



**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**
Universitätsklinikum Ulm





Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

Die Bedeutung des MPH-Off label Use bei jungen Erwachsenen - Risiken und Chancen

Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert

Vortrag BKH Günzburg 31.1.2007





Offenlegung möglicher Interessenkonflikte

In den letzten 5 Jahren hatte der Autor (Arbeitsgruppenleiter)

- Forschungsförderung von EU, BMGS, BMBF, BMFSFJ, Ländersozialministerien, Landesstiftung BaWü, Volkswagenstiftung, Europäische Akademie, RAZ, CJD, Eli Lilly research foundation, Janssen Cilag, Medice, Celltech/UCB
- Reisebeihilfen, Vortragshonorare, Veranstaltungs- und Ausbildungssponsoring von DFG, AACAP, NIMH/NIH, EU, Vatikan, Goethe Institut, Pro Helvetia, Aventis, Bayer, Bristol-MS, Celltech/UCB, Janssen-Cilag (J&J), Lilly, Medice, Novartis, Pfitzer, Ratiopharm, Sanofi-Synthelabo, VfA, Generikaverband, andere Fachverbände und Universitäten sowie Ministerien
- Keine industriegesponserten Vortragsreihen, „speakers bureau“
- Klinische Prüfungen für Janssen Cilag, Medice, Lilly, BMS
- Mitgliedschaft in Steuerungsgremien und/oder wissenschaftlichen Beiräten der Firmen
 - International: Pfitzer (DSMB), J & J
 - National: Lilly, Janssen-Cilag, Celltech/UCB

Jährliche Erklärung zu conflicts of interest gegenüber dem BfArm, DGKJP und AACAP wegen Kommissionsmitgliedschaft

- Kein Aktienbesitz, keine Beteiligungen an Pharmafirmen



Gliederung

- Off –label- use
 - Definition
 - In der Regel nicht erstattungsfähig
- Ausnahme
 - Evidenzanforderungen
 - Verbreitung der Methode (Pharmakoepidemiologie)
- Aufklärung
- Wirtschaftlichkeit & Dokumentation
- Risiko/Nutzen im Einzelfall
 - Teilhabebeeinträchtigung / Quality of Life
 - Abgrenzen von Lifestyle und Enhancement



Off-Label Use von MPH bei Erwachsenen warum ein Thema für den Kinderpsychiater?

- Im Gegensatz zur Erwachsenenpsychiatrie ist Off-Label Use in der Kinder- und Jugendpsychiatrie eher **Regel-** als Ausnahmezustand.
- Je besser Kinder- und Jugendpsychiater Jugendliche, welche behandlungsbedürftig sind, auf den **Übergang ins Erwachsenenalter** vorbereiten, desto einfacher ist es für den übernehmenden Erwachsenenpsychiater und Nervenarzt, die Behandlung ohne Regressrisiken fortzuführen
- **Kommission** Entwicklungspsychopharmakologie arbeitet an Statement



Off-Label Use

- Children and adolescents as pediatric inpatients
 - 70% off – label use (50 – 90% different european studies)
 - Highest rates of off label and unlicensed use in child intensive care, neonatology and oncology
- In outpatients (age 0 -16) in South - Germany (Gleiter et al. 2001) 13,2%
 - Higher proportions of off – label use in dermatica 63,8% and antidepressants 36,6 %



Was bedeutet Off-Label Use ?

- **Off-Label Use** ist die Anwendung eines in Deutschland zugelassenen Medikamentes **außerhalb der zugelassenen Indikationsgebiets**, d. h. z. B. für ein anderes Störungsbild oder in einer anderen Altersgruppe.
 - Davon zu unterscheiden ist der
- **Unlicensed Use**, die Anwendung eines in Deutschland nicht zugelassenen Medikamentes, welches z. B. nur über die internationale Apotheke bezogen werden kann.



Dilemma Off-Label Use

Sorgfaltspflicht

Fürsorge

Heilen

**Anerkannter Stand der
medizinischen Erkenntnis**

Internationaler Standard

Optimale Therapie

Wirtschaftlichkeitsgebot

Sparen

Beschränkung

Regressgefahr

Richtgrößen

Bonus-malus-Regelung

Zielvereinbarung

Höhere Anforderungen an die Aufklärung



Landessozialgericht Rheinland-Pfalz, keine Erstattung bei ADHS Off-Label Use Az L 5 KR 56/05

- Der **erwachsene Kläger** litt an ADHD, der behandelnde Erwachsenenpsychiater hatte Antidepressiva und andere Medikamente erfolglos eingesetzt. Schließlich verordnete der Arzt ein Arzneimittel, das nur für die Behandlung bei Kindern zugelassen ist, die Krankenkasse lehnte deshalb die Übernahme der Kosten ab.
- Das Landessozialgericht Rheinland-Pfalz in Mainz sah die Weigerung der Kasse als berechtigt an, denn **wenn ein Medikament bei Kindern erfolgreich wirke, garantiere dies noch keinen Behandlungserfolg bei Erwachsenen**. Als Ausnahme gelte nur, wenn der Hersteller eine Erweiterung der Zulassung beantrage oder **zuverlässige wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse über Wirksamkeit und Nebenwirkung des Medikaments hier bei Erwachsenen vorlägen**.



Anspruch eines jungen Erwachsenen mit ADHD auf Arzneimittelversorgung

- § 27 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und Nr. 2 in Verbindung mit § 31 Abs. 1 SGB V regelt die Verpflichtung der Krankenkassen zur **Sicherstellung** der ärztlichen Behandlung einschließlich der Versorgung mit notwendigen Arzneimitteln.
- Allerdings schränkt § 2 Abs. 1 und § 12 Abs. 1 SGB V diese Leistungsverpflichtung ein auf Leistungen die
 - **zweckmäßig und wirtschaftlich** sind und
 - deren Qualität und Wirksamkeit dem allgemein **anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse** entsprechen.
- In der Regel wird der **Zulassungsstatus** als Maßstab für den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (**Standard**) genommen. Damit sind arzneimittelrechtlich nicht zugelassene Medikamente in der Regel von der Verordnung ausgeschlossen.



Grundsatzurteil des **Bundessozialgerichtes** vom **19.3.2002** **(B1KR37/00R)**

Die Verordnung eines Medikaments in einem von der Zulassung nicht umfassten Anwendungsgebiet zu lasten der Krankenkasse kann erfolgen, wenn

- es um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die **Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden**) Erkrankung geht und
- **keine andere Therapie verfügbar ist** und aufgrund der **Datenlage** die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein **Behandlungserfolg** (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.



Wann besteht begründete Aussicht auf Behandlungserfolg

- **Zulassung schon beantragt**
 - Z.B. dem BfArM oder der EMEA wurden entsprechende Daten vorgelegt
- **Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung Phase III sind veröffentlicht**
 - Studie belegt gegenüber Placebo einen klinisch relevanter Nutzen bei vertretbaren Risiken
- **außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse sind publiziert, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen**
 - In den einschlägigen Fachkreisen muss Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen (z. B. Leitlinie) bestehen.
 - Basis: Untersuchung an einem hinreichend großen Patientenkollektiv (Landessozialgericht NRW, Urteil 20.9.2005).
 - Nur eine Hoffnung auf Wirkung reicht nicht aus (Landessozialgericht Baden-Württemberg 16.9.2005)



Evidenz basierte Behandlung mit Stimulanzien

- Zahlreiche Studien und Metaanalysen sowie Behandlungsempfehlungen zeigen die Wirksamkeit bei Kindern (*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1997, 2002, Kutcher et al. 2004, MTA 1999, Schachter 2001, Faraone et al. 2004, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie 2003 und in Druck, Fegert [Expertenkonsensuskonferenz Erlangen 25.3.2006] im Druck*)
- **Hohe Effektstärken , niedrige NNT**
- **Wenig Nebenwirkungen, gute Verträglichkeit**
 - Einsatz seit Jahren hohe Arzneimittelsicherheit



MPH in den deutschen Leitlinien

Derzeit gibt es in Deutschland mehrere Darstellungen zur Diagnostik und Therapie des ADHS:

- Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (aktuell gültige Fassung aus dem Jahr 2003)
- Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (aktuell gültige Fassung aus dem Jahr 2001)
- Die Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer, Stellungnahme vom 26.8.2005)
- **Darüber hinaus gibt es eine Veröffentlichung zur Therapie des ADHS im Erwachsenenalter:**
 - **ADHS im Erwachsenenalter- Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN**
 - **D. Ebert, J.Krause, C. Roth-Sackheim Nervenarzt 10 2003 939ff**
- Zwischen den Leitlinien der Sozialpädiater und denen der Kinderpsychiater bestehen kaum Unterschiede bezüglich der Empfehlungen zur Pharmakotherapie.



70 % persistence into adulthood (*Barkley 1996*)

1/3 full symptomatic,

1/3 have one cardinal symptom

Persistent learning disabilities,

low educational level

**Low self esteem, depression, suicidal attempts,
anxiety disorder**

Dissocial behaviour (ca. 20 %, *Weiss 1996*)

alcoholism, nicotine abuse, drug abuse

Chronic health problems

Car accidents!!!



Evidenz bei Erwachsenen

- **1 randomisierte kontrollierte** in einem peer reviewten journal veröffentlichte **Studie**
 - Spencer et al. Biol Psychiatry 2005; 57; 456-463
- **1 Metaanalyse**
 - Faraone et al. J. Clinical Pharmacology ; 24; 24- 28
- **1 Review**
 - Biederman und Spencer; Primary Psychiatry, 2004 11(7); 57-62
- **Evidenzgrad Ib** (konservativ) erkennt man die Metaanalyse an obwohl nur Posters analysiert wurden Ia
 - Erfolgreich wenn hinreichende Dosierung $> 1 \text{ mg/kg/KG}$
 - Kritik fast alle Studien von der Biederman Gruppe und der Gruppe um Wender



NNT

Effektstärke in der Spencerstudie 1,3

NNT

- 68% responders auf verum (63 von 93)
- Placeboresponder 6 von 36
 - Responsedifferenz $RD = a / (a+b) - c / (c+d)$
 - $NNT = 1 / (RD)$
 - $1 / (63/93) - (6/36)$
 - $1 / (0,677) - (0,166) = 1 / (0,551) = \mathbf{1,81}$
- **Zum Vergleich NNT bei Lipidsenkern zwischen 40 und 50**



Standard = Sorgfaltsmaßstab

- Einhaltung des Standards (BGH VI 2 R 200/88)
- Entscheidend sind die Maßstäbe der Medizin (BGH VI ZR 189/93)
- Individueller Beurteilungs- und Entscheidungsspielraum muss für den Arzt verbleiben (BGH VI ZR 236/93)
- Übernahmeverschulden bei fehlenden diagnostischen oder therapeutischen Möglichkeiten (BGH VI ZR 155/92)
- Wahl der Therapie unter Berücksichtigung der Gegebenheiten des konkreten Einzelfalles, eigener Geschicklichkeit und Erfahrung (BGH VI ZR 132/88)
- **Standards zum Zeitpunkt der Behandlung** (OLG Düsseldorf 8 U 68/93)
- **Fortbildungspflicht** (Fachzeitschriften BGH VI ZR 206/90)





Der Standard wird international festgelegt:

Nur die Auffassung, die auf diese Weise darauf abstellt, was von der **internationalen Medizin** als hinreichend erprobt und anerkannt angesehen wird, kann den in den Randnummern 89 und 90 dieses Urteils dargestellten Erfordernissen entsprechen.

