate

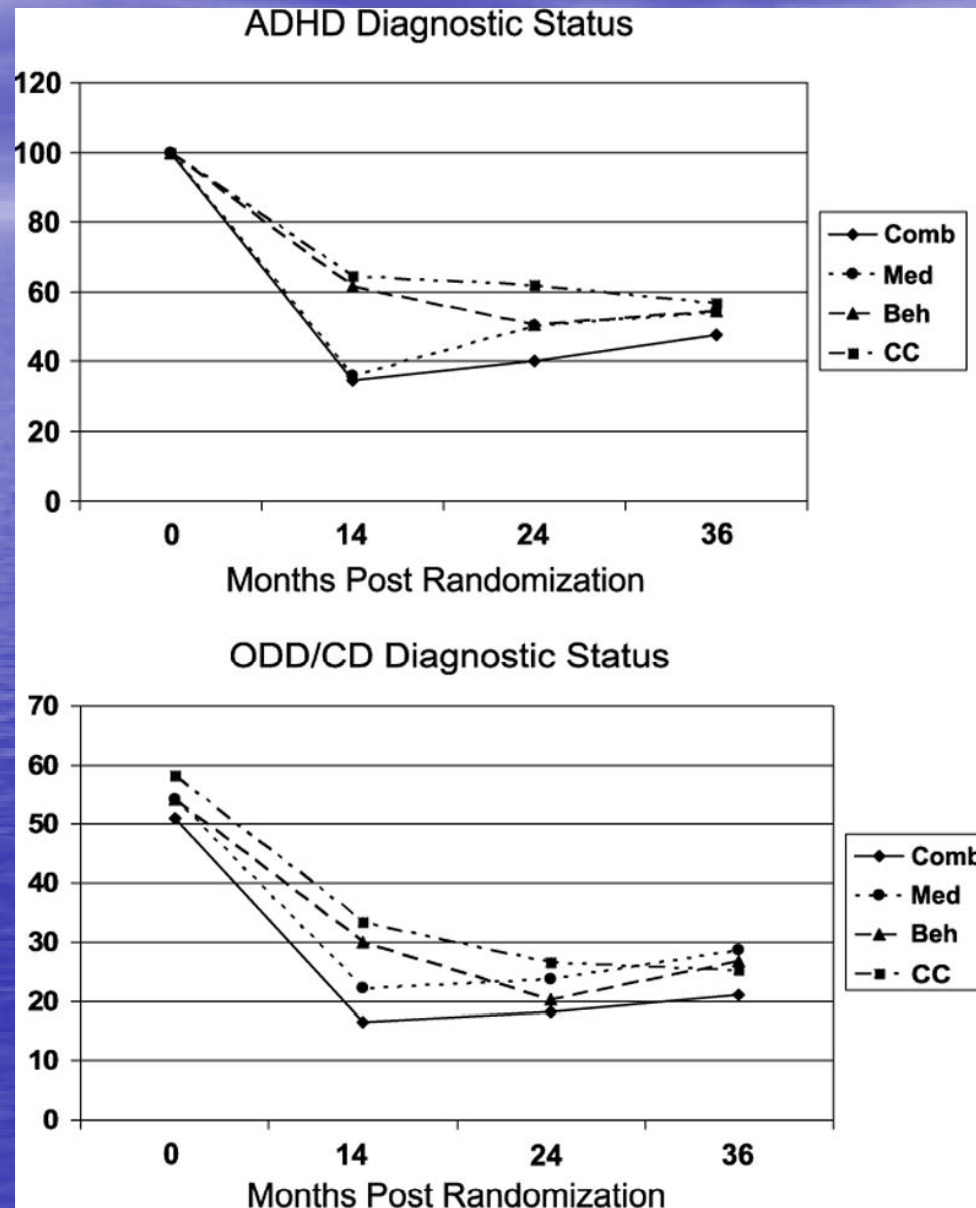
Gesamtgruppe N=254

Non-Adhärenz 24,5%

**Non-Adhärenz in mindestens 50% der
Speichelproben 24,8%**

