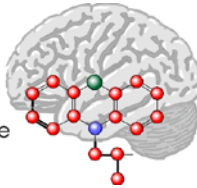


AGNP

Arbeitsgemeinschaft für
Neuropsychopharmakologie
und Pharmakopsychiatrie



 **Vivantes**

Psychopharmakologische Behandlungen bei ADHS und Impulskontrollstörungen

Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter
Kompaktseminar für den Pflege- und Erziehungsdienst

Berlin 13.11.2015

Prof. Dr. Michael Kölch



Forschungsförderung in den letzten fünf Jahren

- Projektförderung
BMBF
Schweizer Bundesamt für Justiz
Servier
- Mitarbeit in klinischen Studien
Eli Lilly
Astra Zeneca
Janssen-Cilag
Lundbeck
- Projektbezogene Beratung
Novartis
Lundbeck
Pascoe

Reisebeihilfen/Vortragshonorare:
DGKJPP, BAG
UCB Janssen-Cilag Shire Lundbeck
diverse gemeinnützige Organisationen

Keine Aktien, keine Beteiligungen an Pharmafirmen
Autor bei Beltz, Springer, Juventa, Schattauer, MWV

EMA, Kinderarzneimittelkommission
dgkjp, AACAP, AGNP, ECNP





Übersicht

- Teil I: Grundlagen der externalisierender Störungsbilder
- Teil II: Ansatzpunkte für Pharmakotherapie
- Teil III: Substanzen
- Teil IV: klinische Probleme in der Behandlung



Lernziele:

- Welche Störungen sind Pharmakotherapie zugänglich
- Ansatzpunkte und Wirkmechanismen
- Substanzen, Dosierung und UAW
- Fragen von Teilnehmern zu speziellen Problemen der Pharmakotherapie



Hirn – Neurobiologie - Entwicklungsaspekt

- Warum ist Behandlung im Kindes- und Jugendalter besonders?
- Warum sind Psychopharmaka „besonders“ verglichen mit anderen Medikamenten?
- Was bedeutet Hirnreifung?



Externalisierende Störungen

- ADHS
 - Ticstörung und Tourette-Syndrom
 - Störung der Impulskontrolle
-
- Gemeinsam: „von aussen“ beobachtbar/ „nach aussen“ agierend
 - Impulsivität/Hyperaktivität zentral



Leitliniengerechte Therapie: was hat Evidenz?

- ADHS
- Ticstörungen
- Störungen des Sozialverhaltens
 - Symptomebene: Impulsivität



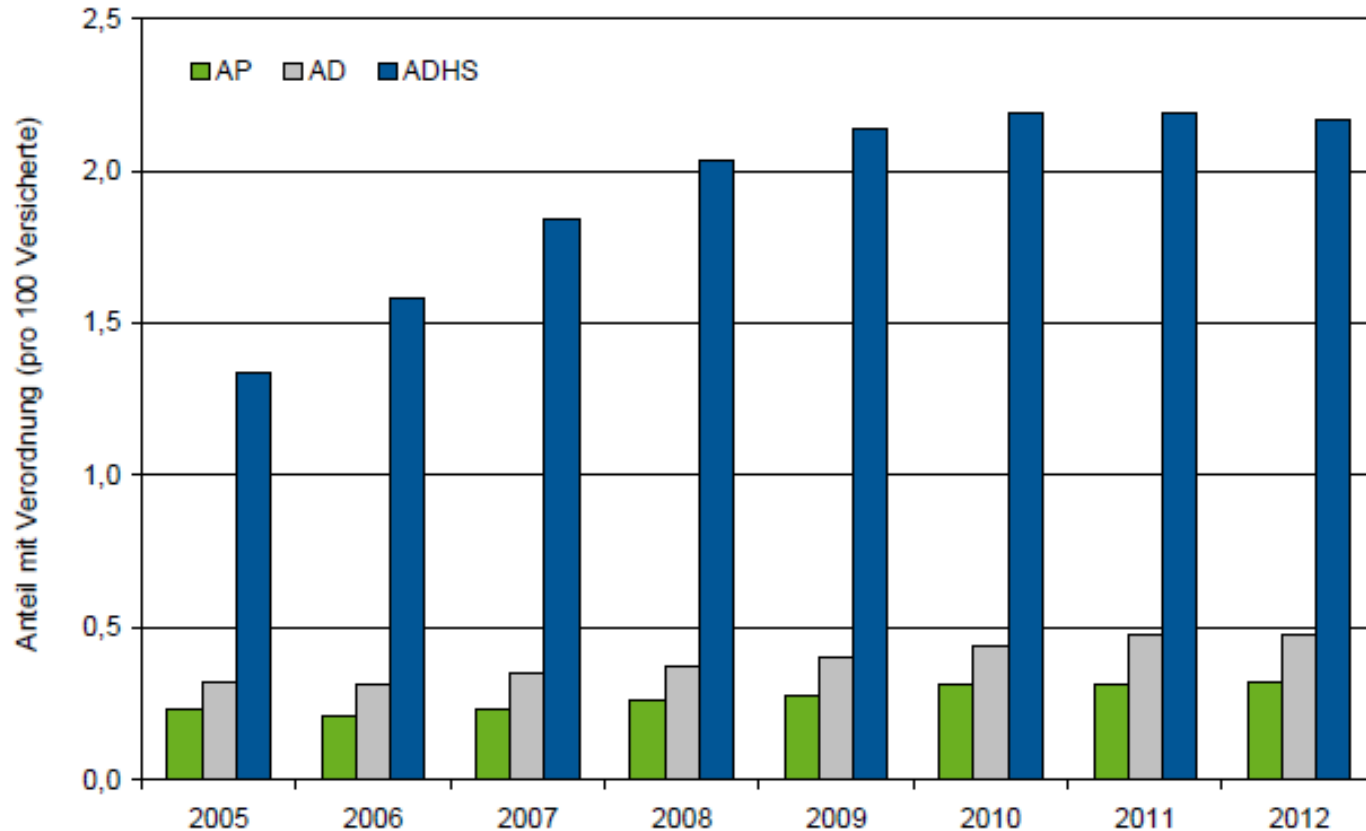
Epidemiologie

- In Deutschland steigende Verordnungszahlen
- im internationalen Vergleich keine „überhöhte“ Prävalenz für Psychopharmakagebrauch bei Minderjährigen
- rationale Pharmakotherapie ansteigend, aber dennoch viele Einmalverordnungen