EuGH in: C-157/99 Smits/Peerbooms Rn. 94





Eine neue Therapie ist Standard, wenn sie

- an einem für Aussagen über die Nutzen-Risiko-Bilanz ausreichend großen Patientengut medizinisch-wissenschaftlich erprobt
- und im wesentlichen unbestritten ist,
- in der Praxis **nicht nur an wenigen Zentren verbreitet (wie flächendeckend ist das neue Vorgehen – Pharmakoepidemiologie)**
- für den jeweiligen Patienten risikoärmer
- oder weniger belastend ist
- oder bessere Heilungschancen verspricht

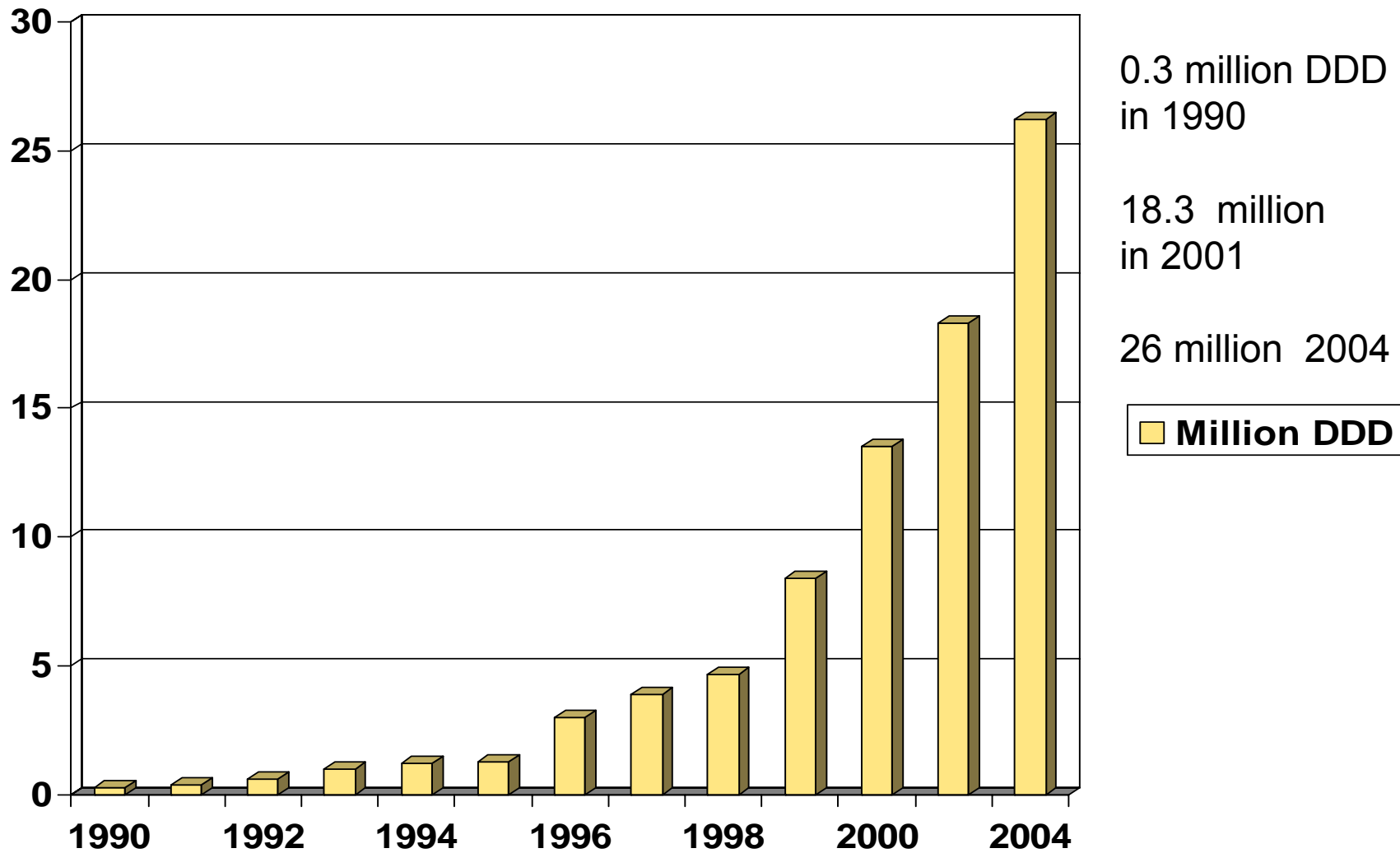
(Steffen, Rz.147)





MPH prescriptions in Germany

DDD = 30 mg; 40 X increase in the last 10 years



80x in the last 15 years



Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

Internationaler Vergleich

Stimulant Utilization in Children and Adolescents in 4 Countries

International Society for Pharmacoepidemiology, Lisbon, Portugal
25. August 2006

NCDEU Meeting Boca Raton FL 12.-15. Juni 2006

**Julie Magno Zito, PhD, D.J. Safer, MD,
L.T.W. de Jong-van den Berg, PhD,
K. Janhsen, PhD, C.S. de Vries, PhD,
Jae Ryu, BS, J.M. Fegert, MD**





Objectives

To compare stimulant utilization prevalence between youths in the U.S. with three countries from Western Europe.

Age and gender specific patterns will be presented according to stimulant type.

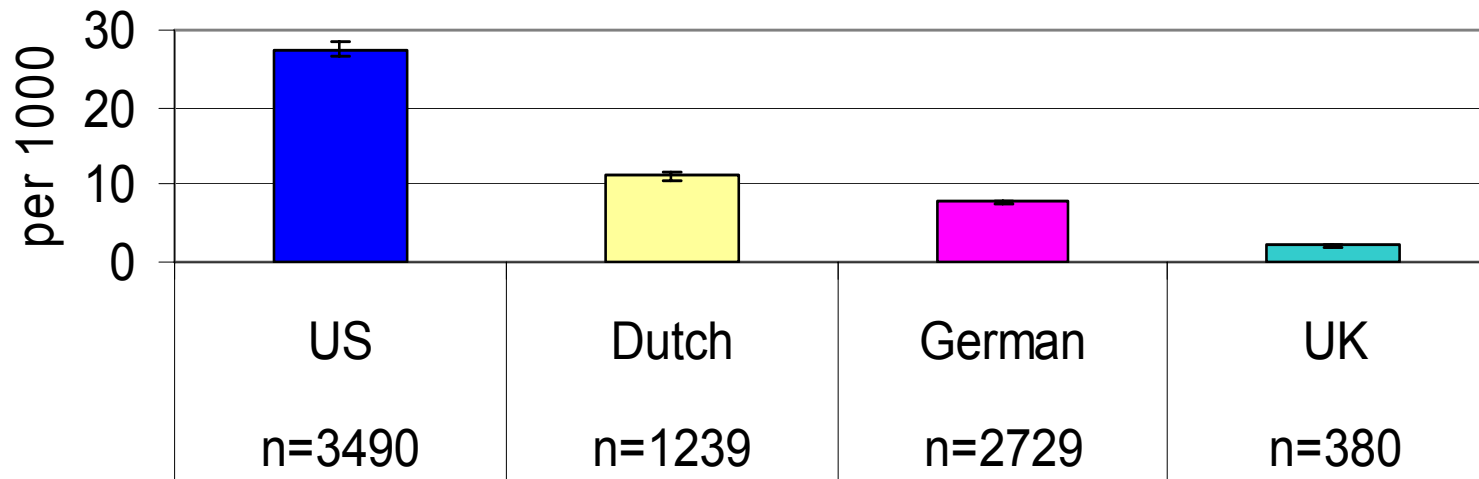


Methods

- Design: Cross-sectional analysis of year 2000 administrative prescription claims or records from youths in
 - the Netherlands (n=110,944)
 - US State Medicaid SCHIP program (n=127,157)
 - United Kingdom, GPRD database (n=177,658)
 - Germany, health insurance data (n=356,520)
- Annual stimulant prevalence for youth <age 20 is defined as the number of youth with 1 or more prescriptions for a stimulant per 1000 youth enrolled during the year 2000.
- We compared the prevalence (and the 95% CI) data by age group (0-4, 5-9, 10-14, and 15-19) and by gender.



Figure 1. Number and prevalence of stimulant users in 4 countries



U.S. stimulant prevalence was 2.5, 3.6 and 13 times higher than that of their Dutch, German and UK counterparts, respectively



Figure 2. Age-specific prevalence of stimulants

Stimulant prevalence for U.S. youths aged 0-4 years was 0.44%, whereas it was 0 in the UK and minimal in the Netherlands (0.05%) and in Germany (0.02%).

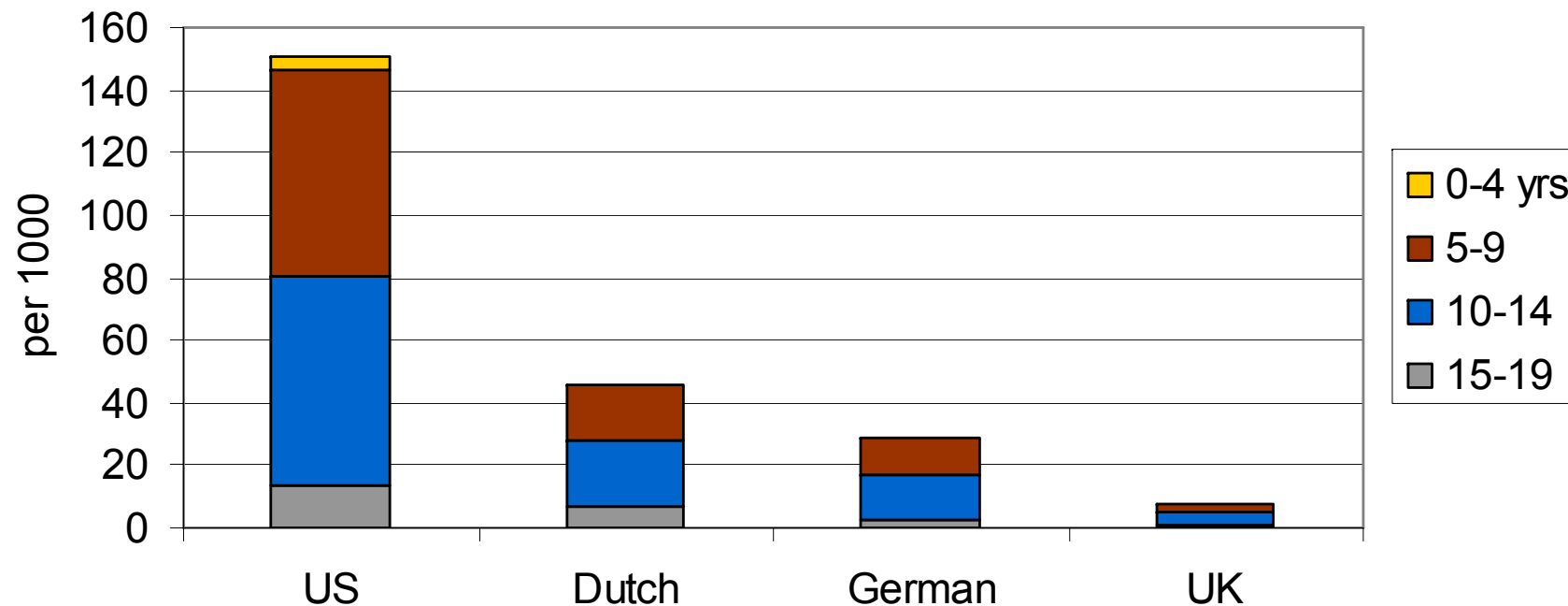


Figure 3. Gender-specific prevalence of stimulants

In the US, the male: female ratio was 3.4:1. Girls relative to boys were less likely to be medicated in Western Europe than in the US: M:F ratio ranged from 4.8-9.5:1.