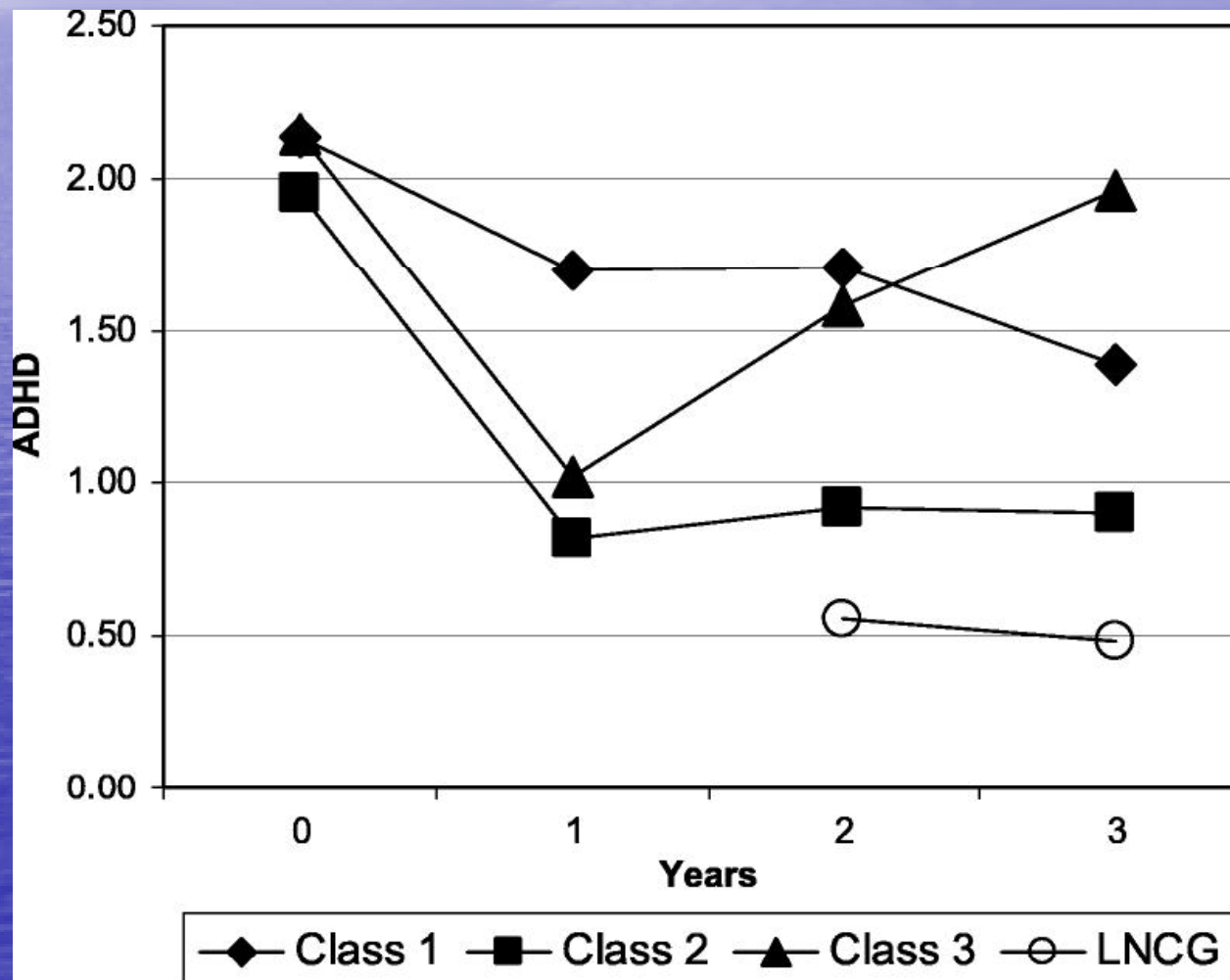
Adhärenz 53,5%

Ergebnisse der MTA-Studie 3 J:



Ergebnisse der MTA-Studie 3 J:

