

# Medikation von ADHS und Komorbidität

Prof. Dr. Sarah Kittel-Schneider

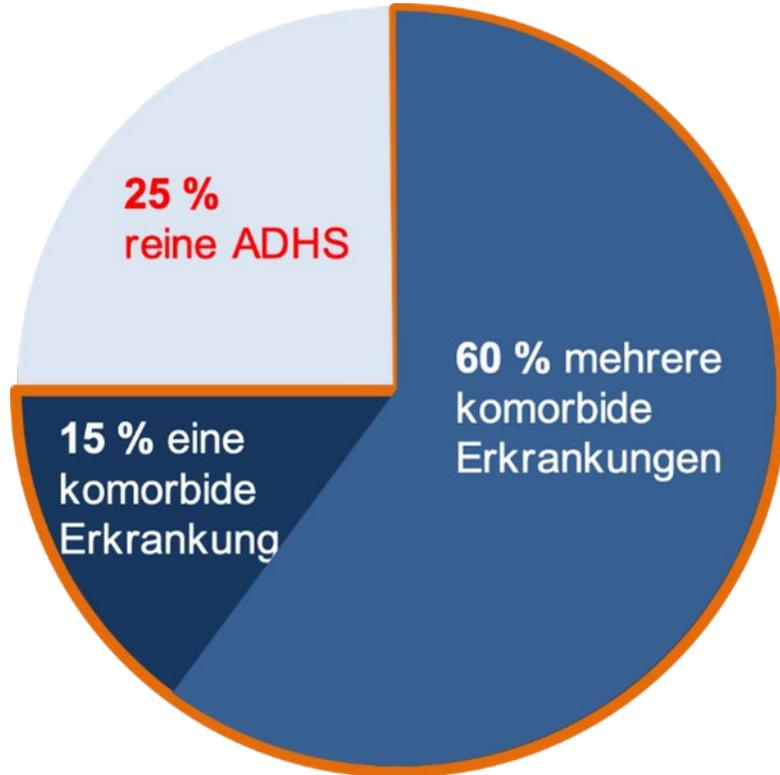


**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie**  
Direktor: Prof. Dr. J. Deckert



# Interessenskonflikte

- ▶ Autoren-, Vortrags- und Beraterhonorare in den letzten 3 Jahren für Shire / Takeda und Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG
- ▶ Autorin für Springer, Thieme, Urban&Fischer
- ▶ Mitglied bei DGPPN, ECNP, DGBP, International Marcé Society for Psychiatric Disorders of Childbearing (Vorstandsmitglied deutsche Sektion seit 05/2019, Vorstandmitglied International Marcé-Society 5/2020), World Federation of ADHD, Leitung Forschungsreferat der DGBS (01/2021´), Schatten und Licht, Generalsekretärin der iPSC platform for Neuropsychiatry, ECNP Thematic Working group seit 11/2019, Hospizverein Würzburg, Leiterin Bündnis gegen Depression Würzburg seit 02/2020



Störung des Sozialverhaltens	30–60 %
Oppositionelle Störungen des Sozialverhaltens	50%
Persönlichkeitsstörungen (Erwachsene)	30-40 %
Teilleistungs-/Lernstörungen/ Sprachentwicklungsstörung	23–46 %
Tic-Störungen	7–30 %
Autismus-Spektrum-Störungen	10 -30%
Angststörungen	12–50 %
Depressive Störungen (KJP)	16–26 %
Depressive Störungen (EP)	50-70%
Suizidalität	Risiko 4x erhöht
Binge Eating / Bulimia nervosa	Risiko 4-5x erhöht
Schlafstörungen	35–70 %
Substanz- / Alkoholmissbrauch	Risiko 2-fach erhöht