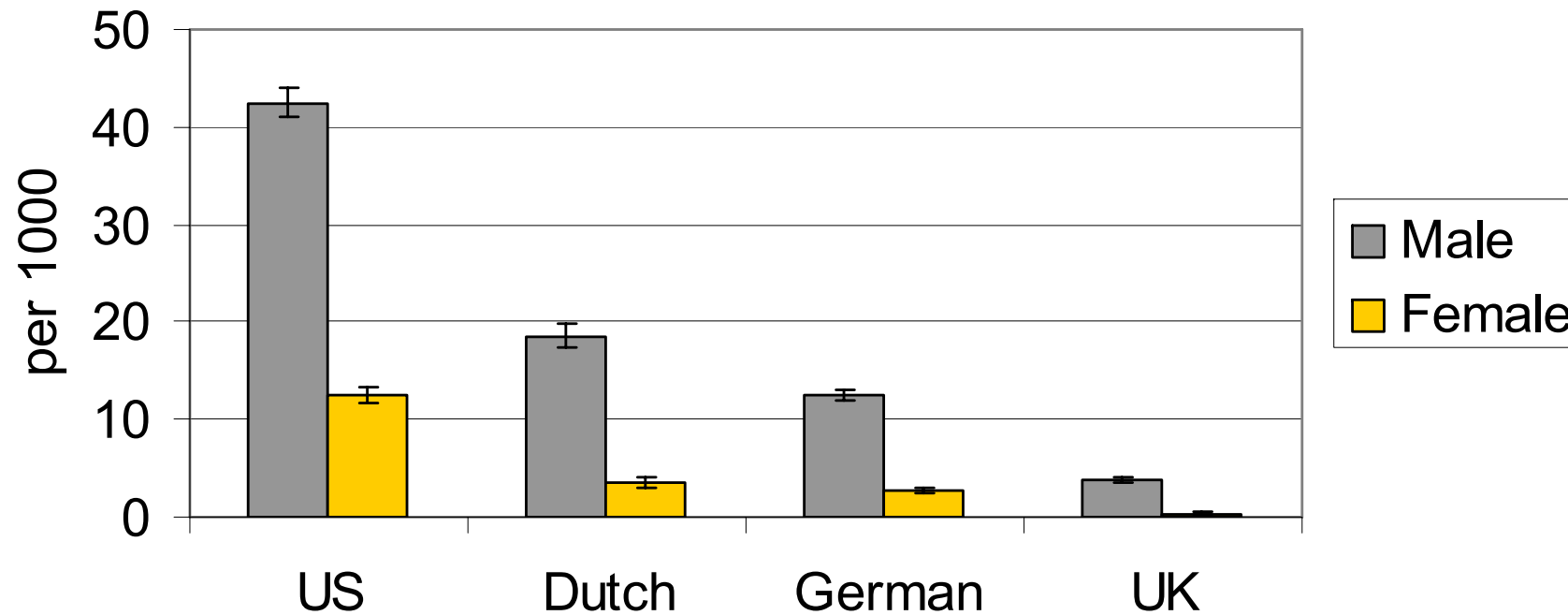
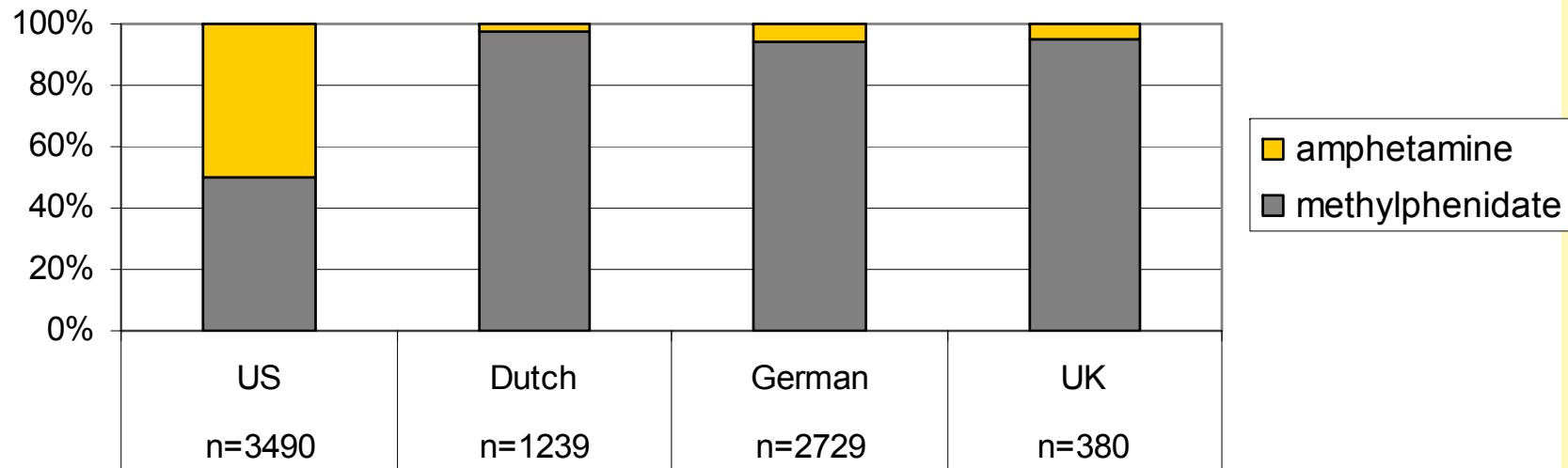




Figure 4. Proportional use of amphetamines among stimulant users in 4 countries





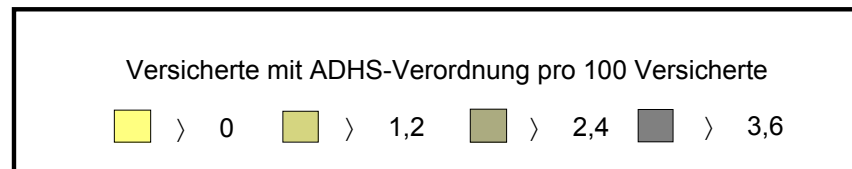
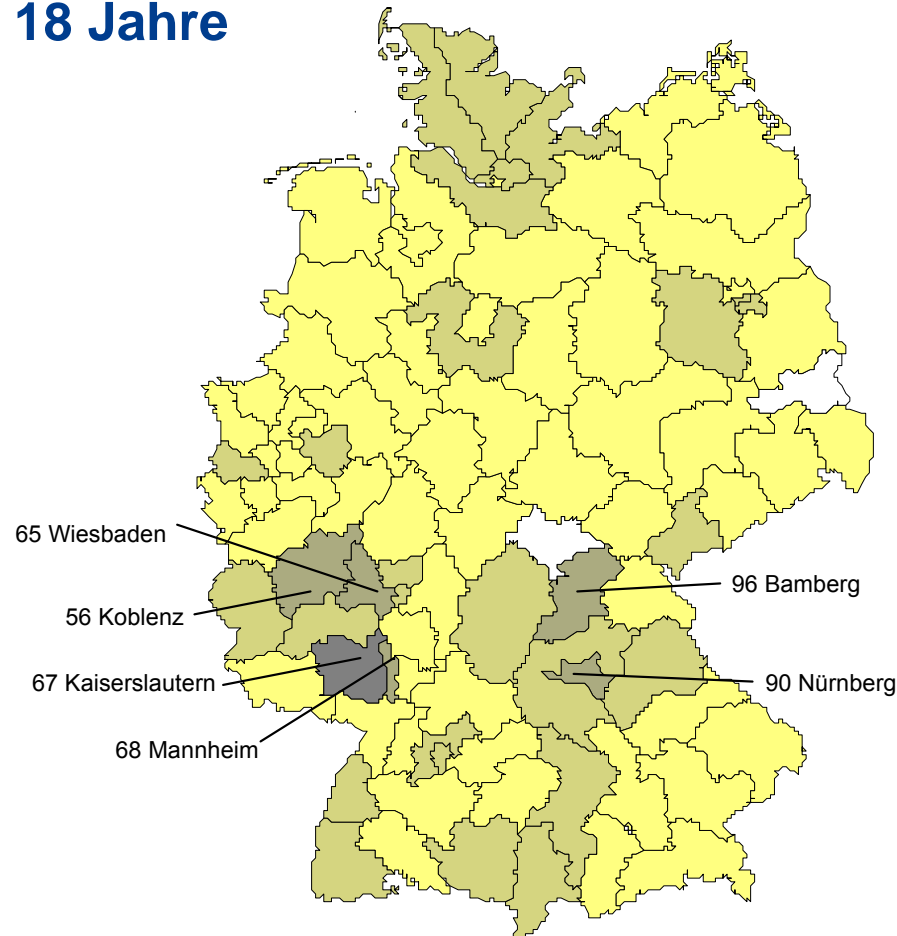
Anteil Versicherte in % mit ADHS-relevanter Verordnung, Altersgruppe 15 bis unter 18 Jahre (2000 – 2002)

Häufigkeit 2000 12-15 Jahre

Gesamt 1,19%
Männl. 1,96%
Weibl. 0,38%

15 – 18 Jahre

Gesamt 0,36%
Männl. 0,61%
Weibl. 0,09%





Anteil Versicherte in % mit ADHS-relevanter Verordnung, Altersgruppe 18 Jahre und älter

Häufigkeit

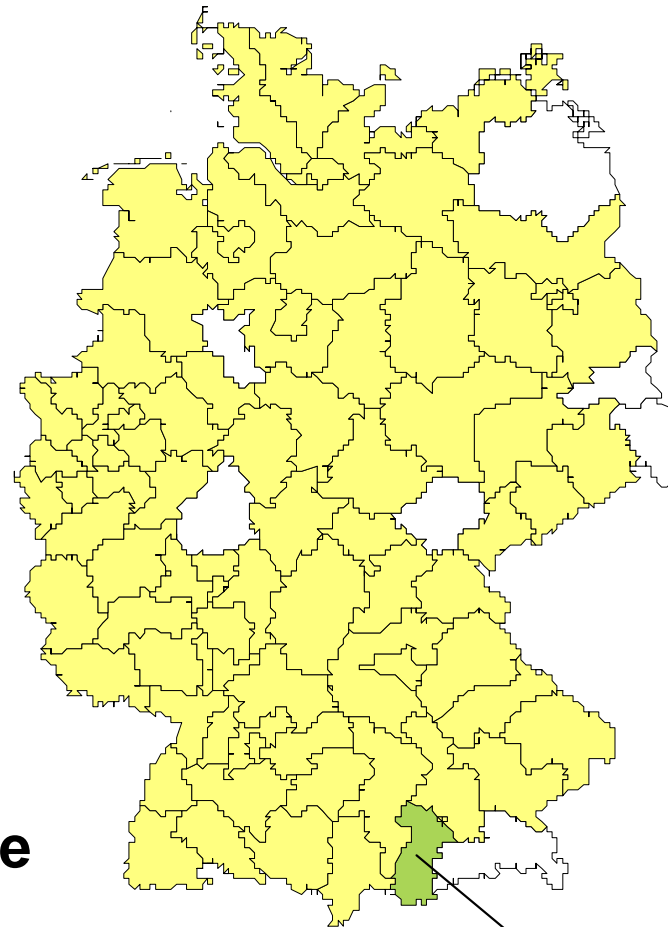
Im Jahr 2000 0,02%

Im Jahr 2001 0,03%

Im Jahr 2002 0,04%

Keine

Geschlechtsunterschiede



82 Garmisch-Patenkirchen

Versicherte mit ADHS-Verordnung pro 100 Versicherte





Off-Label Use Therapiefreiheit vs. Erstattung

- Off-Label Use wird **grundsätzlich nicht erstattet**, aber der Arzt kann sich bei seiner Verordnung nicht nur an dem häufig veralteten Zulassungsstatus orientieren sondern muss sich an den weltweiten Standards und dem Wissensstand der Medizin orientieren (vgl. **Azyclovir- Urteil des OLG Köln**).
- Off-Label Use bedingt **fundiertere Aufklärung** der Patienten sowie eine **bessere Dokumentation** der Begründung für den Off-Label Use .



Therapiefreiheit

1. Der Arzt entscheidet, ob überhaupt eine Behandlung indiziert ist.
2. Kein Arzt darf zu einer seinem Gewissen widersprechenden Behandlungsmethode oder zu einer bestimmten Arzneimitteltherapie gezwungen werden.
Aber: **Behandlungspflicht (OLG Karlsruhe 7 U 193/92)**
3. Der Arzt wählt die ihm im Einzelfall geeignet erscheinende diagnostische oder therapeutische Methode aus.

gebotene Sorgfalt Einhaltung des Standards (BGH VI ZR 200/88)



Therapiefreiheit

Rechtsgrundlage

- Nicht ausdrücklich im Gesetz erwähnt
- Allgemein von der höchstrichterlichen Rechtsprechung anerkannt
- Der Grundsatz der Therapiefreiheit wird abgeleitet aus:

Art. 12 Abs. 1 GG

Berufsausübungs-
freiheit

§ 1 BÄO

Freiheit des
ärztlichen Berufes

§ 1 BOÄ

Aufgaben des
Arztes





Therapiefreiheit

Grenzen:

- Einverständnis des Patienten
- Einhaltung von Sorgfaltspflichten
- Gesundheitsförderungskompetenz des Staates
- Interessen des Gemeinwohls



OFF Label Einsatz von MPH bei Erwachsenen unter den gegebenen rechtlichen Rahmenbedingungen

Ein bemühter Arzt will alles richtig machen ...