Durchschnittlicher ADHD Score über 3 Jahre



Class 1 34%

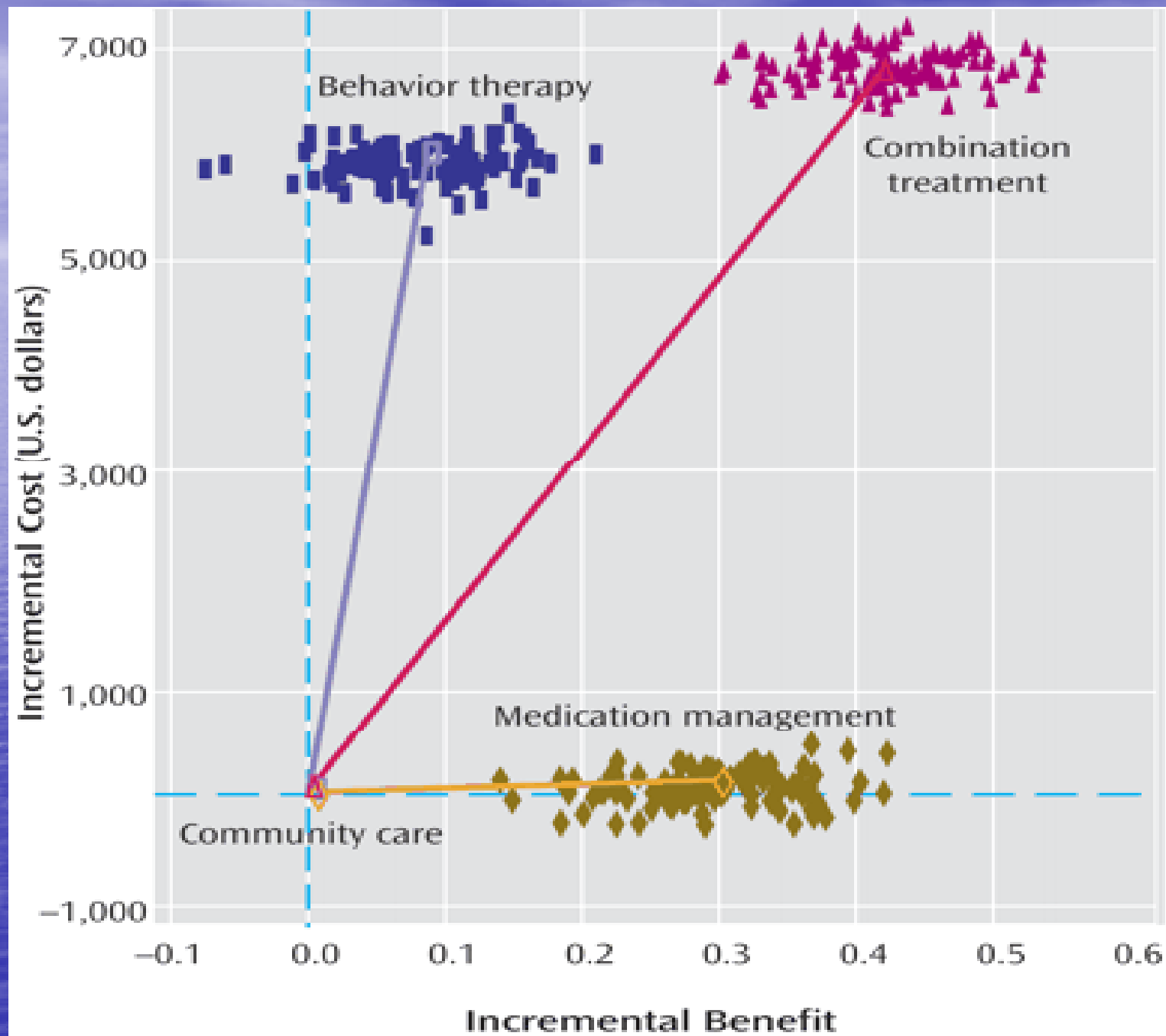
Class 2 52%

Class 3 14%

LNCG KG

Ergebnisse der MTA-Studie 8 J.:

Type or intensity of 14 months of treatment for ADHD in childhood (at age 7.0-9.9 years) does not predict functioning 6 to 8 years later.