→ **ADHS kommt selten alleine.**

→ **Die Mehrzahl der Betroffenen haben mehrere komorbide Erkrankungen**

**Table 2** Attention deficit hyperactivity disorder and medical disorders

	Authors	Year	Study size (cases/controls)	Age range (years)	Study design	Medical disorder
Immunology	Gau et al.	2008	86/172	4–16	Case–control	Enterovirus 71 central nervous system infection
	Leslie et al.	2008	3650/18,114	5–10	Case–control	Streptococcal infection
	Sanchez et al.	2009	22/22	6–14	Cross-sectional	Anti-basal ganglia antibodies
	Schmitt et al.	2009	1436/1436	6–17	Cross-sectional	Atopic eczema
	Suwan et al.	2011	40/40	5–15	Cross-sectional	Allergic sensitization and rhinitis
	Tsai et al.	2011	60,438/116,112	0–17	Cross-sectional	Allergic rhinitis
	Siyu et al.	2012	48,457/178,093	0–17	Cross-sectional	Allergic diseases
	Chen et al.	2013	4302/21,510	5–15	Case–control	Diabetes type I and II
	Chen et al.	2013	5811/23,244	7–23	Cross-sectional	Allergic diseases
	Tsai et al.	2013	4692/18,768	1–18	Case–control	Atopic diseases
	Bekdas et al.	2014	60/30	6–12	Cross-sectional	IgG levels of viruses
Chen et al.	2014	14,812/6994	1–14	Case–control	Asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, or allergic conjunctivitis	
Neurology	Merikangas et al.	2015	9014	8–21	Cross-sectional	Physical conditions*
Other disorders	Dillon et al.	2007	79/27	5–13	Case–control	Adenotonsillectomy
	DeMaso et al.	2014	139/61	14–17	Cross-sectional	D-transposition of the great arteries
	Silva et al.	2014	11,902/27,304	0–18	Cross-sectional	Hospitalizations and physical conditions
	Butwicka et al.	2015	9262/468,036	1–30	Case–control	Hypospadias

\* Allergy/immunology, cardiology, endocrine/metabolism, ear/nose/throat, gastroenterology, hematology, nephrology, neurology, oncology, orthopedics, pediatrics, pulmonology/airways, surgery and urology

- Signifikante Assoziationen mit
- Epilepsie
  - Allergien/atopische Erkrankungen
  - Diabetes mellitus I/II
  - Fehlbildungen des Herzens
  - Hypospadiе

**Table 1.** Name of Disease Category, ICD-10 Code, and Number of Individual Studies Investigating the Association Between Adult ADHD and Somatic Disease.

Diagnosis	ICD-10 code	Number of individual studies	Association and quality of evidence <sup>a</sup>
In general		4	
Resistance to thyroid hormone	E07.8	1	Association (3)
Hypothyroidism	E00-E03	1	Association (3)
Diabetes	E10-E14	3	No/negative association (3)
Nutritional diseases			
Obesity	E66	22	<b>Association (1)</b>
Metabolic disorders	E70-E90		
In general		1	Association (3)
Albinism	E70.3	1	Association (3)
Maple syrup urine disease	E71.0	1	Association (3)
Diseases of the nervous system			
Restless legs	G25	6	Association (3)
Dementia with Lewy bodies	G31.83	1	Association (3)
Epilepsy	G40	3	Association (3)
Migraine	G43	2	<b>Association (2)</b>
Sleep disorders	G47	25	<b>Association (1)</b>
Myotonic dystrophy	G71.1	2	Association (3)
Chronic fatigue syndrome	G93.3	2	Association (3)
Diseases of the circulatory system	Chapter IX	4	<b>No association (2)</b>
Allergic diseases			
In general		2	Association (3)
Allergic rhinitis	J30	1	Association (3)
Respiratory disorders	Chapter X		
In general		2	Association (3)
Asthma	J46	7	<b>Association (1)</b>
Diseases of the digestive system	Chapter K		
In general		1	Association (3)
Irritable bowel syndrome	K58	2	Association <sup>b</sup> (3)
Celiac disease	K90.9	3	<b>Association (2)</b>
Skin disorders	Chapter XII		
In general		1	No association (3)
Atopic dermatitis	L20	1	Association (3)
Alopecia areata	L63	1	No association (3)
Acne (ICD-10: L70)	L70	1	Association (3)
Musculoskeletal disorders	Chapter XIII		
In general		3	Association (3)
Rheumatoid arthritis	M05-M06	1	No association (3)
Systemic lupus erythematosus	M32	2	Association (3)
Fibromyalgia	M79.7	2	Association (3)
Calvé-Legg-Perthes	M91.1	1	Association (3)
Congenital syndromes and anomalies	Chapter XVII	12	
Symptoms/signs involving the urinary system	<b>R30-R39</b>		
In general		1	No association (3)
Enuresis	R32	3	Association <sup>b</sup> (3)

Note. ICD-10 = International Classification of Diseases; Conditions classified in (1) or (2) in bold.

