

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom

Individuelle Therapie mit Psychostimulanzien

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) umfasst, neben einer entsprechenden psychologischen Betreuung, auch eine pharmakologische Langzeittherapie mit einem Psychostimulans. Bei dieser Indikation hat sich Methylphenidat als besonders effektiv erwiesen. Neuere bildgebende Verfahren geben Aufschluss über seine biologische Wirkung. Die Vielfalt der Darreichungsformen, insbesondere mit verschiedenen Retardformen, ermöglicht eine individuelle Therapie. Anforderungen und Möglichkeiten der ADHS-Therapie wurden beim 4. Internationalen Medicine-Symposium diskutiert.

Etwa 500 000 Kinder und Jugendliche leiden in Deutschland an einem behandlungsbedürftigen ADHS. Sie bedürfen einer psychologischen Betreuung, profitieren aber in vielen Fällen auch von einer pharmakologischen Langzeittherapie mit einem Psychostimulans. Die umfangreichsten Erfahrungen gibt es mit *Methylphenidat*. Die für das ADHS typische zentrale Dysbalance im dopaminergen und adrenergen System wird durch Methylphenidat funktionell wieder hergestellt. Neuere bildgebende Verfahren belegen diese Hypothese. Bereits nach der ersten Dosis Methylphenidat zeigt die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eine eindrucksvolle Normalisierung des gestörten transmitterabhängigen Stoffwechsels in den krankheitstypischen Arealen (Frontalhirn, limbisches System und Cerebellum).

Nur bei ADHS hat die Substanz die gewünschte paradoxe Wirkung. Sie stimuliert nicht, sondern dämpft die Aktivität der Kinder. Die kurze Wirkungsdauer von Methylphenidat erweist sich dabei als problematisch. Einige Stunden nach der Einnahme kann es zu Reboundeffekten kommen. Deshalb hat sich klinisch die Retardierung von Methylphenidat-Präparaten durchgesetzt. Retardpräparate wie Concerta® und Medikinet® garantieren eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs über bis zu zwölf Stunden. Als vorteilhaft erwiesen sich Galeniken, bei denen ein definierter Anteil des Wirkstoffs rasch und ein weiterer definierter Anteil des Wirkstoffs über mehrere Stunden hinweg freige-

setzt wird. Bei solchen Präparaten werden die hyperaktiven Symptome durch den initialen Bolus schnell unterdrückt und die Einnahmefrequenz kann durch die Retardierung auf eine Applikation pro Tag reduziert werden. Zusätzlich verringert sich durch die Retardierung das Missbrauchsrisiko.

Gefürchtet sind depressive Phasen unter der Medikation. Auch Schlafstörungen sind Begleitfolgen, die eine Dosisanpassung erfordern. Des Weiteren könnte Methylphenidat aufgrund seiner Wirkung die Krampfschwelle senken. Da ADHS-Kinder eine fünffach erhöhte Inzidenz für Epilepsien aufweisen, besteht theoretisch die Gefahr, dass unter der Therapie vermehrt Epilepsien ausgelöst werden. In der klinischen Praxis hat sich dieses Risiko aber als irrelevant erwiesen. Im Gegensatz dazu stellt die erhöhte Suizidalität bei behandelten ADHS-Kindern eine reale Bedrohung dar. Bei entsprechender Disposition ist ein engmaschiges Monitoring obligat. Die individuelle Dosisfindung darf deshalb nur durch erfahrene Therapeuten erfolgen.