Historie

Stimulanzien in der DDR

Chemische Gruppe	Firmenname	Dosierung
Mesocarb	Sydnocarb	10 mg/d, morgens
Amfetaminil	Aponeuron, AN 1	10 mg/d, morgens
Metamfetaminil	Pervitin	3 mg/d
Pyritinol	Encephabol, Enerbol	100 – 150 mg/d

Methylphenidat: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- **Appetitminderung und Gewichtsverlust**
- **Innere Erregung, Einschlafstörung**
- **Übelkeit, Kopfschmerz, Bauchschmerz, Schwindel**
- **Missstimmung, Weinerlichkeit**
- **Puls- und Blutdruckanstieg**
- **Verstärkte Unruhe am Ende der Medikamenten-wirkung (Rebound)**
- **Auslösung/Verschlechterung von Tics (selten)**
- **Suchtgefahr**

Nebenwirkungen bzgl. vitaler Funktionen (Veränderungen in 6 Wochen)

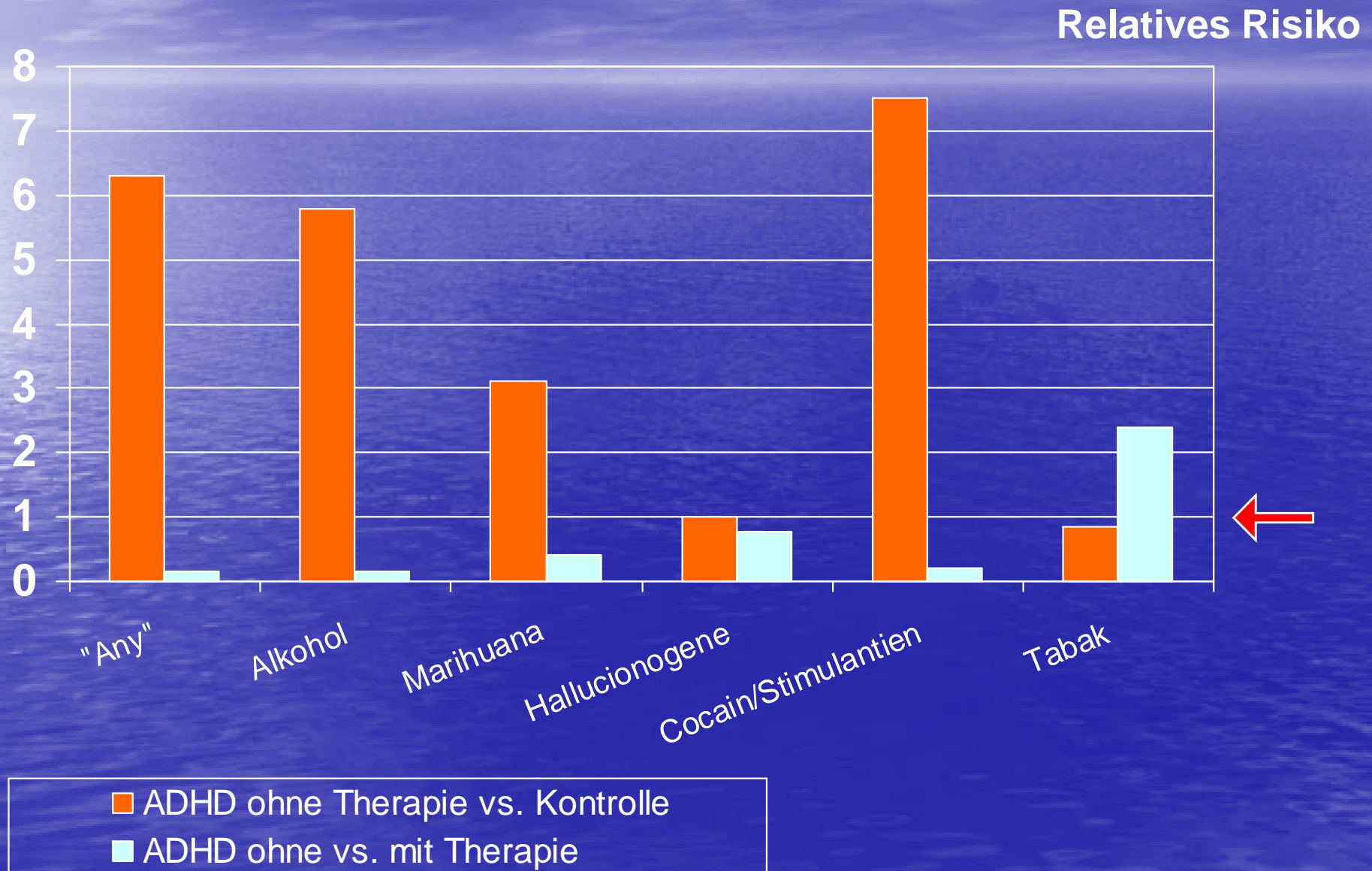
	ATX	Concerta	Plazebo
Blutdruck (mm/Hg)			
Systolisch (+)	3,7	2,4	1,3
diastolisch (+)	3,8	3,1	0,4
Pulsfrequenz (+)	6,4	3,0	0,4
Gewicht (-)	0,6	0,9	1,1