Verordnungen insgesamt

Abbildung 3.6.4 Vergleich der Verordnungstrends von Antipsychotika, Antidepressiva und ADHS-Therapeutika, 2005 bis 2012 (AP: Antipsychotika, AD: Antidepressiva, ADHS: ADHS-Therapeutika)



Bachmann & Hoffmann, 2013:
Barmer Arzneimittelreport

STIM

AP

AD

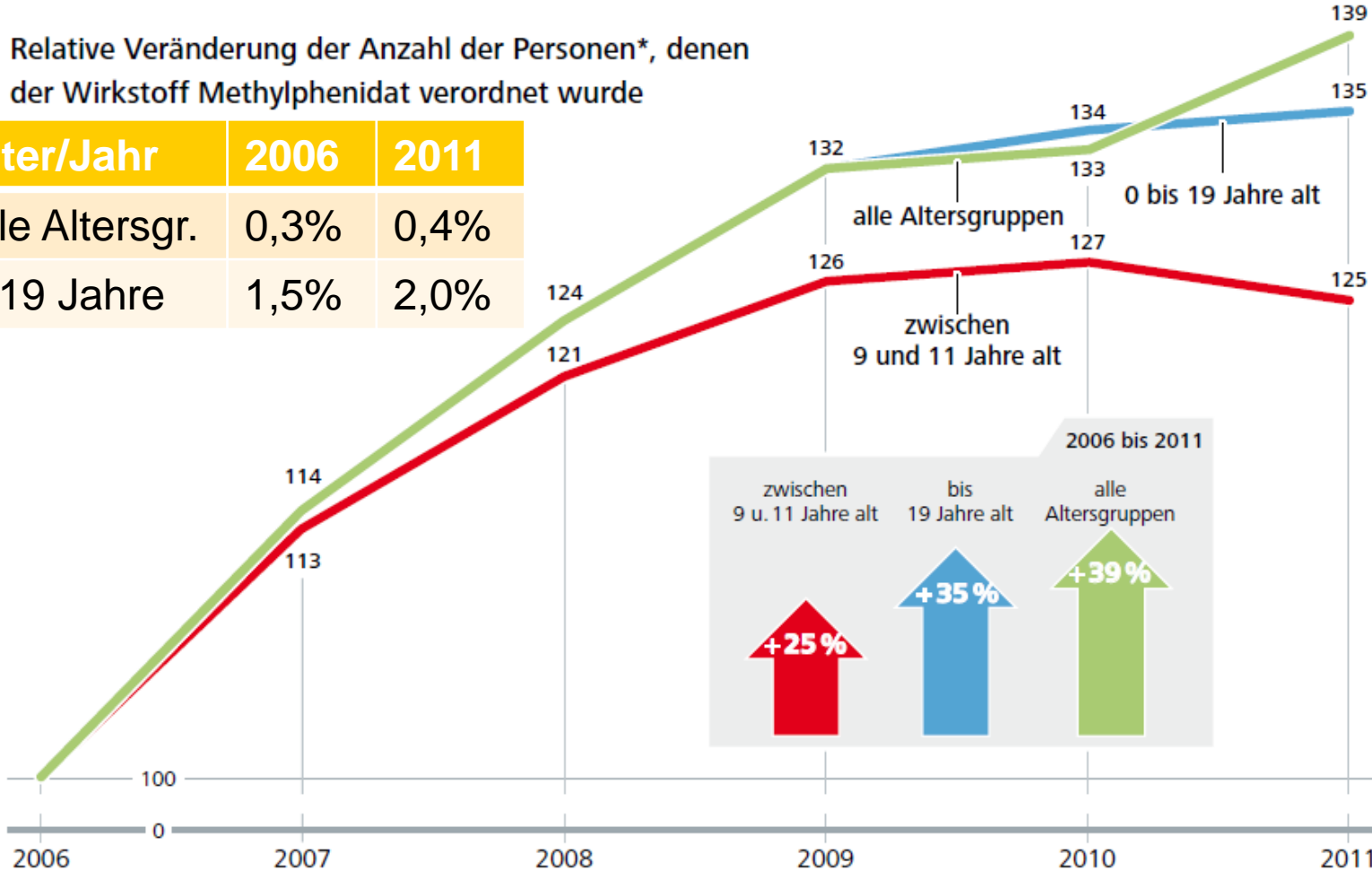




BARMER GEK Arztreport: MPH Verschreibungen

Relative Veränderung der Anzahl der Personen*, denen der Wirkstoff Methylphenidat verordnet wurde

Alter/Jahr	2006	2011
Alle Altersgr.	0,3%	0,4%
0-19 Jahre	1,5%	2,0%



Quelle: BARMER GEK Arztreport 2013

BARMER GEK Arztreport, 2013





Wer diagnostiziert und behandelt?