Individuelle Dosierung

Die klinische Praxis zeigt, dass die optimale Dosierung der Retardpräparate sehr starken individuellen Schwankungen unterliegt. Das betrifft sowohl die Höhe des initialen Bolus als auch die Dauer der Retardwirkung. Anhand klinischer Überwachungsscores wird die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen langsam eintitriert. Der Therapeut variiert dabei nicht nur den

Bolus, sondern auch die Retardierungsdosen. Einige Kinder benötigen relativ *hohe initiale Bolusgaben*. Andere profitieren von Präparaten mit *langer Retardphase*. Die aktive Mitarbeit von Eltern und Lehrern gerade in der initialen Titrierungsphase ist dabei unabdingbar. Nur so kann der therapeutische Erfolg beurteilt werden. Um den erheblichen interindividuellen Empfindlichkeitsunterschieden gegenüber Methylphenidat gerecht zu werden, werden die Präparate in mehreren Dosisvarianten angeboten. Beispielsweise steht Medikinet® retard in einem Dosisbereich von 5 mg bis 40 mg zur Verfügung.

Nur etwa 70 bis 80% der Kinder mit ADHS-Symptomatik reagieren adäquat auf die medikamentöse Intervention mit Methylphenidat. Bei Non-Respondern stellt der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer *Atomoxetin* eine Alternative dar.

Weitere therapeutische Herausforderungen

Therapeutische Probleme gibt es auch bei den für ADHS-Kinder typischen *Gedächtnisdefiziten*. Diese ähneln, wie neuere neuro-psychologische Studien zeigen, den Defiziten bei Alzheimer-Patienten. Während die dominierende ADHS-Symptomatik (Hyperaktivität) auf eine Langzeittherapie mit Methylphenidat gut anspricht, erweisen sich die Defizite im Kurzzeitgedächtnis in den meisten Fällen als therapieresistent. Die Relevanz dieser Befunde ist noch unklar.

Bei knapp 60% der betroffenen Kinder und Jugendlichen bleibt die ADHS-Problematik bis ins *Erwachsenenalter* therapiebedürftig. Amerikanische Autoren sehen auch einen direkten Zusammenhang zwischen Delinquenzverhalten und den Residuen einer ADHS-Problematik. Zusätzlich ist die ausgeprägte psychiatrische Komorbidität auch im Erwachsenenalter besorgniserregend. Altersunabhängige hohe Inzidenzraten für Depressionen, bipolare Störungen und pathologisches Sozialverhalten lassen auch bei Erwachsenen eine Methylphenidat-Behandlung sinnvoll erscheinen. Eine erste Studie (EMMA

[Erwachsene mit MPH bei ADHS]) zeigte ermutigende Erfolge einer Kombinationsbehandlung mit psychologischer Intervention und retardiertem Methylphenidat auch beim adulten ADHS. Die Studie lief über einen Zeitraum von 24 Wochen. Daten einer längerfristigen Behandlung Erwachsener mit retardiertem Methylphenidat lie-

gen noch nicht vor. Zur Sicherung dieser Indikation fehlen außerdem noch empirische Daten über die Interaktion der medikamentösen Behandlung mit den typischen Begleiterkrankungen wie Sucht, Depression und Angststörungen. Für das adulte ADHS sind in Deutschland zurzeit weder Methylphenidat noch Atomoxetin zugelassen.

Quelle

Prof. Dr. Katya Rubia, Prof. Dr. sc. hum. Manfred Döpfner, Prof. Dr. Marina Danckaerts, Prof. Dr. Dr. Tobias Banaschewski, Dr. David Coghill, Prof. Dr. Dr. Hans-Christoph Steinhausen. 4. Internationales MEDICE-Symposium: „ADHS: Optimierung der Pharmakotherapie“, Berlin, 8. Mai 2010, veranstaltet von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG.

Dr. med. Horst Gross, Berlin

Schizophrenie

Blonanserin bessert auch die Negativsymptome

In einer 6-wöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer akuten Schizophrenie randomisiert Blonanserin (2,5 mg/Tag, 5 mg/Tag oder 10 mg/Tag), Haloperidol (10 mg/Tag) oder Plazebo. Nach 6 Wochen waren alle aktiven Behandlungen Plazebo signifikant überlegen, wobei sich insbesondere die Positivsymptomatik besserte. Blonanserin (5 und 10 mg/Tag) war auch gegen die Negativsymptome besser wirksam als Plazebo, Haloperidol dagegen nicht. Unter Blonanserin gab es keine Hinweise für eine klinisch signifikante Gewichtszunahme oder für eine relevante Veränderung von Laborwerten. Extrapiramidal-motorische Symptome traten unter der neuen Substanz seltener auf als unter Haloperidol.