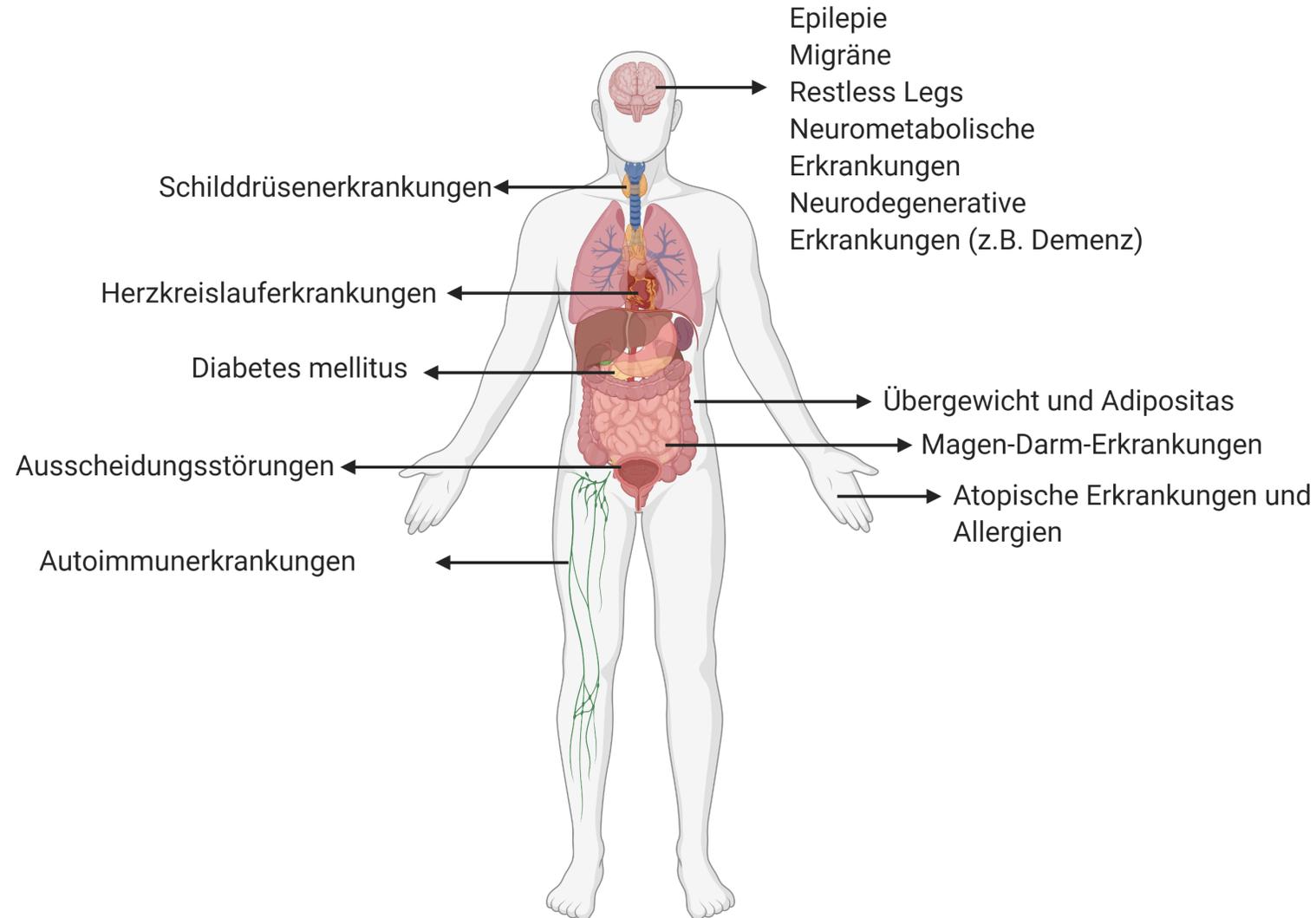
<sup>a</sup>The reported studies were classified into conditions (1) where the association between ADHD and the somatic disease is well established, (2) where there is tentative evidence for an association, and (3) where evidence is still too weak to make conclusions.