Arztgruppe	Prävalenz
Pädiater	54,0%
Hausärzte	35,8%
Kinderpsychiater	27,9%
Nervenheilkunde/Neurologen	6,2%
Psychol. Psychotherapeuten	5,7%
Psychiater, Psychosomatiker	3,3%

STIM

AP

AD

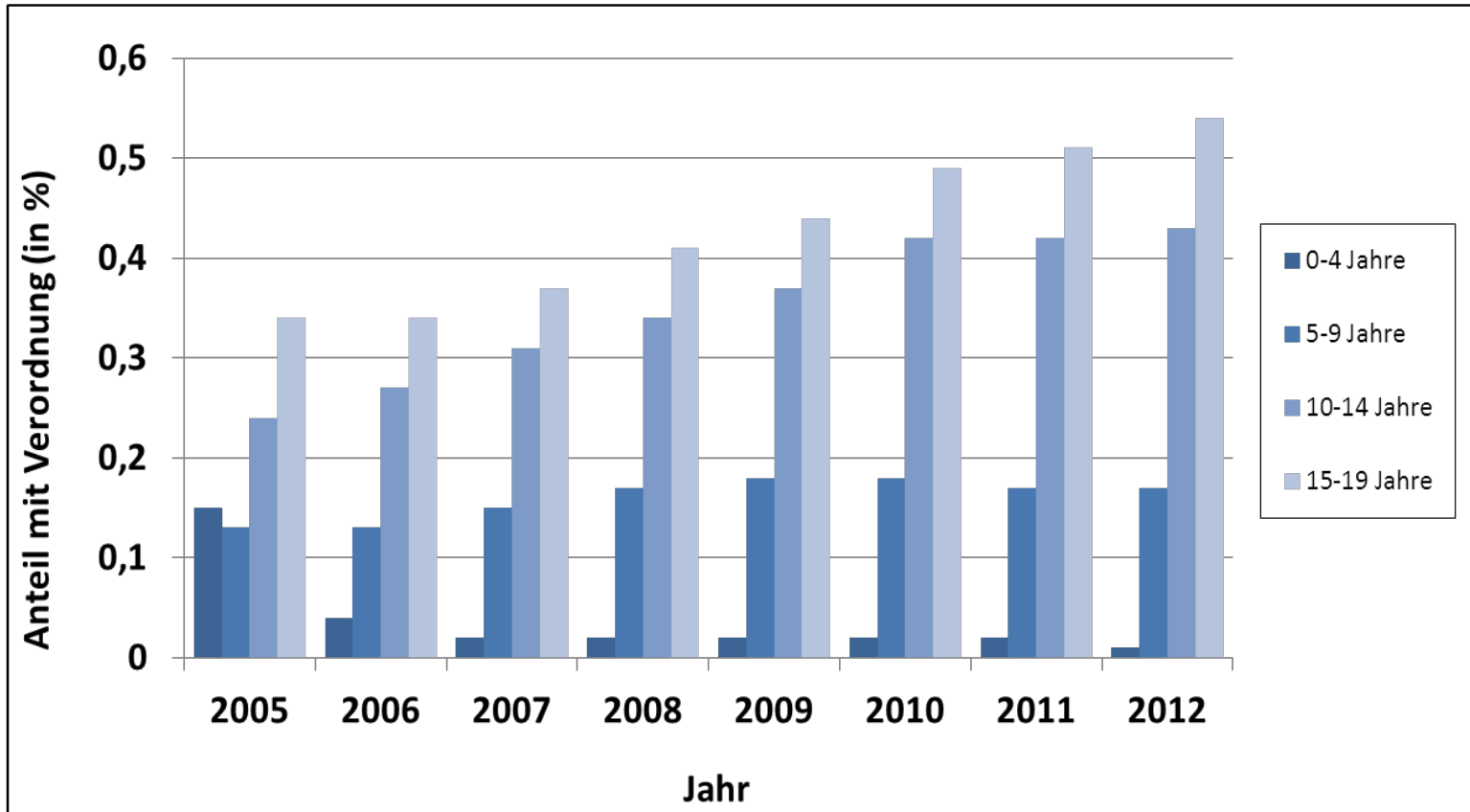


AP Verordnungen

STIM

AP

AD



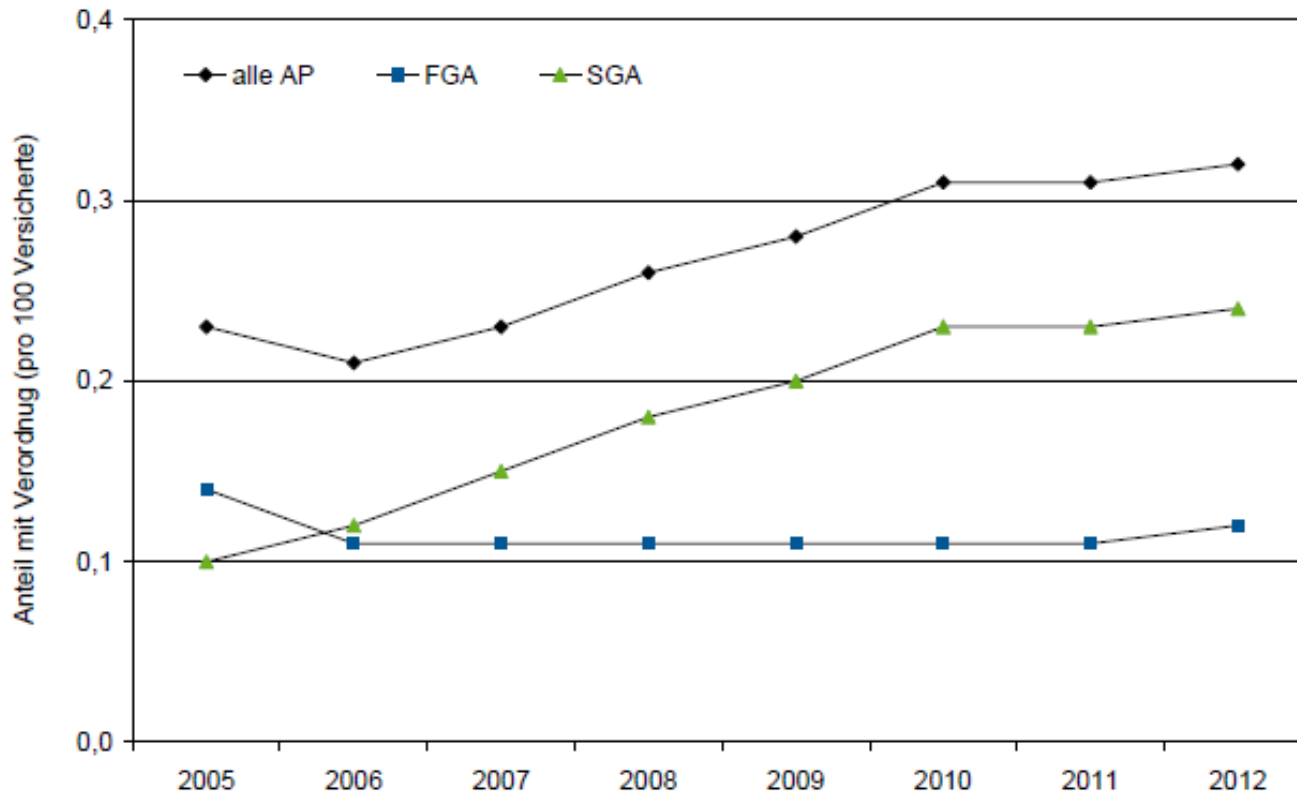
Bachmann et al., Dt. Ärzteblatt Int.; 2014