Ihm drohen drei Fallen:

...**Zulassungsstatus** aber

- „Aciclovir-Urteil“ bezug auf den internationalen fachlichen Standard (Evidenz)

...**Aufklärung**

- Studienlage vor allem in USA Evidenzgrad Ib
 - klärt aber nicht hinreichend auf
 - „surgibone-Fall“
 - „Kommastellen-Fall“
- **klärt hinreichend auf**
 - aber Frage der **Verordnungsfähigkeit** im Rahmen der GKV



Checkliste Aufklärung

- Aufklärung über Wirkungen und Nebenwirkungen von MPH
 - Nachfragen, Einzelfragen dokumentieren!
 - zur Unterstützung z.B. Auszüge aus Black Box
- Aufklärung darüber, dass das Medikament für diese Altersgruppe nicht arzneimittelrechtlich zugelassen ist
- Aufklärung über zugelassene Behandlungsalternativen – wenn vorhanden
- Aufklärung über das Recht, jederzeit den Heilversuch mit MPH abzubrechen und die Notwendigkeit den Zustand der Patienten zu überwachen und bei Veränderungen Rücksprache mit dem Behandler zu nehmen
- Aufklärung über haftungsrechtliche Konsequenzen (Debatte um bestimmungsgemäßen Gebrauch)
- Informationen über bisherige Behandlungserfahrungen, die Leitlinien der Fachgesellschaften etc..



Neuropharmakologische Eigenschaften

- MPH hat eine geringere Affinität zum Noradrenalintransporter als Amphetamin, bindet stärker am DAT.
 - →Dadurch **geringere Wirkung auf Vigilanz und Wachheit, stärkere motorische Wirkung.**
 - Im Gegensatz zu Amphetamin hemmt MPH nicht den intrazellulären vesikulären Monoamintransporter, sondern scheint nur an der äußeren Zellmembran den DAT zu blockieren (Ludolph et al., 2006a). Daher ist die Wirkung von MPH an ein neuronales Signal gebunden (geringere Euphorie-Gefahr) und gilt nicht für die serotonerge Neurotransmission (geringere Gefahr von Halluzinationen).
- Kaum Abhängigkeitsrisiko bei oraler Einnahme (Volkow 2003)



Drug safety advisory

Am 9. Februar 2006 beschloss eine Expertenkommission für Arzneimittelsicherheit der US-amerikanischen Aufsichtsbehörde [Drug Safety Advisory Panel to the Food and Drug Administration (**FDA**)], eben dieser Behörde zu empfehlen, dass den **Psychostimulanzienpräparaten schriftliche Warnungen (black box warning)** beizulegen seien, dass diese **Medikationen das Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegende kardiale Arrhythmien** bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erhöhen können



Die Rate der plötzlichen unerklärlichen Todesfälle (sudden unexplained death) überschritt nie die Prävalenz von 1 zu 1.000.000, diese Rate ist niedriger als in der Allgemeinbevölkerung.

Plizska 2005 stellt in einer Übersicht zu MPH Ereignisraten von 0,19 plötzlichen Todesfällen : 100.000 Patientenjahren fest, im Vergleich zu 1,3 – 8,5 : 100.000 Patientenjahre in unausgelesenen, altersgemischten Stichproben

Todesfälle unter Stimulanziengabe

Dieses mögliche Risiko habe eine vorläufige Durchsicht von 22 Millionen Gesundheitsakten ergeben.

- 25 plötzliche unerklärte Todesfälle unter Patienten, die Psychostimulanzien einnahmen, aufgetreten.
 - 18 Patienten davon waren mit Amphetaminsalzen behandelt worden,
 - 8 mit MPH (eine Doppelgabe).
- Von den 19 Kindern (unter 18jährige aus der Patientengruppe) erhielten 12 Jungen (im Alter von über 5 Jahren) Amphetamine und 7 Kinder MPH (3 retardiertes MPH und 4 unretardiertes). Komedikation wurde nicht systematisch erfasst und diskutiert. **Nur bei den über 40-jährigen Patienten, die den Jugendlichen gegenübergestellt wurden, traten relativ mehr Ereignisse auf (Achtung: sehr kleine Fallzahlen).**



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective
APRIL 6, 2006

ADHD Drugs and Cardiovascular Risk

Steven E. Nissen, M.D.

On February 9, 2006, the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee of the Food and Drug Administration (FDA) voted by a narrow margin — eight to seven — to recommend a “black-

used during World War II in Nazi Germany to enhance the ability of Luftwaffe pilots to stay alert during extended hours of combat. Medical use of this agent is now limited, but illicit use has





AACAP Members Testify

Thursday, March 23

AACAP Members Testify Against ADHD Black Box

• AACAP Members Testify Against ADHD Black Box

Dear AACAP member:

Yesterday, the FDA Pediatric Advisory Committee agreed to recommend that the FDA attach a Medication Guide to each dosing container for ADHD medications. The Committee members stopped short of requesting a black box warning be inserted into the label.

The Committee met to discuss whether new safety warnings should be added to the labeling of ADHD medications, including Mixed Salts of Amphetamine (Adderall, Adderall XR), all methylphenidate medications, and atomoxetine (Strattera). The Committee discussed severe and rare psychiatric and cardiovascular adverse events that had been reported in patients taking ADHD medications. As you may recall, in February the FDA Drug Safety and Risk Management (DsRM) Committee, comprised of cardiologists and epidemiologists, recommended that the FDA add Medication Guides and black box warnings to ADHD medications because of concerns about cardiovascular adverse events. [Click here to read previous member email.](#)

The Pediatric Advisory Committee, comprised of pediatricians and child and adolescent psychiatrists, heard a series of presentations from pediatricians, child and adolescent psychiatrists, and FDA officers concerning the reports of neuropsychiatric (hallucinations, aggression, and suicidal ideation and behavior) and cardiovascular (sudden unexpected death, acute myocardial infarctions) adverse events experienced by children and adolescents. These data had been obtained from controlled studies, from post-marketing information supplied to the pharmaceutical companies by their drug representatives, and from the FDA Adverse Event Reporting System, MEDWATCH.





No 'black-box' warnings for ADHD drugs

Clearer language will explain cardiovascular and psychiatric risks for patients and their parents.

Andrew Bridges, Associated Press

WASHINGTON - Federal health advisers said Wednesday that Ritalin and other drugs for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) should not carry strong "black-box" warnings about potential cardiovascular and psychiatric risks.

Rather, the Food and Drug Administration pediatric advisory committee recommended that the drug labels include warning language written so people can understand it. "I wouldn't use the word 'tougher.' 'Clearer,'" said panel chairman Dr. Robert Nelson of the Children's Hospital of Philadelphia.

By rejecting the black-box warnings in a consensus decision, the advisory panel broke with another committee that voted last month to include them on some ADHD drugs.

The FDA was poised Wednesday to follow the more recent recommendations.

"I think we are likely to follow them, yes," said Dr. Robert Temple, director of the FDA's office of medical policy, following the meeting.

Any updated language may not appear on labels until pharmaceutical companies begin using a recently adopted format, something that could take several years. And the FDA may yet require black-box warnings on stimulants to treat ADHD that would alert adults to increased risk of heart attacks, strokes and other similar problems, Temple said.

Nearly 3.3 million Americans age 19 and younger used an ADHD drug last year, according to Medco Health Solutions Inc., a prescription drug benefit program manager.

Psychiatrists and others had urged the committee to move cautiously before recommending strengthened warnings associated with the drugs.

In February, the FDA's Drug Safety and Risk Management advisory committee voted to recommend the agency add the strongest possible warning to some of the drugs regarding their potential cardiovascular risk.

The FDA then asked the pediatric panel to examine that same issue, as well as reports that psychosis or mania can occur in some juvenile patients at normal doses of any ADHD drug.

Adding black-box warnings to some or all the drugs, which include Adderall and Strattera, could cause more harm than good, some experts told the panel.

"I suggest confusion, polarizing viewpoints, initial press hysteria. But then what?" asked Julie Zito, a University of Maryland associate professor in pharmacy and psychiatry.

The FDA has struggled since last year with the question of how to communicate the potential risks associated with ADHD drugs. It now appears likely the warnings will come in the form of highlighted language on drug labels, as well as guides distributed -- admittedly infrequently, FDA officials said -- to patients.



Stellungnahme

Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulanzien-gabe

Jörg M. Fegert¹ und Johannes Hebebrand² und die
Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der drei Fachgesellschaften³

¹Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie am Universitätsklinikum Ulm
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. M. Fegert)

²Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Rheinische Kliniken der
Universität Duisburg-Essen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. Hebebrand)

³Mitglieder der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie: Lioba Baving, Manfred Gerlach,
Joachim Jungmann, Klaus-Ulrich Oehler, Franz Resch, Renate Schepker, Eberhard Schulz, Götz-Erik Trott





Priapismus bei Methylphenidatgaben bzw. bei Absetzen?

- Nach Auskunft von Janssen-Cilag, Medizinischer Dienst, vom 17. Juli 2006, liegen in Deutschland seit der Markteinführung von Concerta keine Meldungen der Nebenwirkung Priapismus oder Priapismus nach Absetzen von Concerta vor. Eine Meldung aus dem Arzneimitteltelegramm, welche online versandt wurde, bezieht sich auf die bekannten publizierten Fallstudien. International zwei Fälle. In einem Fall bestand Hochdosistherapie vor Absetzen. Angaben zu Differenzialdiagnose und Laborwerten fehlen.
- Risiko des Priapismus prinzipiell in Zusammenhang mit Stimulanzien denkbar.
- Möglicher Mechanismus: Rebound nach Absetzen und vermehrte Ausschüttung adrenerger, serotonerger und dopaminерger Transmitter.



Priapismus II

- Der Vorgang der Erektion ist vier Regelstufen auf unterschiedlichen Ebenen unterworfen, die von zentral bis urogenital pharmakologisch beeinflusst werden können. Bekannt sind Effekte von Parkinson-Therapeutika und Nebenwirkungen bei Amphetamin- und Kokain-Einnahmen.
- Beim NCDEU-Meeting 2006 in Florida wurden auch mehrere Poster zum Einsatz von Methylphenidat bei Erektionsstörungen im Rahmen von medikamentöser antidepressiver Behandlung gezeigt, wobei hier Concerta als erfolgreiche Therapie der Erektionsstörung eingesetzt worden war.
- Würde es sich um einen ähnlichen Mechanismus wie bei Amphetamin oder Kokain-Einnahme handeln, müssten allerdings solche Meldungen häufiger auftreten oder die Scham der Jugendlichen hindert das Reporting an die Ärzte. Derzeit ist eine Aufnahme in die Fachinformation sicher nicht sinnvoll, da es sich wohl um eine extrem seltene Nebenwirkung handelt.



STUTTERING PRIAPISM ASSOCIATED WITH WITHDRAWAL FROM SUSTAINED-RELEASE METHYLPHENIDATE

RICHARD H. SCHWARTZ, MD, AND H. GIL RUSHTON, MD

Stuttering priapism is intermittent, prolonged, painful, pathologic erections with intervening periods of detumescence. An adolescent had stuttering priapism associated with withdrawal from sustained-release methylphenidate. To our knowledge, this is the first such report of stuttering priapism associated with stimulant drugs for treatment of attention deficit hyperactivity disorder. (*J Pediatr* 2004;144:675-6)

CASE REPORT

A 15-year-old white boy was diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder, inattention subtype (ADHD). OROS methylphenidate (Concerta, McNeil Pharmaceuticals, Ft Washington, Penn) was prescribed at a dose of 27 mg/d from Monday through Saturday, with a scheduled 24-hour withdrawal on Sundays. He was not taking any other medication, had never taken methylphenidate previously, and vigorously denied the use of illicit drugs. Because the starting dose of OROS methylphenidate was only partially effective in relieving symptoms of inattention, it was increased to 36 mg/d. On Sunday of the week that he increased the dose, the patient had, for the first time in his life, intermittent, unwanted, prolonged erections unassociated with sexual arousal. There were an estimated 5 to 10 painful erections during that day, each lasting approximately 10 to 15 minutes. The intensity of his pain from prolonged erections was scored at 5 of a maximum of 10 points. Masturbation and ejaculation caused only temporary detumescence, only to have recurrence of erections 90 minutes later. Every Sunday, all day, this process was repeated, with several erections lasting up to 1 hour. About half of the weekday mornings, he also had several erections during the 30-minute ride on his school bus. Forty-five to 60 minutes after swallowing the morning dose of medication, the weekday erections stopped suddenly and did not return until the following morning.