<sup>b</sup>Conflicting evidence. One study shows no association, another study/studies show association. See text for more information.

## Signifikante/stärkere Assoziationen mit

- Adipositas
- Migräne
- Schlafstörungen
- Asthma
- Zöliakie

# Somatische Erkrankungen bei ADHS über die Lebensspanne



- **Behandlung der kindlichen ADHS**
- multimodales Behandlungskonzept, abgestimmt nach Schweregrad:
  - Leicht: psychosoziale Intervention
  - Mittel: intensiviert psychosozial oder Medikation oder Kombination
  - Schwer: Pharmakotherapie und parallel ggf. psychosoziale Intervention
- Immer vorher Psychoedukation
- Bei < 6-jährigen: primär psychosozial
- **Psychosoziale Interventionen: Eltern-/Erziehertraining, kindzentrierte Interventionen**
- Aktuell zugelassene Medikation:
  - Methylphenidat ret. **und unret.** (Ritalin, Medikinet, Concerta, MethylpheniTAD...)
  - **Dexamfetamin (DEX) (Attentin™)**
  - Lisdexamfetamin (LDX) (Elvanse™)
  - Atomoxetin (Strattera)
  - **Guanfacin (Intuniv™)**

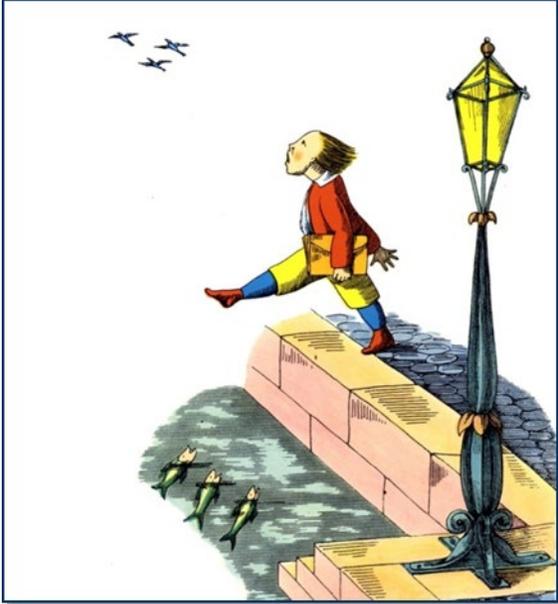
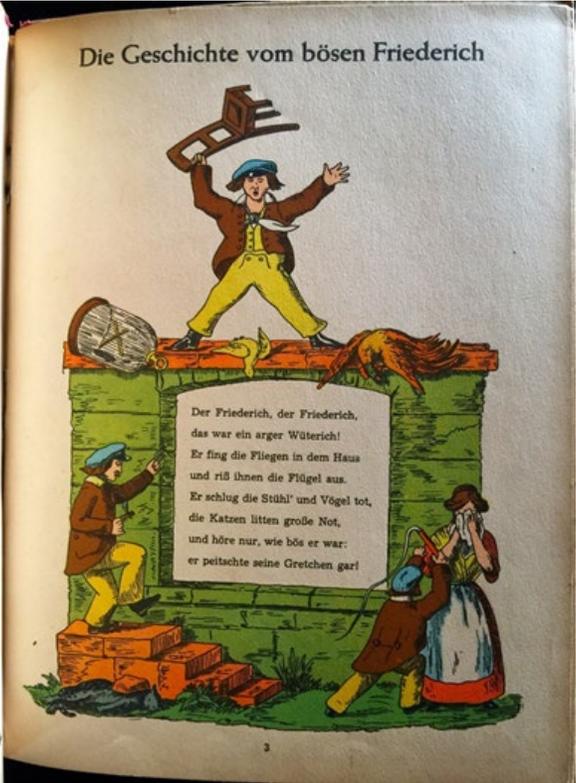
- **Behandlung der adulten ADHS**
- multimodales Behandlungskonzept, abgestimmt nach Schweregrad:
  - Leicht: psychosoziale Intervention und/oder Medikation
  - Mittel: intensiviert psychosozial oder Medikation oder Kombination
  - Schwer: Pharmakotherapie und parallel ggf. psychosoziale Intervention
- Immer vorher Psychoedukation
- **Psychosoziale Interventionen: KVT**
- Aktuell zugelassene Medikation, die im Erwachsenenalter begonnen werden darf:
  - Methylphenidat ret. (Medikinet adult™, Ritalin adult™)
  - Atomoxetin (Strattera™)
  - Lisdexamfetamin (Elvanse adult™)