AP Verordnungen

Abbildung 3.6.1 Kinder und Jugendliche mit Antipsychotika-Verordnungen 2005 bis 2012, nach Typ des AP



Bachmann & Hoffmann, 2013:
Barmer Arzneimittelreport



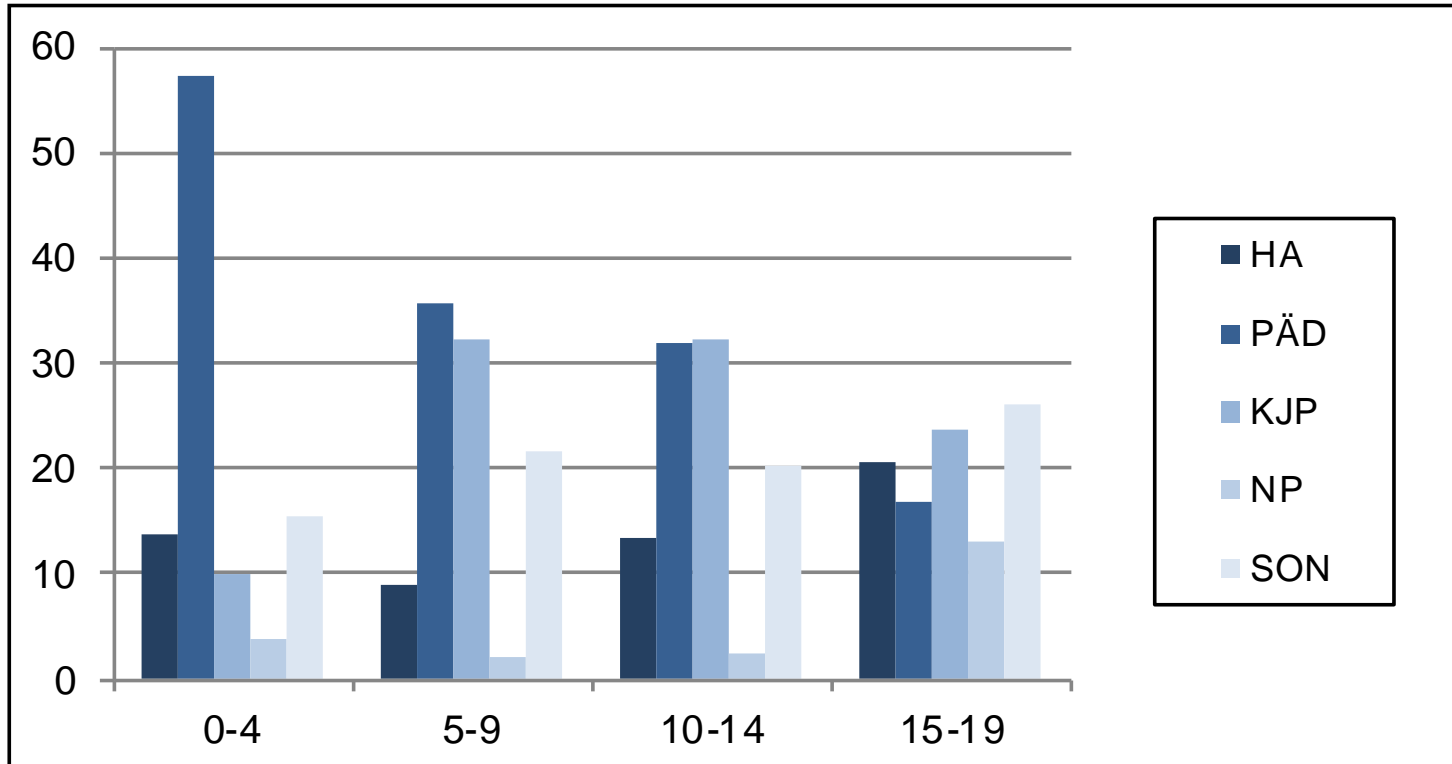


AP Verordnungen

STIM

AP

AD



Ca. je 30% der Verordnungen durch KJP/Pädiater

Bachmann & Hoffmann, 2013:
Barmer Arzneimittelreport





AP Verordnungen

Diagnose	%
Hyperkinetische Störungen	48,0
Störungen des Sozialverhaltens	29,3
Depression	25,7
Angst- und emotionale Störungen	19,1
IQ-Minderung	18,2
Autismus-Spektrum-Störung	13,4
Ticstörungen	10,6
Teilleistungsstörungen	9,9
Somatoforme Störungen	9,1
Persönlichkeitsstörungen	8,9
Anpassungsstörungen	8,3
Schizophrenie	6,1

N=4.433

Bachmann & Hoffmann, 2013:
Barmer Arzneimittelreport

STIM

AP

AD





Fazit: Antipsychotika

STIM

AP

AD

- **Deutlicher Anstieg** von AP-Verordnungen bei Kindern und Jugendlichen in D in den letzten Jahren: + 41%(von 0,23% auf 0,32%)
- Anstieg vor allem bei **Jungen** im Alter von 10-14 und 15-19 Jahren
- Häufigste Diagnosen: **Externalisierende Störungen**
- Prävalenz in D im Vergleich mit USA niedriger, im europäischen Vergleich eher höher