Health
Canada Santé
Canada

Canada

Canadian Adverse Reaction Newsletter

Volume 16 • Issue 3 • July 2006

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_e.html

Case presentations

Recent Canadian cases are selected based on their seriousness, frequency of occurrence or the fact that the reactions are unexpected. Case presentations are considered suspicions and are presented to stimulate reporting of similar suspected adverse reactions.

Extended-release methylphenidate (Concerta) withdrawal: suspected association with priapism

A 16-year-old boy taking extended-release methylphenidate (Concerta), with no history of sexual dysfunction, experienced priapism (a painful, persistent and abnormal erection unaccompanied by sexual desire or excitation) that would last up to 24 hours whenever he forgot to take his medication. He had been taking 54 mg of the drug daily for about 1 year for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and was not taking any other medications. The priapism would resolve after he took his medication. Treatment with extended-release methylphenidate was continued because the product worked well in controlling his ADHD. The patient did not appear to have any sexual dysfunction when he remembered to take his medication. Priapism is not labelled in the Canadian product monograph.¹

A case of priapism associated with withdrawal from sustained-release methylphenidate has been reported in the literature.²



Sucht als Langzeitfolge der MPH – Gabe ?

Studien zu Fragen der Suchtentwicklung

- vermindertes Risiko bei Behandelten
 - Biederman et al 1999
 - Molina et al 1999 (Gleiche Stichprobe wie Pelham; KG 1 Jahr älter)
 - Paternite et al. 1999
 - Loney et al 2002
 - Huss unveröffentlicht
- kein Einfluss
 - Chilcoat und Bresslau 1999 (aber Durchschnittsalter 11 Jahre)
 - Burke, Loeber & Lakey 2002 (kontrolliert Komorbidität mit CD)
 - Manuzza, Klein & Moulton (in press)
 - Barkley et al. 2003
 - Weiß & Hechtman 1993
- Gesteigertes Risiko
 - Lambert & Hartsough 1998
 - Pelham et al. in press



Wirtschaftlichkeitsprüfung

- **Berücksichtigung von Praxisbesonderheiten**
- **Defensive Dokumentation erforderlich**
- **Medizinische Notwendigkeit belegen (z.B. Stigmatisierung/Compliance-Probleme¹)**
- **Kostennachweis durch Extrapolation der MTA Daten (Peter Jensen oder der Analyse von Schlander)**
- **Leitliniennachweise einführen (DGPPN und Ak-ADHS)**

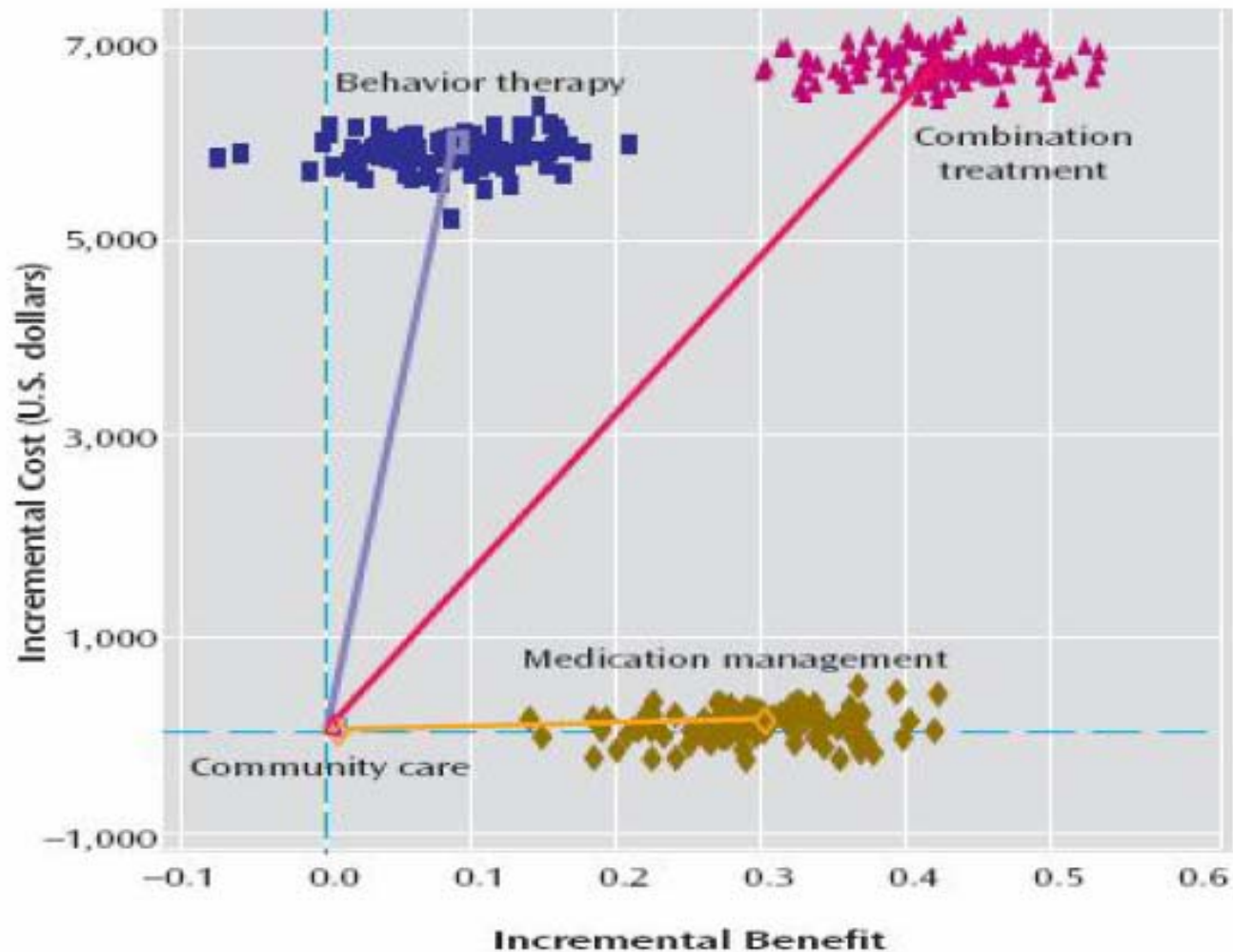
¹ Claxton et al., ClinTherapeutics 2001, 23(8), 1296





Cost effectiveness for MTA Strategies

FIGURE 1. Incremental Cost-Effectiveness (\$) of Alternative Treatments Relative to Routine Community Care for Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) During 14 Months of Treatment





Was muss dokumentiert werden?

- Basis der Diagnosestellung

- insbesondere Vorbehandlungen im Kindes- und Jugendalter bzw. Übernahme des Patienten.

- Schweregrad der Erkrankung

- **Beeinträchtigung der Lebensqualität.** Sozialrechtlich kann hier auch der Begriff der **Teilhabebeeinträchtigung** von Nutzen sein. Wurde aufgrund des Störungsbildes im Jugendalter oder Heranwachsendenalter eine seelische Behinderung nach § 35 a aufgrund der Teilhabebeeinträchtigung diagnostiziert, ist von einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität auszugehen. Da die Jugendhilfe solche Feststellungen bis zum Alter von 27 Jahren treffen bzw. fortschreiben kann, sind solche Feststellungen auch im Erwachsenenalter als Beleg äußerst relevant.
- Dokumentiert werden muss eine **ausführliche Aufklärung**, die auch die Tatsache mit enthält, dass es derzeit bei Erwachsenen keine zugelassene Behandlungsform gibt und worauf sich der Arzt bei seiner Verordnung stützt
 - z. B. einschlägige Publikationen, Leitlinie der DGPPN, Nervenarzt 10/2003, Stellungnahme der Bundesärztekammer oder neuere Fachliteratur.



Risiko / Nutzen Abwägung: Auswirkungen insuffizienter Therapie

- **Ausbildung und Berufsleben**
- **Fahrverhalten**
- **Delinquenz**
- **Drogenmissbrauch**
- **Private Probleme / Partnerschaft**
- **Elternbelastung / Familienleben**
- **Quality of life (cave life style)**



ADHS – Führerschein und Medikation

Thema: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen

Dass die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) in vielen Fällen auch im Jugend- und im Erwachsenenalter eine ernst zu nehmende Problematik bleiben kann, ist in den letzten Jahren allgemein akzeptiert worden. Entsprechende Diagnoseinstrumente und orientierende Checklisten, auch für Erwachsene, wurden entwickelt. Allerdings sind die zur Behandlung indizierten und zur Verfügung stehenden Stimulanzien in Deutschland in der Regel nicht für den Einsatz im Erwachsenenalter zugelassen; der entsprechende Off-Label-Use hat gelegentlich auch schon zu einem Erklärungsbedarf hinsichtlich der Kostenerstattung geführt. Dennoch kann festgestellt werden, dass nach langjähriger Konzentration auf die Probleme von Schulkindern, nun die speziellen Konsequenzen der Störung im Jugend- und im Erwachsenenalter stärker in die Wahrnehmung rücken. In diesem Zusammenhang sehen sich Kinder- und Jugendpsychiater sowie Nervenärzte in der Praxis mit Fragen der Verkehrssicherheit konfrontiert (siehe Kasten »Leserbrief«).

Für viele Jugendliche markiert der Erwerb des Führerscheins den sichtbaren Übergang ins Erwachsenenalter, doch schon viel früher können durch Unaufmerksamkeit, z. B. als Rad- und Motorradfahrer, für die Betroffenen und andere Verkehrsteilnehmer besondere Risiken entstehen. Zur Frage des Zusammenhangs von Aufmerksamkeitsdefizitsyndromen und Unfallgefährdung ist die Literatur relativ eindeutig. Mangel besteht aber an

einer diagnostizierten ADHS berichtet (1, 9). Im *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* erschien 1997 eine weitere Arbeit zu unaufmerksamem und hyperaktivem Verhalten und Verkehrsdelikten bei Jugendlichen. Die National Highway Traffic Safety Administration hat ebenfalls 1997 darüber berichtet, dass Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome einen nicht zu vernachlässigenden Anteil bei der Verursachung von Verkehrsunfällen hät-

samkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen diskutiert werden müssten. Selbst wenn man, wie der Autor, diese Zahl für eine Überschätzung hält, kommt man nicht umhin festzustellen, dass Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome und hyperkinetische Störungen häufige Krankheitsbilder sind und sie einen direkten Einfluss vor allem auf die neuropsychologischen Anforderungen in Bezug auf die Fahrsicherheit haben.