# ADHS Behandlung bei somatischer Komorbidität

- ▶ Epilepsie
  - Studienlage spricht für effektiven Einsatz von MPH unter enger Indikationsstellung und Verlaufskontrolle
- ▶ Migräne
  - Stimulanzen können als UAW Migräne/Spannungskopfschmerzen verschlechtern, aber ggf. auch verbessern
- ▶ Restless-Legs
  - L-Dopa/Dopaminagonisten in Kombination mit Stimulanzen möglich
- ▶ Ausscheidungsstörungen
  - Suffiziente Behandlung der ADHS verbessert z.T. auch die Ausscheidungsstörung
- ▶ Adipositas und Diabetes mellitus
  - Stimulanzen führen zu Gewichtsabnahme und ggf. zur Adhärenzverbesserung bei Pat. mit D.m. Typ I
  - Keine Interaktion mit Diabetes-Medikamenten
- ▶ Herzkreislauferkrankungen
  - Stimulanzenmedikation möglich unter engmaschigen Kontrollen und kardiologischer Begleitung
  - Bei nicht ausreichend kontrollierter art. Hypertonie ggf. Guanfacin Kostenübernahme beantragen bei adulter ADHS

Kittel-Schneider et al., 2021

# ADHS Behandlung bei psychischer Komorbidität



Heinrich Hoffmann, 1845

**1.4.5.6.** Bei Patienten mit ADHS und stark ausgeprägter Impulskontrollstörung und aggressivem Verhalten kann die befristete zusätzliche Gabe von atypischen Neuroleptika in Kombination mit psychosozialen (einschließlich psychotherapeutischen) Interventionen zur Reduktion dieser Symptomatik erwogen werden.

Hinweise zur Evidenz im Abschnitt II.2.4.3 und in der Evidenztabelle im Methodenreport Anhang 11.4.4.

Zustimmung zur Empfehlung: ohne COI 95% – alle 96,15%

Qualität der Evidenz: Expertenkonsens

### **Kommentar zur Empfehlung:**

Die zusätzliche Gabe von atypischen Neuroleptika ist im Regelfall eine Off-Label Verordnung.

Ausnahme ist die Anwendung von Risperidon, zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern dem Alter von fünf Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM-IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderen störenden Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert.