Take Home: Pharmakoepidemiologie

- über alle Untersuchungen hinweg zwischen 2000 und 2012: Anstieg der Verordnungen von Psychopharmaka an Kinder und Jugendliche(Psychoanaleptika (N06) und Psycholeptika (N05))
- publizierte Studien legen ein komplexes Bild hinsichtlich der Verordnungspraxis nahe
- Verordnungszahlen in D etwa im Vergleich zu ML, DK, Island, USA bei den meisten Substanzen niedriger.
- 7-Tage Prävalenz bei allen Substanzgruppen niedriger als die Ein-Jahres-Prävalenz
- diagnosenbezogene Geschlechtsunterschiede
- Trend zu evidenzbasierter Verordnung
- Stationäre Patienten eher
 - Medikation
 - Polypharmazie

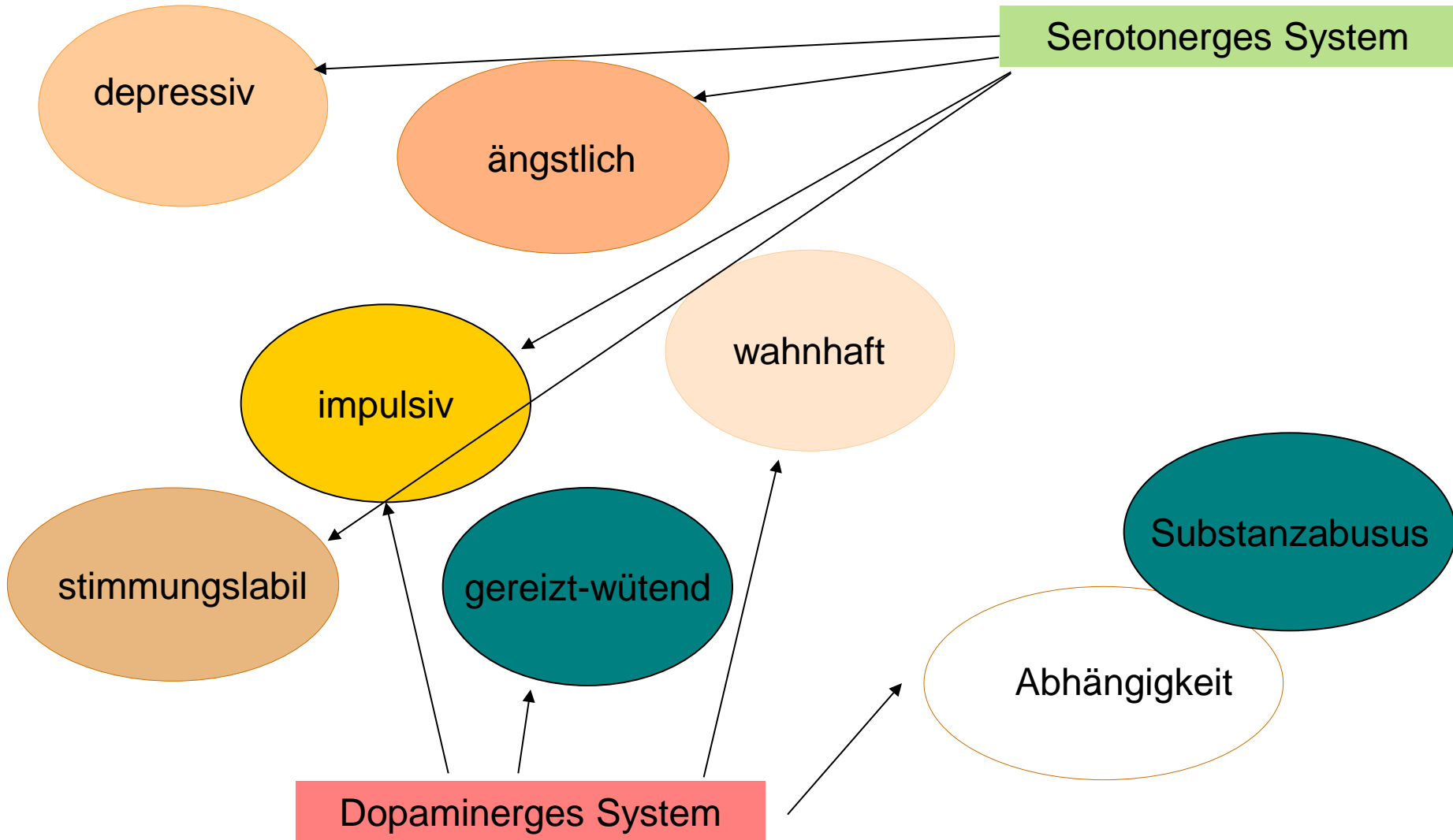
Franke et al. submitted



Leitsymptome ADHS

- **Unaufmerksamkeit**
 - **Überaktivität**
 - **Impulsivität**
-
- Vergesslichkeit und schlechtes Kurzzeitgedächtnis
 - das Kind wirkt zerstreut und chaotisch
 - große Probleme beim Einhalten von Regeln
 - Schul- und Lernprobleme, Vermeidungsverhalten beim Lernen
 - Große Stimmungsschwankungen in kurzer Zeit
 - Geringer Selbstwert
 - Problematisches Sozialverhalten, gliedert sich nicht in Gruppen ein