Eignung von Patienten mit ADHS bzw. Einschränkungen beim Führerscheinwerb

Die Fahrerlaubnisverordnung (FeV), letztmalig geändert durch die Fahrerlaubnisverordnungs-Änderungsverordnung (FeV-ÄndVo vom 7. August 2002 [3]), regelt die Grundlagen zur Feststellung und Prüfung einer bedingten bzw. einer nicht vorhandenen Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen. Die Grundlagen der im Rahmen der §§ 11, 13 oder 14 vorzunehmenden Feststellung der Eignung sind ärztliche Gutachten bzw. medizinisch psychologische Gut-





Führerschein und Medikation

- Erhöhte Unfallhäufigkeit von Jugendlichen und jungen Erwachsenen als Fahrer mit ADHD
- Amerikanische Analysen von Barkley et al. 96
pediatrics 98:1089-95
- Deutsche Pilotstudie Beck et al. MMW 1997
- Allgemein höhere Unfallgefährdung
- Grützmacher DÄB 2001 (63% aller Unfälle 1997)
- Cox et al. 2000 Fahrsimulator 7 beh. vs 6 unbeh
- MPH medizierte deutlich besser



Verkehrstauglichkeit Concerta®

**Fahrtauglichkeit unter Concerta® vs. MPH-IR 3 x tgl. am
Fahr Simulator, n = 6 Jugendliche*:**

- Signifikant bessere Fahrleistung unter
- Concerta®, v. a. abends

**Untersuchung der Fahrtauglichkeit mit/ohne Medikation mit
Concerta®, Standardfahrstrecke, n = 12 Jugendliche**:**

- Unter Therapie mit Concerta® signifikante
Reduktion von durch Unaufmerksamkeit bedingten
Fahrfehlern

➤ * Cox DJ et al., 2004a

** Cox DJ et al., 2004b



Wichtige Abgrenzung von Lifestyle Drogen

- Seit dem 1.1.2004 sind Arzneimittel von der Erstattung ausgeschlossen, bei deren Anwendung eine **Erhöhung der Lebensqualität** im Vordergrund steht, wie z. B. bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion. Bei der kassenärztlichen Bundesvereinigung wird eine Ausschlussliste für Lifestyle Medikamente geführt (www.kbv.de).
- Über **Lifestyle Use und Enhancement** durch MPH bei jungen Erwachsenen wird immer stärker diskutiert. Hier ist es wichtig, dass der Kliniker solche Ansinnen von Patienten kennt und im Einzelfall die klinische Krankenbehandlung von einem Enhancement glaubwürdig unterscheiden kann.



ENHANCEMENT

Definition von Farah 2004

- *Einige Behandlungsformen können als „normalizers“ angesehen werden, diese haben wenig oder keine Effekte auf Systeme die schon normal sind...*
- *Andere Behandlungsformen können aber tatsächlich **normale Personen besser als normal machen**. Solches **pharmakologisches Enhancement** wird nun in verschiedenen psychologischen Bereichen schon angewandt:*
 - *Stimmungsverbesserung*
 - *Kognition und Aufmerksamkeit*
 - *vegetative Funktionen, dabei insbesondere Schlaf, Appetit und Sex.*



Ethical concerns

„I´d rather be myself,” he said.

*“Myself and nasty. Not somebody else,
however jolly.”*



[Aldous Huxley,



Ritalin abuse scoring high on college illegal drug circuit

January 8, 2001

Web posted at: 2:55 PM EST (1955 GMT)

From Linda Ciampa
CNN Medical Correspondent

(CNN) -- There's a popular drug on the streets with nicknames such as "Vitamin R" and "R-Ball" that's making its way into the college scene. But it's not for kicks -- students use this drug to improve concentration and study longer.

The drug is Ritalin, a mild stimulant commonly prescribed for young children to treat attention deficit/hyperactivity disorder, or ADHD.

But on U.S college campuses, students are popping Ritalin without a doctor's prescription -- which is illegal -- before taking on all-night study sessions or to boost alertness during an important test.

"People find this drug enticing because they can get their academic work done quicker or do more in a shorter period of time," said Dr. Eric Helligenstein, of the University of Wisconsin. "So for students who have put off work or are not very strong academically, we find some are using it to kind of counteract or remedy their problems."

May 25, 2004

Public Agenda – [Times Online](#)

[New medical research](#)

Spending on behavioural- disorder drugs for children in America now outstrips spending on antibiotics and asthma medication, says an annual analysis of pharmaceutical trends. The study by Medco Health Solutions says that the drug bill for attention-deficit hyperactivity disorder leapt by 369 per cent in children aged under five last year.

www.timesonline.co.uk

TIMES ONLINE



Buy Your prescription drugs without the need for prescription or consultation. Order MODAFINIL online without the hassle of a pharmacy or drugstore membership. Prescriptions are discretely packed and shipped at no additional cost. All transactions are 100% secure and full confidential offered. We honour customer service and are here for You 24 hours a day, 7 days a week.

Save up to 85% in medicine costs at our Discount Online Pharmacy

No prescription required at this Internet pharmacy

Over 2000 brand name & generic products at our Discount Online Pharmacy

NO CONTROLLED DRUGS/ HABIT FORMING DRUGS

Order MODAFINIL within minutes at our online Internet pharmacy

No embarrassment, no appointments

Best quality of prescription MODAFINIL available at our Discount Online Pharmacy

Over 10,000 extremely satisfied customers

No membership fees required at our Internet pharmacy

MODAFINIL

Also known as : Alertec, Provigil

Buy MODAFINIL online without a prior prescription

Manufacturer: Cephalon

Strength	Price US\$	
10mg Tabs 30	\$69.00	BUY

Information: Used to treat excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy



Posted on Thu, May. 20, 2004

American sprinter takes two-year ban

White won't run in 2004 Olympics

American sprinter **Kelli White** accepted a two-year drug ban Wednesday, costing her a trip to the Athens Olympics and every medal she won during the past four years.

White tested positive for the stimulant modafinil at last year's world championships and U.S. nationals.



Untersuchungen zum nicht medizinischen Einsatz

McCabe et al 2005

Schriftliche Umfrage bei einer repräsentativen Stichprobe von 10.904 zufallsausgewählten College Studenten aus 119 Colleges in den USA.

- **Lebenszeitprävalenz nicht medizinisch indizierten Stimulanziengebrauchs lag bei 6,9%**
- **Prävalenz im letzten Jahr bei 4,1%**
- **Prävalenz im letzten Monat bei 2,1%**
 - höher bei männlichen Studenten, bei weißen Studenten, Burschenschafts- oder Verbindungsmitgliedern von Verbindungen weiblicher Studenten (fraternities and sororities) und bei Studenten mit insgesamt schlechteren Leistungen.



Internetbasierte Befragung von Collegestudenten

- Teter 2005 führte eine internetbasierte Befragung von 9.161 College Studenten durch.
- **8,1% gaben lebenszeitbezogen** an, Stimulanzen genutzt zu haben.
- **5,4% hatten im letzten Jahr** nichtverschriebene Stimulanzen benutzt.
 - Die häufigsten **Motive** hierfür waren: **Verbesserung der Konzentration, Verbesserung der Aufmerksamkeit, Erzielen eines High-Gefühls**. Männer hatten einen stärkeren Stimulanzenmissbrauch als Frauen, in den Motiven gab es aber keine Geschlechtsunterschiede.



Hall et al. 2005

- Fragebogenuntersuchung an einer Universität des Mittleren Westens, 179 Männer, 202 Frauen
- **17% der Männer und 11% der Frauen** berichteten über illegalen Stimulanziengebrauch
- 44% der befragten Studenten **kannten Studenten**, welche Stimulanzien, sei es für studienbezogene (Prüfungsanwendung) oder Anwendungen oder im Freizeitbereich eingesetzt hatten
 - Ein zentraler Faktor prädizierte den Missbrauch bei Männern:
 - Am häufigsten war der Missbrauch bei denen welche wussten, wie sie eine Stimulanzienverschreibung bekommen konnten.
 - Bei Frauen war der beste Prädiktor, dass andere Studenten ihnen Stimulanzien angeboten hatten.



Babcock et al 2000

College survey

- Mehr als **16% der Studenten** gaben an, Methylphenidat als Freizeitdroge gebraucht zu haben und
- **12,7% berichteten, dass sie Methylphenidat durch die Nase geschnupft** hatten. (Dies erzeugt einen Kick)



„An wie vielen Tagen haben Sie während der letzten 30 Tage Amphetamine eingenommen (Diätpillen, Speed, Meth, Crack) ?

	Männlich (%)	Weiblich (%)	unbekannt (%)	Gesamt (%)
niemals	92	89	90	90
Gebrauch, nicht in den letzten 30 Tg	5	7	6	6.1
1-2Tg	1	1	1	1.1
3-5Tg	1	1	1	0.8
6-9Tg	0	1	0	0.6
10-19Tg	0	1	1	0.6
20-29Tg	0	1	1	0.4
die ganzen 30 Tg	0	0	1	0.4

[American College Health Assessment Fall 2003]



Abteilung für Gesundheit und Versorgungssysteme, Nationale Studie zu Drogenkonsum und Gesundheit 2004

Der nichtmedizinische Gebrauch von verschreibungspflichtigen Schmerzmitteln, Tranquilizern, Stimulanzien oder Sedativa wurde erforscht. Arzneimittel, welche ohne Verschreibung über den Ladentisch gekauft werden konnten, wurden nicht eingeschlossen. Im Jahr 2004 benutzten ca. **2,8 Millionen US-Bürger Psychopharmaka für nicht medizinisch indizierte Zwecke im letzten Jahr zum ersten Mal** (Inzidenz)



Inzidenzen für die einzelnen Substanzen in 2004

- 2,4 Millionen Neunutzer von Schmerzmitteln
- 1,2 Millionen Neunutzer von Tranquilizern
- **793.000 für Stimulanzen**
- 240.000 für Sedativa

Alles ohne Verschreibung und medizinische Indikation. Durchschnittsalter des Ersteinsatzes als Enhancer lag bei 24,7 Jahren.

- Für die einzelnen Medikamentenklassen:
- 23,3 Jahre bei Schmerzmitteln
- 25,2 Jahre bei Tranquilizern
- 24,1 Jahre bei Stimulanzen
- 29,3 Jahre bei Sedativa



Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

MEHR LIEBE - WENIGER MEDIKAMENTE!





Teilhabebeeinträchtigung

- Teilhabebeeinträchtigung in Abgrenzung zur
- Verbesserung der Lebensqualität

	Body Functions & Structures	Activities	Participation	Contextual Factors
Level of Functioning	Body <i>(body parts)</i>	Individual <i>(person as a whole)</i>	Society <i>(life situations)</i>	Environmental Factors <i>(external influence on functioning)</i> + Personal Factors <i>(internal influence on functioning)</i>
Characteristics	Body function Body structure	Performance of individuals activities	Involve- ment in life situations	Features of the physical, social, and attitudinal world + Attributes of the person
Positive aspect (Functioning)	Functional and structural integrity	Activity	Participation	Facilitators
Negative aspect (Disability)	Impairment	Activity limitation	Participation restriction	Barriers / hindrances
Qualifiers: <i>First Qualifier</i>	<i>Uniform Qualifier: Extent or Magnitude</i>			
<i>Second Qualifier</i>	Localization	Assistance	Subjective satisfaction (under development)	(under development)



Stichprobenbeschreibung

	Unbehandelte ADHS Patienten	Behandelte ADHS Patienten	Kontrollen
Anzahl	8	18	23
Alter	Mean	21,3	20,3
	SD	2,8	1,9
	Range	18-25	19-24
Positive Familienanamnese bezgl. ADHS (min.1 Familienmitglied mit diagnostiziertem ADHS)	5	10	1
Schulabschluß	4 Abitur 1 Fachhochschulreife 3 Realabschluss	10 Abitur (oder noch Gymnasiasten) 3 Fachhochschulreife 2 Hauptschulabschluss	16 Abitur 5 Realschulabschluss 2 Hauptschulabschluss
Beruf	1 Schüler 2 nicht berufstätig, warten auf Ausbildungsplatz 1 „Berater“ 1 Handwerker 3 Studenten	5 Schüler 2 nicht berufstätig, warten auf Ausbildungsplatz 2 arbeitslos 2 Auszubildende 1 Verkäufer 1 Kellner (mit Abitur) 2 Handwerker 3 Studenten	



Sample characteristics

Untreated ADHD patients: 9

Treated ADHD patients: 18 (only methylphenidate;

PET: Eight of twelve patients were still being treated but the drug was withdrawn at least 1 week prior to the day of examination).