**Tab. 1** Zusammenfassung der Konsensempfehlungen zu ADHS und Substanzkonsumstörungen. (Adaptiert nach [5])

	Empfehlungsgrad
<i>Diagnostik</i>	
Die ASRS ist das für die Komorbidität am besten untersuchte Screeninginstrument und zeigt gute Performanz bei erwachsenen Patienten mit SKS. (Anmerkung der Autoren: möglicherweise sind niedrigere Cut-off-Werte $\geq 12$ für eine adäquate Detektionsrate notwendig.)	A
Die Diagnostik soll so früh wie möglich begonnen werden. Die Diagnostik soll als kontinuierlicher Prozess verstanden werden. Eine gute Nacherhebung der Symptomatik schützt vor Über- und Unterdiagnostizierung von ADHS bei Patienten mit SKS	KKP
Die Diagnose „ADHS, nicht näher bezeichnet“ kann bei Patienten mit ausreichendem Schweregrad der ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter erwogen werden (Ergänzung der Autoren: gemeint ist dabei auch, wenn keine ausreichende Symptomatik vor dem Alter von 12 Jahren vorgelegen hat)	KKP
Die Diagnose ADHS bei SKS sollte durch Ärzte oder Psychologen mit umfassender Erfahrung in beiden Krankheitsbildern gestellt werden	KKP
Wenn möglich, soll eine Fremdanamnese mit Eltern, Partner und/oder Angehörigen durchgeführt werden, um frühere und derzeitige Symptome und Funktionseinschränkungen zu erfassen. Lehrerkommentare in Grundschulzeugnissen stellen eine zusätzliche Informationsquelle dar	B
Der diagnostische Prozess soll aktuellen und früheren Substanzkonsum (Häufigkeit, Menge, sozialer Kontext) berücksichtigen	KKP
Der Fokus für die Erhebung der Symptome in der (Fremd-)Anamnese soll auf drogen- und alkoholabstinenten Lebensphasen liegen (Anmerkung der Autoren: falls möglich)	KKP
<i>Behandlung</i>	
Sowohl die ADHS als auch die SKS sollten ausreichend medikamentös behandelt werden, wenn indiziert	A
Es sollte immer eine Kombination von Pharmako- und Psychotherapie erwogen werden (Anmerkung der Autoren: jeweils für SKS und ADHS)	A
Die Behandlung der ADHS und weiterer Komorbiditäten sollte so früh wie möglich in die Behandlung der SKS integriert werden	A
Psychotherapie, die möglichst die Kombination von ADHS und SKS berücksichtigt, soll angeboten werden	KKP
Lang wirksame Stimulanzien (Methylphenidat, Amphetamine, Lisdexamfetamin) und Atomoxetin sind wirksam in der Behandlung der ADHS bei SKS; möglicherweise ist bei manchen Patienten eine schrittweise Aufdosierung in höhere Bereiche als üblich notwendig. Das Missbrauchsrisiko ist bei langwirksamen Stimulanzien begrenzt	B
Vorsichtiges und sorgfältiges Vorgehen wird empfohlen, um Missbrauch und Weitergabe rezeptierter Betäubungsmittel zu vermeiden	KKP

Im Original wurde das System der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (SIGN 2001), das Empfehlungen ausschließlich auf Basis der zugrunde liegenden Evidenz vergibt. Das System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) erlaubt dabei je nach klinischer Relevanz eine Auf- oder Abwertung der Empfehlungen [1]. In der vorliegenden Tabelle wurden die Empfehlungsgrade durch die Autoren im Hinblick auf die klinische Relevanz angepasst und stärker differenziert: **A** starke Empfehlung bei guter Datenlage, **B** Empfehlung bei guter Datenlage, **KKP** klinischer Konsenspunkt – Expertenkonsens trotz unzureichender Daten aus kontrollierten Studien  
**ADHS** Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, **ASRS** Adult ADHD Self-Report Scale, **SKS** Substanzkonsumstörung

## 2.4.3.2.3. Angststörungen / Depressionen

Insgesamt zeigt die Studienlage, dass Patienten mit ADHS und koexistierenden Angststörungen in der Regel ähnlich auf Stimulanzen ansprechen wie Patienten ohne begleitende Angststörung [278, 358, 431, 432]. In einer dänischen Registerstudie konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Behandlung der ADHS das Risiko für eine gegenwärtige oder spätere depressive Störung signifikant reduziert [287].

Stimulanzen sind kontraindiziert, wenn anamnestisch Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt sind oder gleichzeitig (bzw. innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen) Monoaminoxidase- Hemmer eingenommen werden. Ebenso ist bei gleichzeitiger Einnahme von trizyklischen Antidepressiva Vorsicht geboten [344, 402]. Weitere Kontraindikationen sind Psychosen, schwere Depressionen, Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen, mittelschwere bis schwere Hypertonie, Angina pectoris und Glaukom. Zu beachten ist auch, dass Methylphenidat den Metabolismus verschiedener Antikonvulsiva hemmen kann.