Symptome mit psychopharmakologischer Relevanz

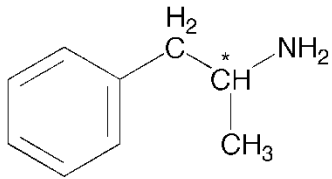




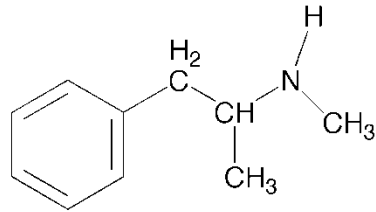
Einteilung Psychostimulanzien

Entsprechend chemischer Struktur

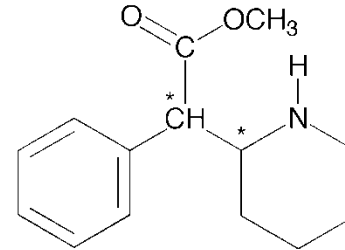
Amphetamin-Abkömmlinge



Amphetamin

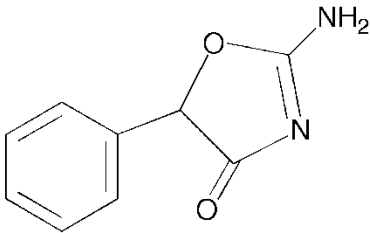


Methamphetamin

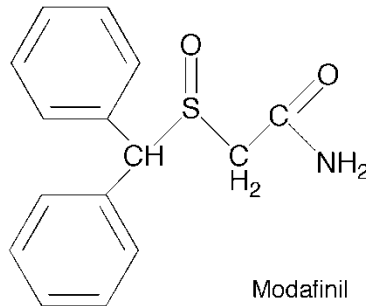


Methylphenidat

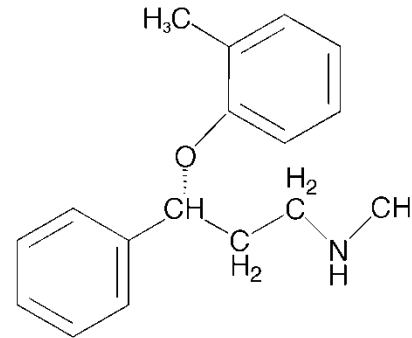
Nicht-Amphetamine



Pemolin



Modafinil



Atomoxetin

Amphetamin

D-Isomer > L-Isomer

Methylphenidat

Doppelracemat: D-Threo-Enantiomer > L-Threo-Enantiomer



Psychostimulantien

Präparate:

- Ritalin®, Medikinet®, Equasym®, Methylphenidat Hexal®
- Retardpräparate:
 - Ritalin SR®, Concerta®, *Ritalin LA*®, Medikinet ret®,
 - Equasym ret®



Methylphenidat und Amphetamin

- Hemmung Wiederaufnahme Dopamin über Dopamintransporterblockade
- Veränderung der Signaltransduktion im dopaminergen System?
- Weiteres??? Beeinflussung des Glutamatmetabolismus über direkte Wirkung am NMDA Rezeptor?
- Amphetamin besteht aus D- und L-Isomeren. Das D-Isomer von Amphetamin bindet deutlich potenter an den Dopamintransporter (DAT), während die Bindung an den Noradrenalintransporter ungefähr gleich stark durch D- und L-Isomere erfolgt,
- → bei D-Amphetamin wird relativ gesehen mehr Wirkung auf den Dopamintransporter als auf den Noradrenalintransporter ausgeübt.
- Gemischte D- und L-Amphetaminsalze haben relativ dazu einen noch stärkeren Einfluss auf den Noradrenalintransporter (jedoch insgesamt immer noch mehr Einfluss auf den Dopamintransporter).



Stimulanzen: Methylphenidat vs. Amphetamin

- Amphetamin führt zur Ausschüttung von zytosolischen, vesikulären und neu synthetisierten „Pools“ von Dopamin (Sulzer 2011).
- Der Unterschied zwischen Methylphenidat und Amphetamin liegt vermutlich darin, dass Methylphenidat nicht direkt wie Amphetamin die Freisetzung von Katecholaminen beeinflusst, was die geringere Nebenwirkungsrate von Methylphenidat erklären würde. Bei Amphetaminen findet sich eine direkte Inhibition der MAO (Anghelescu u. Heuser 2008).



Wann verordnet man am besten? Re-Analyse der MTA-Studie (Santosh, 2005)

- beste Wirksamkeit der Psychostimulantien
 - bei hyperkinetischen Störungen
 - bei Aufmerksamkeitsstörungen in der Schule
- beste Wirksamkeit der kombinierten Behandlung (Medikament+ Psychotherapie)
 - bei komorbiden emotionalen Störungen
 - bei ADHS + Störungen des Sozialverhaltens + emotionalen Störungen



Dosierung und Nebenwirkung

MPH	0,3 – 1 mg/kg/Dosis bei nicht ret 18mg, 36mg, 54mg Concerta	60 (80) mg/d maximale Tagesdosis
Amphetamin	0,2 – 0,5 mg/kg	40 mg/d

Merke: Hochdosistherapie bringt keinen Erfolg!

Nebenwirkungen häufig:

Appetitverlust

Schlafstörungen



Sicherheitsuntersuchungen

- Größe, Gewicht
 - Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen – auch in der Familie
 - EKG (?)
 - EEG (?)
 - BE
-
- Verlaufskontrollen wichtig



Nebenwirkungen im Langzeitverlauf

In der MTA Studie führte die Exposition über 6 Jahre bis in die frühe Adoleszenz

- **nicht zu Effekten auf Puls und Blutdruck**
- **Das Gewicht war im 3 Jahresverlauf geringer aber nicht mehr am Ende des 6 Jahres Zeitraums**
- **zu einem Wachstumsverminderungseffekt**



Atomoxetin

- Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
Wirkeintritt dauert bis zu 8 Wochen
- unterscheidet sich in der chemischen Struktur kaum von Fluoxetin
- war primär ebenfalls als Antidepressivum entwickelt
- dann als Mittel für ADHS im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter getestet und zugelassen
- Gravierendste NW ähnlich wie SSRIs: Suizidalität
- Gute Alternative zu Methylphenidat bei komorbiden Ticstörungen und (?) auch bei emotionalen Störungen des Kindesalters