Normal controls: 23

Age: range 18-25

Diagnosed by DSM IV Criteria (Hypescheme Interview)
neurological examination

IQ – test (non verbal Culture Fair Intelligence Test, CFT 20)

Tests: Wender Utah Rating Scale (WURS),

Impulsivity Questionnaire I 7 (Eysenck), TCI (Cloninger),

YASR, FLZ

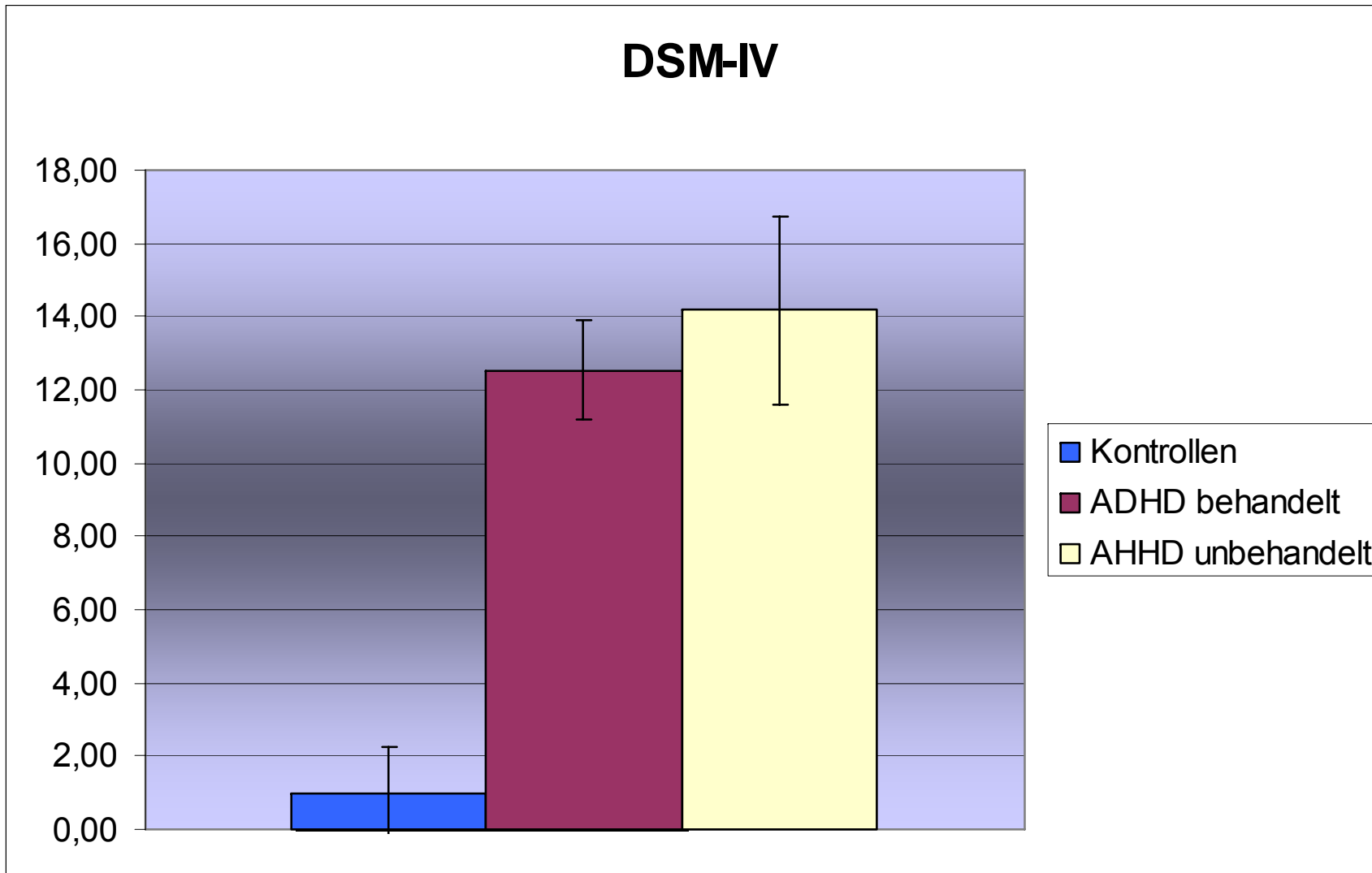
controlled for drugs of abuse, nicotine, coffee, alcohol,