Eine systematische Übersichtsarbeit von Cochrill et al. [240], welche 25 Publikationen einschloss, kam

- ▶ Sehr geringe Studienlage
- ▶ Bei Kindern und Jugendlichen scheint **eine Kombination von SSRIs und Stimulanzien** wirksam und verträglich zu sein
- ▶ **Bupropion** wirkt deutlich effektiver auf depressive als auf ADHS Symptome (88% vs. 63% response) bei Jugendlichen
- ▶ **Atomoxetin** wirkt eher gegen ADHS Symptome, wurde auch in **Kombination mit Fluoxetin (! Cave Interaktion)** vertragen (dann auch effektiv gegen depressive und Angstsymptome) bei Jugendlichen
- ▶ **Venlafaxin und Duloxetin** können sowohl gegen Depression als auch ADHS Symptome bei Erwachsenen wirken

- ▶ Patienten mit komorbider ADHS und Depression
  - Bei **mittelschwerer bis schwerer Depression** sollte zunächst die Depression behandelt werden
  - Bei **leichter Depression und euthymen/remittierten Patienten** sollte zunächst die ADHS behandelt werden
  - Medikamente der ersten Wahl: **Bupropion, andere AD plus langwirksame Stimulanzien, AD plus KVT**
  - Medikamente der zweiten Wahl: **Desipramin, Nortriptylin und Venlafaxin**

# Depression als potentielle Nebenwirkung?

Low Mood/Depression. Studies reporting Low Mood or Depression as a potential adverse outcome.

## LOW MOOD/DEPRESSION

Study	N	Study Design	Comparison	Sample description	Measure	
<i>Comparative Studies:</i>						
Favours MPH	Lee, 2016	142,160	Cohort	Atomoxetine	Children and young adults with ADHD diagnosed before age 20 and matched controls	ICD-9-CM codes for MDD
	Cortese et al., 2015	2331	Cohort	Atomoxetine	Children and youth with ADHD, mostly male	AEs*
	Hechtman et al., 2004	103	RCT	MPH + BT and MPH + attentional control	Children and youth with ADHD	CDI
Unclear	Hechtman et al., 1984	76	Cohort	ADHD untreated and controls untreated	Adults with ADHD	SADS, SCL-90
	Paternite et al., 1999	97	Cohort	MPH dosage, duration, response	Young adult men with ADHD	SADS-L, MMPI
	Ghuman et al., 2001	27	Cohort	Dexamphetamine and Adderall	Pre-schoolers with ADHD, mostly male	SERF (AEs)
	Schranter et al., 2018	91	Cohort	No treatment; late vs early onset of treatment	Adults with a history of ADHD	BDI
	Philipsen et al., 2015	419	RCT	MPH + Therapy, MPH + Clinical management, Placebo + Therapy, Placebo + Clinical management	Adults with ADHD	BDI
<i>Non-comparative studies:</i>						
MPH safe	Kutlu et al., 2017	118	Prospective open label longitudinal study	-	Boys with ADHD + CD/ODD	CBCL
	Edvinsson and Ekselius, 2018	112	Retrospective cohort	-	Adults with ADHD	AEs
	Gadow et al., 1999	34	Prospective open label extension	-	Children and youth with ADHD + tics/TS, mostly male	CSI-3R
<i>Case reports:</i>						
MPH safe	Guerdjikova and McElroy, 2013	1	Case Report	-	Woman with bulimia, ADHD, bipolar	
Caution	Garland, 1998	1	Case Report	-	Boy with ADHD and intranasal MPH abuse	
Unclear	Rosenfeld, 1979	1	Case Report	-	Boy with ADHD	

\* denotes statistically significant difference against comparator.

## MPH scheint eher protektiv gegen depressive Symptome zu sein

- ▶ MPH interagiert kaum mit anderen Psychopharmaka, weil es nicht über CYP450 Enzyme verstoffwechselt wird, sondern über CES1A1
- ▶ **Keine Kombination mit MAO Hemmern und Stimulantien** wegen Gefahr von hypertensiven Krisen
- ▶ Cave auch **Kombination von Bupropion mit Stimulantien** aufgrund möglicherweise erhöhten **Krampfanfall-Risikos** (und weil beide die Dopamintransporter hemmen)

- ▶ **ATX** wird über **CYP450 2D6** verstoffwechselt
- ▶ **LDX** wird vermutlich nicht oder nur zu einem geringen Teil über **CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A** verstoffwechselt (Ermer et al., 2015, Drugs RD)
- ▶ Daher **besser keine Kombination von ATX** mit den starken Inhibitoren **Bupropion, Fluoxetin und Paroxetin**
- ▶ Cave auch Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin
- ▶ Alternativen: Escitalopram