ADHD

- Neuere in der Therapie:
- Clonidin und Guanfacin aktuell in USA zugelassen, in Europa Zulassung laufend: alpha-2-Agonist
- Gefahr von Sedation und Hypotension, aktuell meist entbehrliche Therapieoption, Vorteil bei KI von Stimulantien
- Medikinet adult: damit MPH Präparat für ADHD im Erwachsenenalter zugelassen
- Amphetaminpräparate als Fertigprodukt in D zugelassen:
- Attentin und Elvanse



Lisamphetamin: Hydrolyse

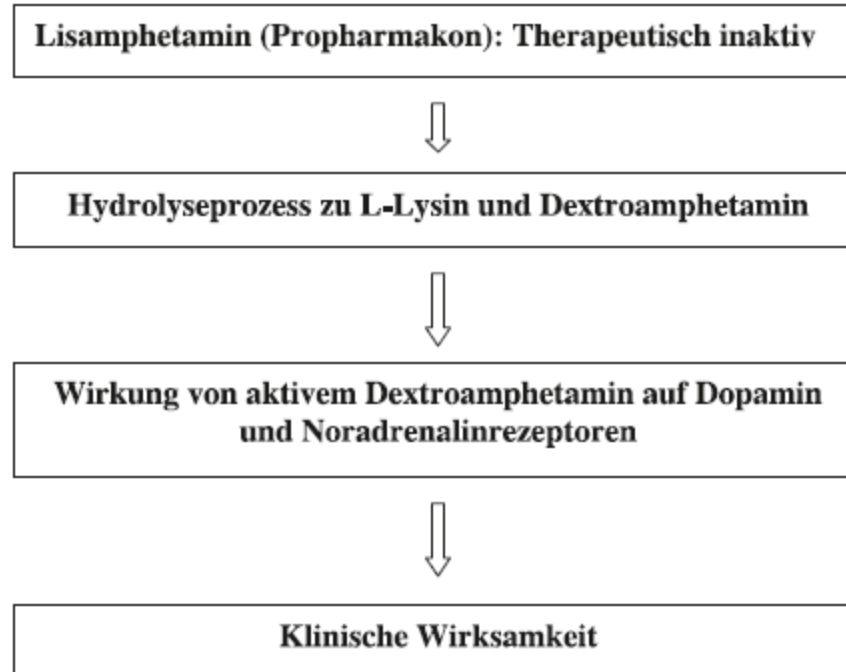


Abbildung 1. Pharmakologischer Aktivierungsprozess von Lisdexamphetamin.

Aus:

J. Frölich et al.: Behandlung von ADHS im Kindes- und Jugendalter



Attentin

- Ther.-refraktäre Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstör. (ADHS), die auf eine ausreich. lange Behandl. m. Methylphenidat u. Atomoxetin in max. u. verträgl. Dos. nicht ansprach, b. Kdrn. u. Jugendl. ab 6 J. Attentin ist i. R. einer therapeut. Gesamtstrategie zur Behandl. v. ADHS b. Kdrn. u. Jugendl. ab 6 J. indiz., wenn and. medikamentöse u. nichtmedikamentöse therapeut. Maßn. nicht ausreich. wirksam sind. D. Behandl. muss unter Aufsicht v. einem Spezialisten für Verhaltensstör. b. Kdrn. durchgeführt werden. D. Diagnose sollte anhand d. DSM-IV-Kriterien od. d. Richtlinien in ICD-10 gestellt werden u. auf einer vollständ. Anamnese u. Untersuch. des Pat. basieren. D. Diagnose darf sich nicht allein auf d. Vorhandensein eines od. mehrerer Sympt
- Initial: 5-10 mg tgl., wöchentl. Steig. um 5 mg mögl. D. Tbl. sollen ganz od. geteilt m. Flüssigk., entweder zu od. direkt nach den Mahlz., geschluckt werden. D. Einn. sollte jeden Tag zur gleichen Zeit in Bezug zu den Mahlz. erfolgen. D. max. TD beträgt i. d. R. 20 mg, obwohl in selt. Fällen b. ält. Kdrn. Dos. v. 40 mg für eine optimale Einstell. notwendig sind. Weit. Einzelh. s. FI



Risiken ADHS ab dem Jugendalter

- Häufiger Substanzmißbrauch, Alkohol und Drogen
- Riskantes sexuelles Verhalten, Promiskuität und früherer Beginn sexueller Handlungen
- mehr Teenagerschwangerschaften als im Vergleich zur Normalbevölkerung
- riskanter Fahrstil, häufigere Unfälle
- mehr oppositionelles, delinquentes Verhalten
- häufigeres Auftreten von Komorbiditäten



Outcome: von der Kindheit ins Erwachsenenalter

ca. 35-50% von betroffenen Erwachsenen berichtet über ein signifikantes Ausmaß von Hyperaktivität/ Impulsivität;

ca. 90% über deutliche **Unaufmerksamkeit**

Hauptsymptome Aufmerksamkeit:

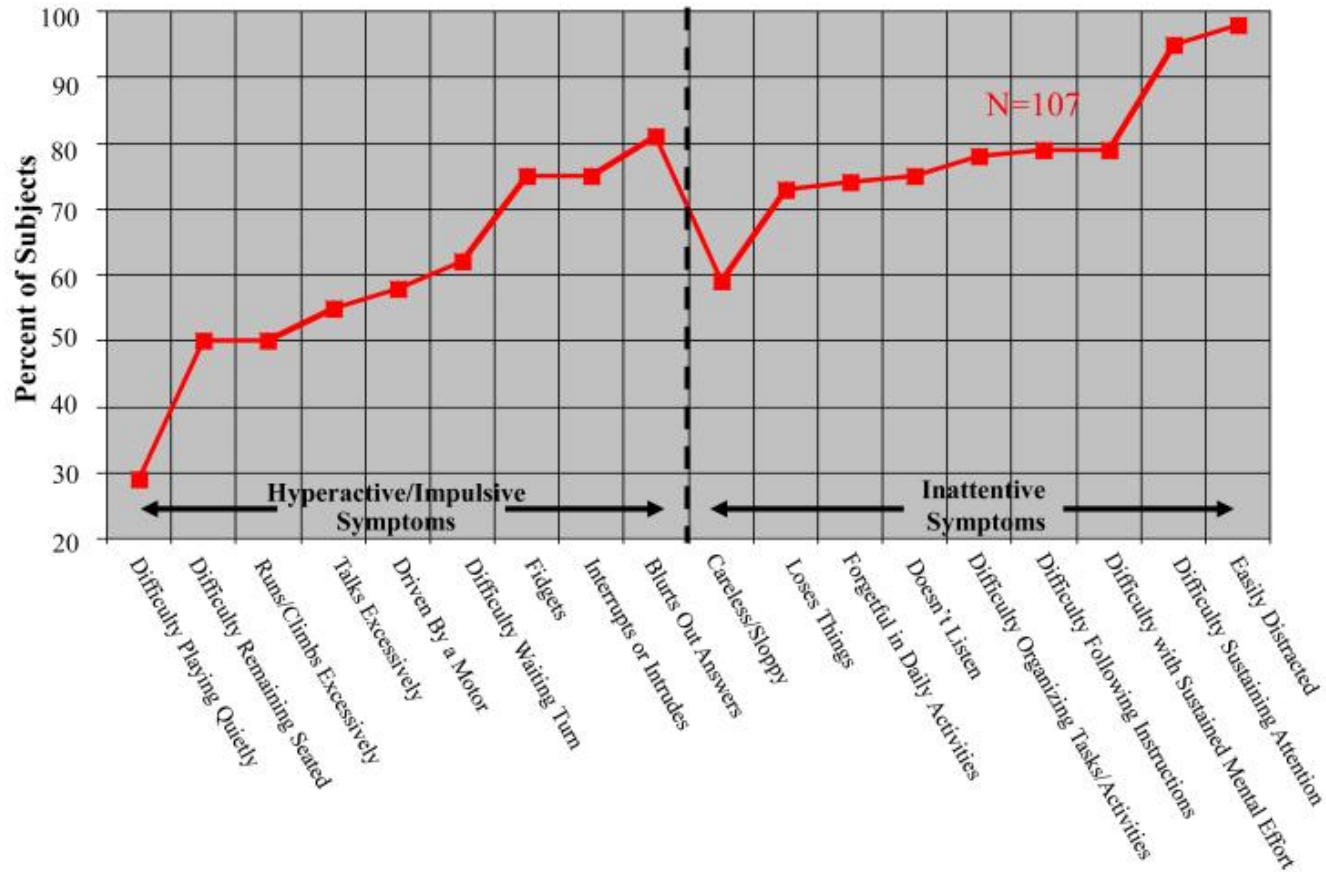
- “being easily distracted”,
- “difficulty sustaining attention”
- “difficulty with sustained mental effort”

T.E. Wilens, W. Dodson, J Clin Psychiatry, 2004; Wilens et al. 2010; Kessler et al. 2010





Wilens et al. 2010: Hauptsymptome bei Erwachsenen





Medikamentöse Therapie der ADHS

- 1. (pharmakotherapeutische) Wahl: MPH
- 2. Wahl:.....tbd



Tic-Störungen und Tourette Syndrom

- Indikation für Medikation nur der subjektive Leidensdruck und das Ausmaß der Einschränkung durch Tics
- Cave temporäre Tics vs. chronische Ticstörung
- Behandlung an Ticverlauf anpassen: undulierender Verlauf bedeutet auch undulierende Dosis der Medikation

- NW können Behandlung limitieren
- Prolaktinmessung vor Medikationsbeginn!



The treatment of tics

Drug	Dosage	Initial dose (mg)	Recommended maximum dose (mg)	Maximum approved dose (mg)	Remarks
Tiapride	(2-) 3 x /day	50-100	600(-800)	1200	drug of first choice for children
Sulpiride	2 x /day	50-100	800-1200	1600	effective against depression, OCD
Risperidone	2 x /day	0.5-1	4-8	16	effective against aggression as well
Aripiprazole	1 x /day	2.5	10-30(-45)	30	often better tolerated than other neuroleptic drugs
Pimozide	1 x /day, in the evening	0.5-1	8(-12)	16	combination with macrolides and sertraline can lead to fatal QTc prolongation
Haloperidol	2-3 x /day	0.5	10-15(-20)	100	highly effective, but more severe side effects
Tetrabenazine	3 x /day	12.5	75	200	causes depression more commonly than neuroleptic drugs, must not be combined with MAO inhibitors; a reserve medication
Botulinum toxin	IM				suitable only for single, selected tics
Tetrahydrocannabinol	2-3 x /day	2.5	20(-30)	not approved	not suitable for children or psychotic patients

Ludolph et al. 2012





Störung des Sozialverhaltens: Impulsivität



Wer wird klinisch behandelt?



Wichtig zu klären: welche Form der Störung des Sozialverhaltens liegt vor? Wirklich impulsives Verhalten?



HOT or COLD Aggression

Hans Steiner (2005)

HOT

RADI

Reactive

Affective

Defensive

Impulsive

COLD

PIP

Planned

Instrumental

Proactive



Pharmakotherapeutische Behandlung:

- Derzeit meist off-label: ausser bei Risperidon bei Kindern im Bereich der niedrigen Intelligenz für 6 Wochen...
- Notwendig, wenn Patient aufgrund übermäßigem Mangel an Impulskontrolle sich selbst schädigt (direkt oder indirekt)
- Abhängig von sicherer Überwachung, Akzeptanz und begleitenden Maßnahmen



„Typische Substanzen“: atypische Antipsychotika

- Aripiprazol, Risperidon etc...
- Für Risperidon (und Valproat) beste Evidenz
- In RCT waren alle atypischen & konventionellen Neuroleptika Placebo überlegen
- Dosierung niedriger als in der antipsychotischen Indikation
- Keine „Ruhigstellung“, sondern Zieleffekt muss selbstwahrgenommene Steigerung der Kontrolle über Impulse

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

michael.koelch@vivantes.de