Daten aus Atomoxetinstudien: Unerwünschte Ereignisse

Ereignis	ATX 6-11 J. (n=507)	P 6-11 J. (n=339)	ATX 12-17 J. (n=106)	P 12-17 J. (n=69)
Kopfschmerzen	20,9%	17,7%	20,8%	31,9%
Bauchschmerzen	18,7%	13,3%	18,9%	8,7%
Erbrechen	11,4%	5,9%	13,2%	4,3%
Appetitminderung	18,1%	5,3% p<.001	11,3%	7,2%
Pharyngitis	6,1%	10,3%	10,4%	14,5%
Müdigkeit	11,8%	3,8% p<.001	4,7%	5,8%

^a Nur Ereignisse mit einer Inzidenz > 10%.

AD/HD und Sucht I



ADHS und Sucht II

- Die medikamentöse Behandlung von ADHS erhöht nicht das Risiko einer in der Folge auftretenden Abhängigkeits-erkrankung.
- Die Datenlage spricht für einen protektiven Effekt der Stimulanzienbehandlung im Hinblick auf Abhängigkeits-erkrankungen.
- Die Stimulanzienbehandlung von ADHS reduziert offensichtlich das Risiko eines Substanzmissbrauchs um die Hälfte:
 - allerdings keine „Immunisierung“ gegen Substanzmissbrauch.
 - offensichtlich wird das Risiko eines Substanzmissbrauchs bei Jugendlichen mit ADHS auf das Risiko der Normalbevölkerung gesenkt.

ADHD und Sucht III

- **Duration of stimulant treatment was not significantly associated with frequency of any form of drug use by young adulthood.**
- **Stimulant treated children had no greater risk of ever trying drugs by adolescence or any significantly greater frequency of drug use by young adulthood.**
- **Subsequent analyses showed that the risk for using cocaine was primarily mediated by severity of conduct disorder by young adulthood and not by stimulant treatment in childhood.**

Barkley et al. Pediatrics 2003; 111:97-109; follow-up study of 147 clinic-referred hyperactive children appr. 13 years into adulthood – 21 y.)

ADHD und Sucht IV

- **The findings revealed no evidence that stimulant treatment increases or decreases the risk for subsequent substance use disorders in children and adolescents with ADHD...**
(Biedermann et al., Am J Psychiatry 2008; 165:597-603 – 10-year follow-up study)
- **Subjects with late initiation of stimulant medication (older than 8 years) had greater substance use abuse, mediated by an increase in antisocial personality disorder.** (Mannuzza et al., Am J Psychiatry 2008; 165:604-609)
- **In 48% of the emergency department visits in 2004 were involved MPH or amphetamines resulted from nonmedical use of prescribed drugs.** (Bukstein, Medscape J Med 2008; 10:24-32)
- **Treatment initiation during adolescence or young adulthood has been linked to increased risk of polydrug use and non-medical stimulant use.** (Kollins, Curr Med Res Opin 2008; 24:1345-1357)

ion
emor

Kindern stecken
Leiden, die nur Einfühl-
samkeit heilen kann



Br
Kr
ch
de
da
in
se
da
ni
hi
gr