MRI

F 18 – DOPA – PET

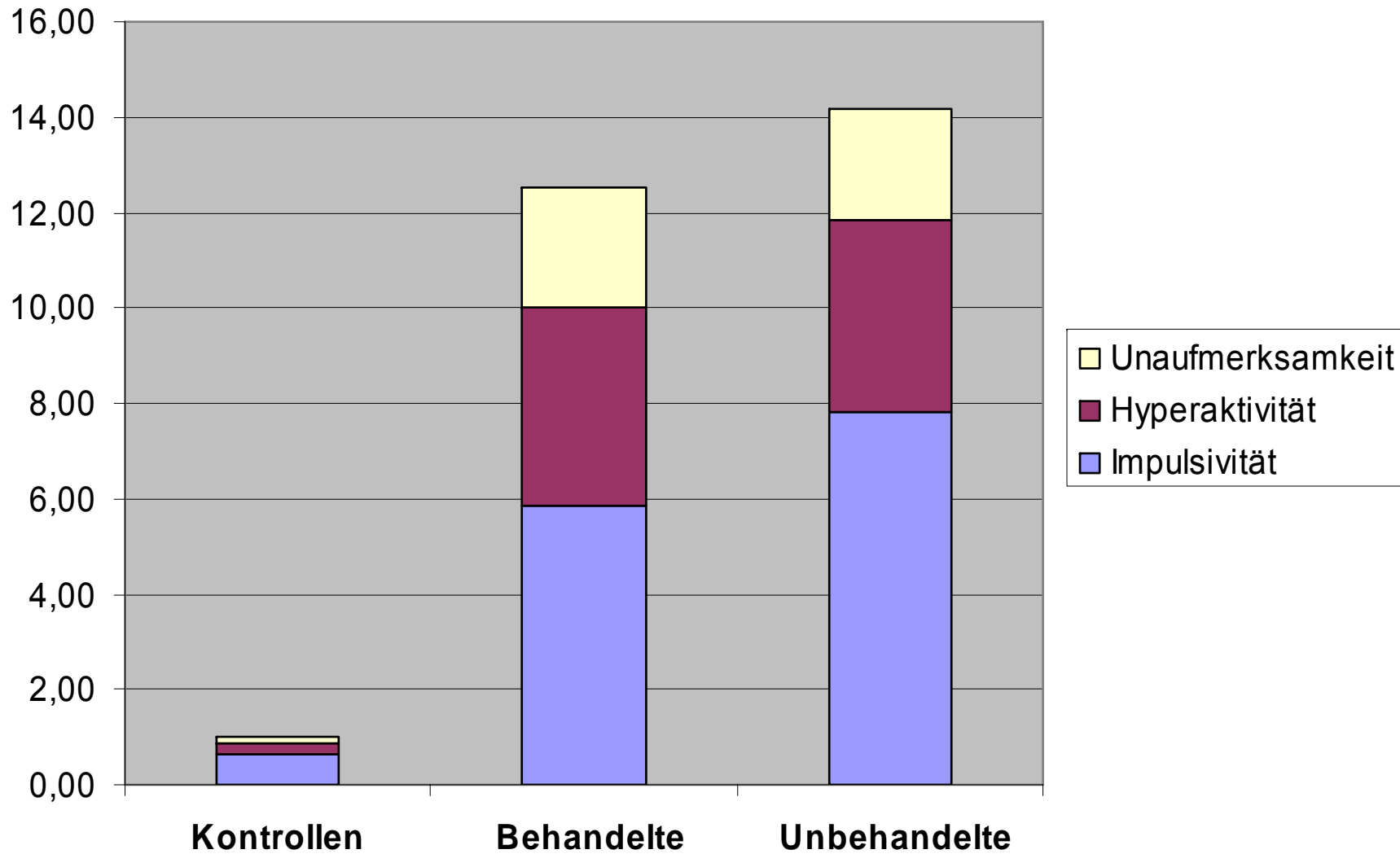


DSM IV Kriterien



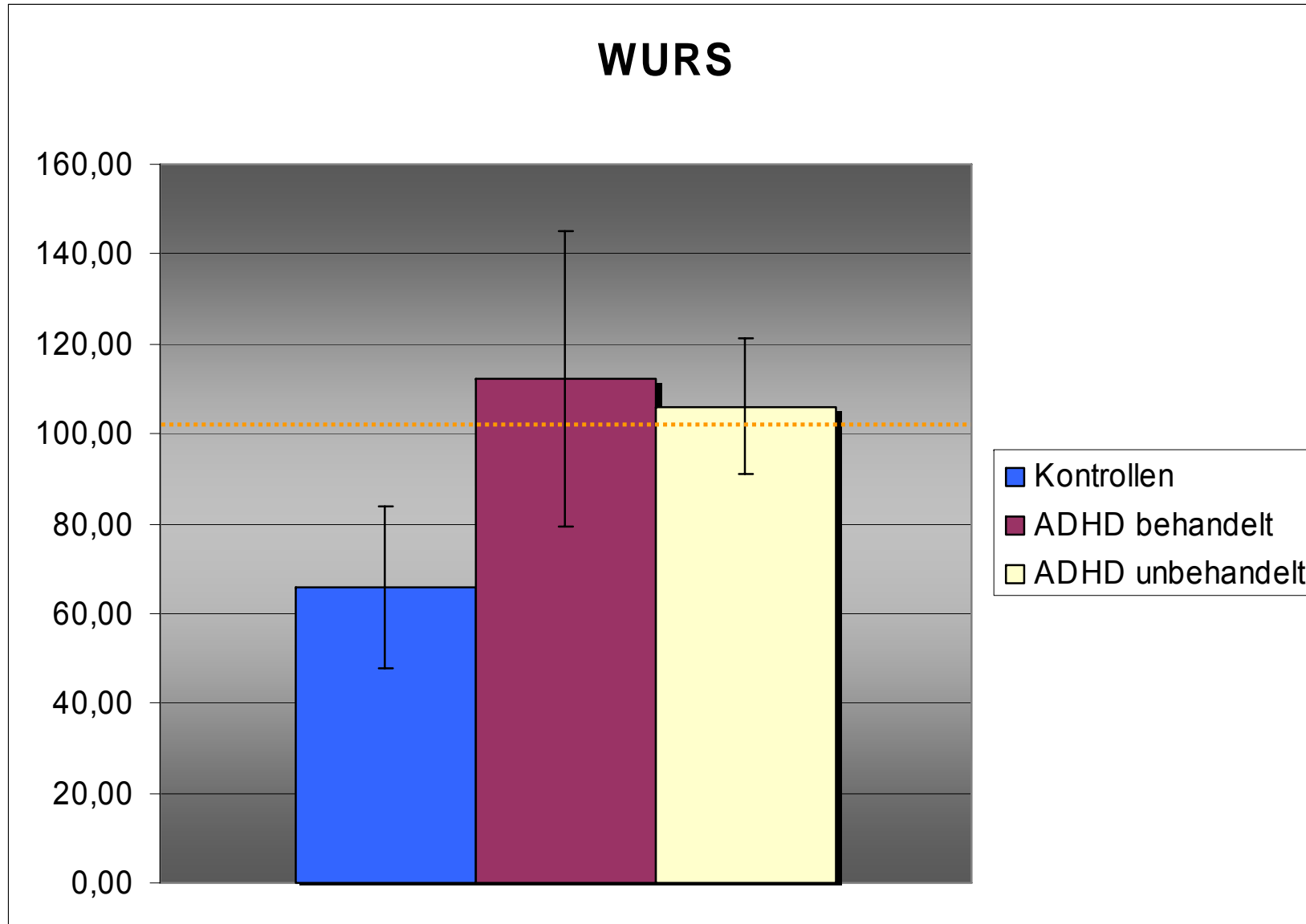


DSM IV Kriterien nach Symptomen



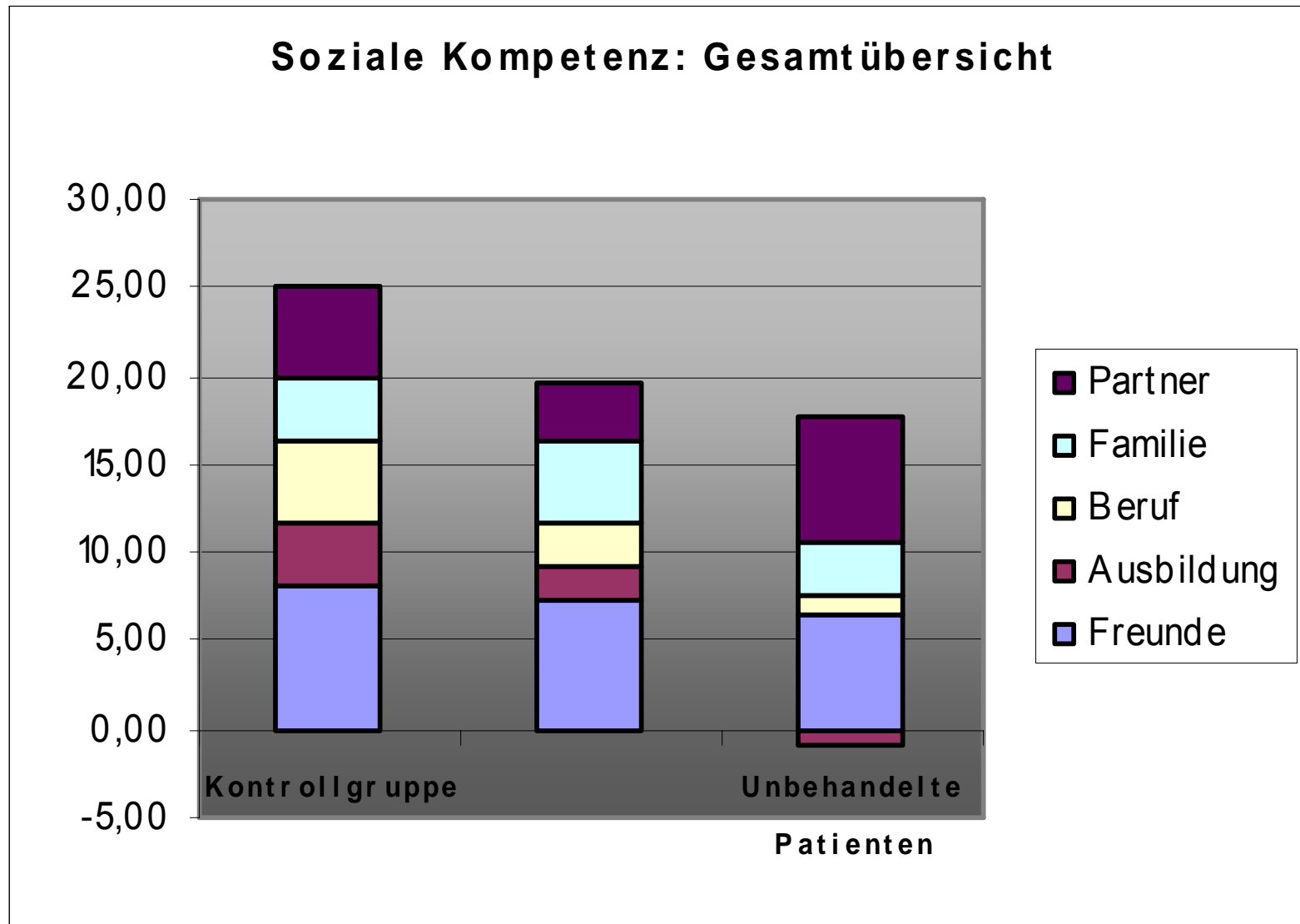


WURS



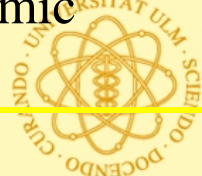
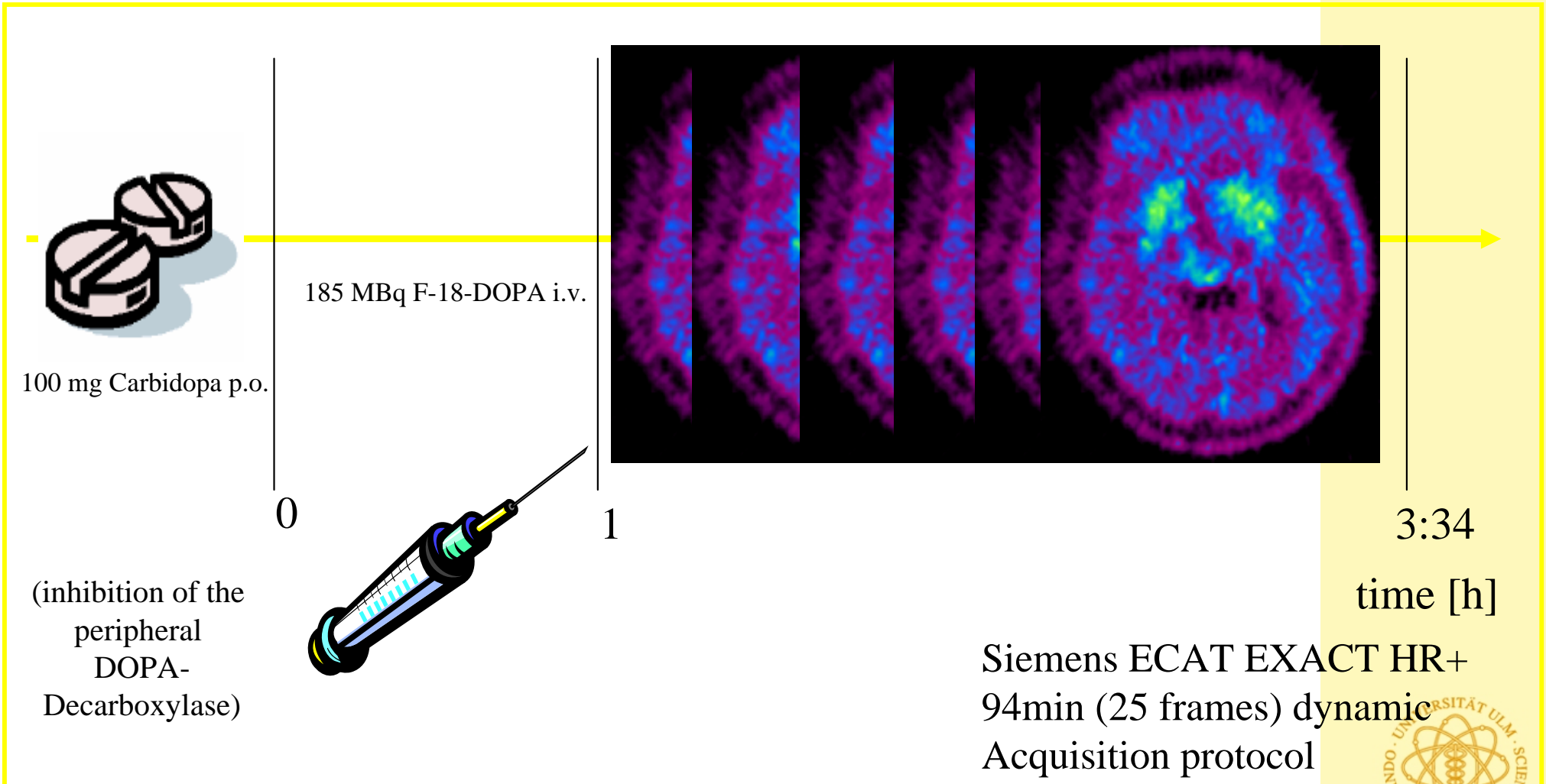


YARS Gesamtübersicht





Protocol of study: F-18-DOPA-PET



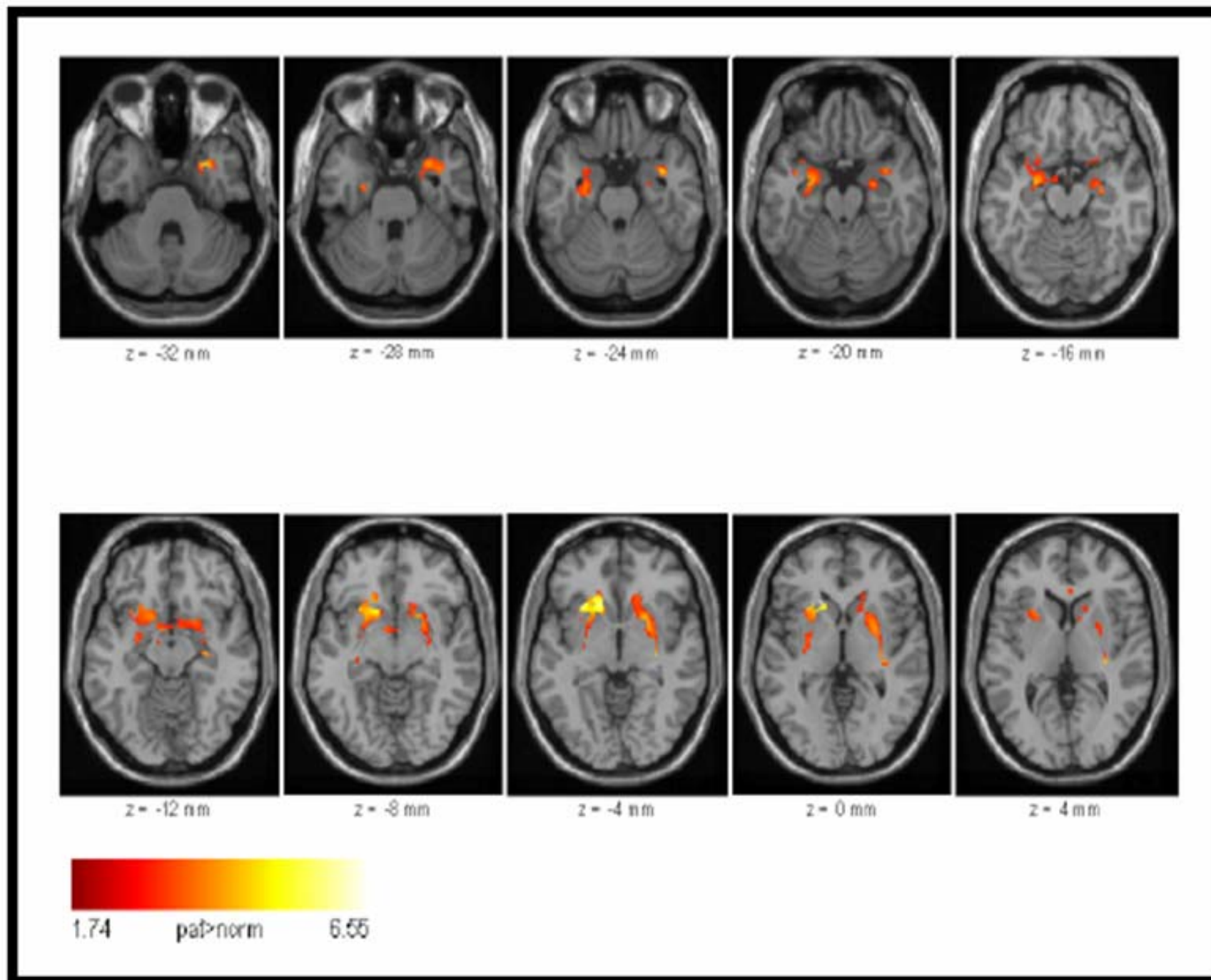


Fig. 3

treated patients < than untreated patients



Results of PET study

This study implies that untreated ADHD patients show a dysregulated DA metabolism. The dysregulation rather than a simple up- or downregulation might explain why 20-30% of the ADHD patients do not benefit from a medication with methylphenidate alone, but respond best to a combination of Methylphenidate and a D2-receptor blocker.

Treatment with methylphenidate seems to regulate the dopamine turnover rate at a significantly down-regulated level.



Fazit : MPH bei Erwachsenen mit diagnostiziertem ADHD ist indiziert

Methylphenidat-Präparate mit verzögerter Freisetzung haben einige Vorteile:

- Die Compliance ist bei einmal täglicher Einnahme allgemein besser (Swanson 2003)
- Bei ADHS ist dadurch eine diskrete Medikamenteneinnahme am Morgen möglich, wodurch eine Stigmatisierung entfällt
- Die Wirkung bleibt bis in die Nachmittagsstunden und bis zum Ende des Dosisintervalls am Abend erhalten (wichtig bei Erwachsenen)
- Diversion: Concerta kann wg. des OROS-Prinzips nicht geschnitten werden



**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**

Universitätsklinikum Ulm

**Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie /
Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm**

Steinhövelstraße 5
89075 Ulm

www.uniklinik-ulm.de/kjpp



Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Jörg M. Fegert