Blonanserin ist ein neues, seit 2008 in Japan und Süd-Korea zugelassenes, atypisches Antipsychotikum, das strukturell nicht mit anderen bereits zugelassenen Substanzen verwandt ist. Wie andere neue Antipsychotika (z. B. Olanzapin, Ziprasidon, Aripiprazol, Paliperidon), ist Blonanserin ein potenter Antagonist von 5-HT₂- und D₂-Rezeptoren und ein schwächerer Antagonist von α₁-Rezeptoren. Die Substanz bindet nicht an Histamin- und Muscarin-Rezeptoren. Wegen des selektiven pharmakologischen Profils wird eine gute Verträglichkeit erwartet. Blonanserin (AD 5432) wurde in Japan entwickelt; bei japanischen Patienten zeigte die Substanz in einem doppelblinden Plazebo-kontrollierten Vergleich mit Haloperidol gute Wirksamkeit in der Behandlung sowohl von positiven als auch von negativen Symptomen.

In der vorliegenden Doppelblindstudie wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blonanserin in drei verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Plazebo und Haloperidol bei nicht-japanischen Patienten untersucht.

Die Studie wurde von Juni bis Dezember 2003 von 37 Zentren in den USA und einigen europäischen Ländern durchgeführt.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren, die wegen der Exazerbation einer Schizophrenie, diagnostiziert nach DSM-IV-TR, weniger als 2 Wochen zuvor stationär aufgenommen worden waren. Der Score der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) betrug wenigstens 70, wobei ein Score von ≥4 für die Items Wahnvorstellung, Halluzinationen, desorganisiertes Verhalten und ungewöhnliche Denkinhalte erforderlich war.

Aufgrund des klinischen Gesamteindrucks, Teil Schweregrad der Erkrankung (Clinical global impression – severity of illness, CGI-S), mussten die Patienten wenigstens „mäßig krank“ (Score ≥4) sein.

Ausschlusskriterien waren unter anderen: Therapieresistenz, Substanzabhängigkeit/-missbrauch und andere schwerwiegende Erkrankungen.

Die Patienten wurden nach einer einfachblinden Plazebo-Auswaschphase von 4–7 Tagen randomisiert einer 6-wöchigen doppelblinden Behandlung zugewiesen. Dabei gab es fünf Behandlungsgruppen: Blonanserin 2,5 mg/Tag (n=61), 5 mg/Tag (n=58) oder 10 mg/Tag (n=64), 10 mg/Tag Haloperidol (n=60) und Plazebo (n=64). Die Patienten blieben für wenigstens 2 Wochen nach dem Einschluss noch in stationärer Behandlung.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war die mittlere Änderung des PANSS-Scores vom Einschluss bis Woche 6 der Behandlung. Sekundäre Wirksamkeitsparameter waren unter anderen die Änderungen der Positiv- und Negativsubscores der PANSS, der Anteil der Patienten mit einer Änderung des PANSS-Scores um ≥20%, ≥40%, ≥60% und ≥80, sowie die mittlere Änderung des CGI-S-Scores. Die Beurteilung der Wirksamkeit wurde wöchentlich vorgenommen.

Ebenfalls wöchentlich wurden die Berichte von Nebenwirkungen registriert und das Auftreten und der Schweregrad von extrapyramidal-motorischen Symptomen mithilfe der Abnormal Involuntary Movement Scale, der Simpson Angus Extrapiramidal Side Effect Scale und der Barnes Akathisia Scale beurteilt. Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden weiterhin 14-täglich verschiedene körperliche Untersuchungen (einschließlich Feststellung des Körpergewichts) und Laboruntersuchungen vorgenommen.

Wirksamkeit

Von den 307 eingeschlossenen Patienten beendeten 228 (74,3%) die Studie