# Bipolare Erkrankung bei ADHS Patienten: Lebenszeit Prävalenz

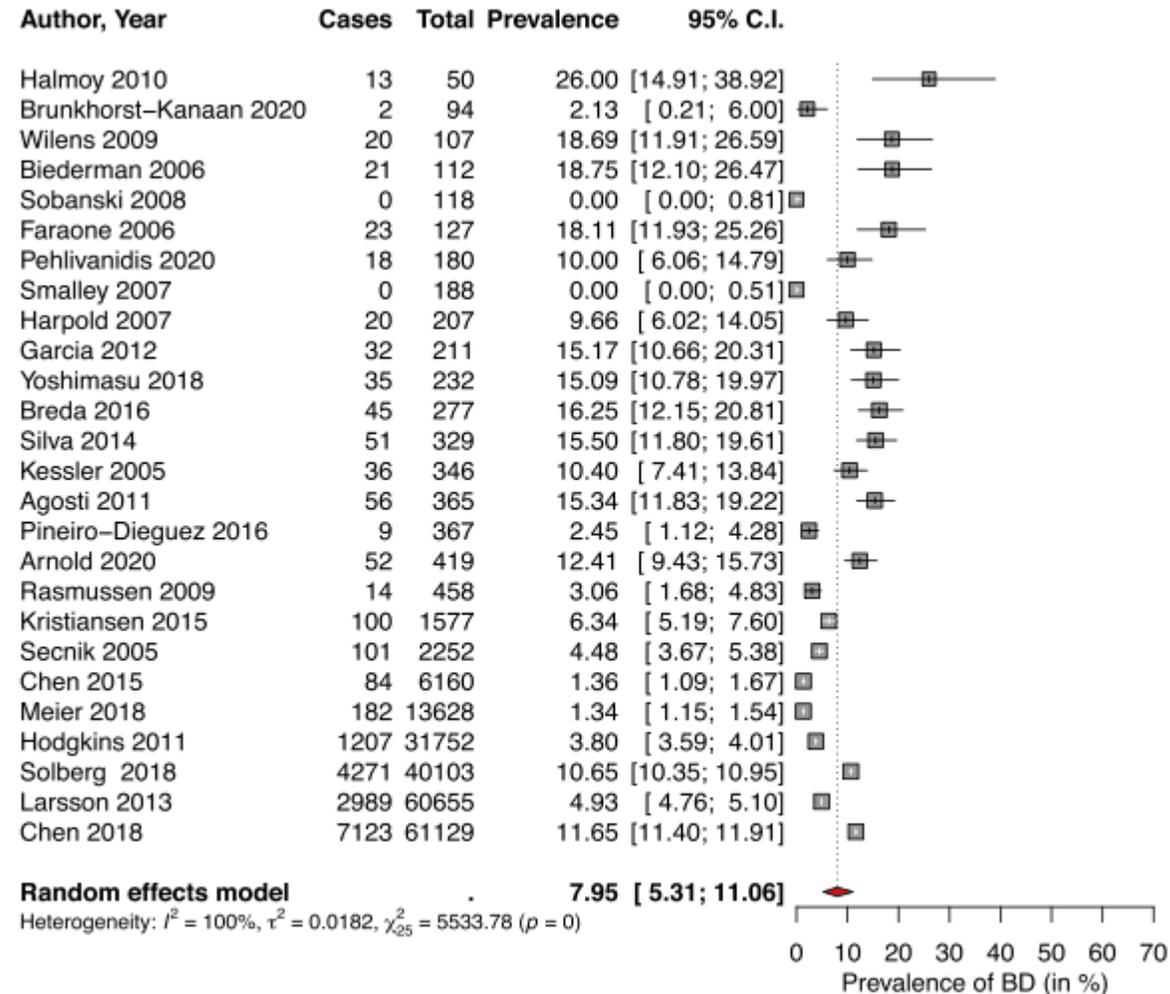


Fig. 2. Lifetime comorbidity rate of BD in patients with ADHD.

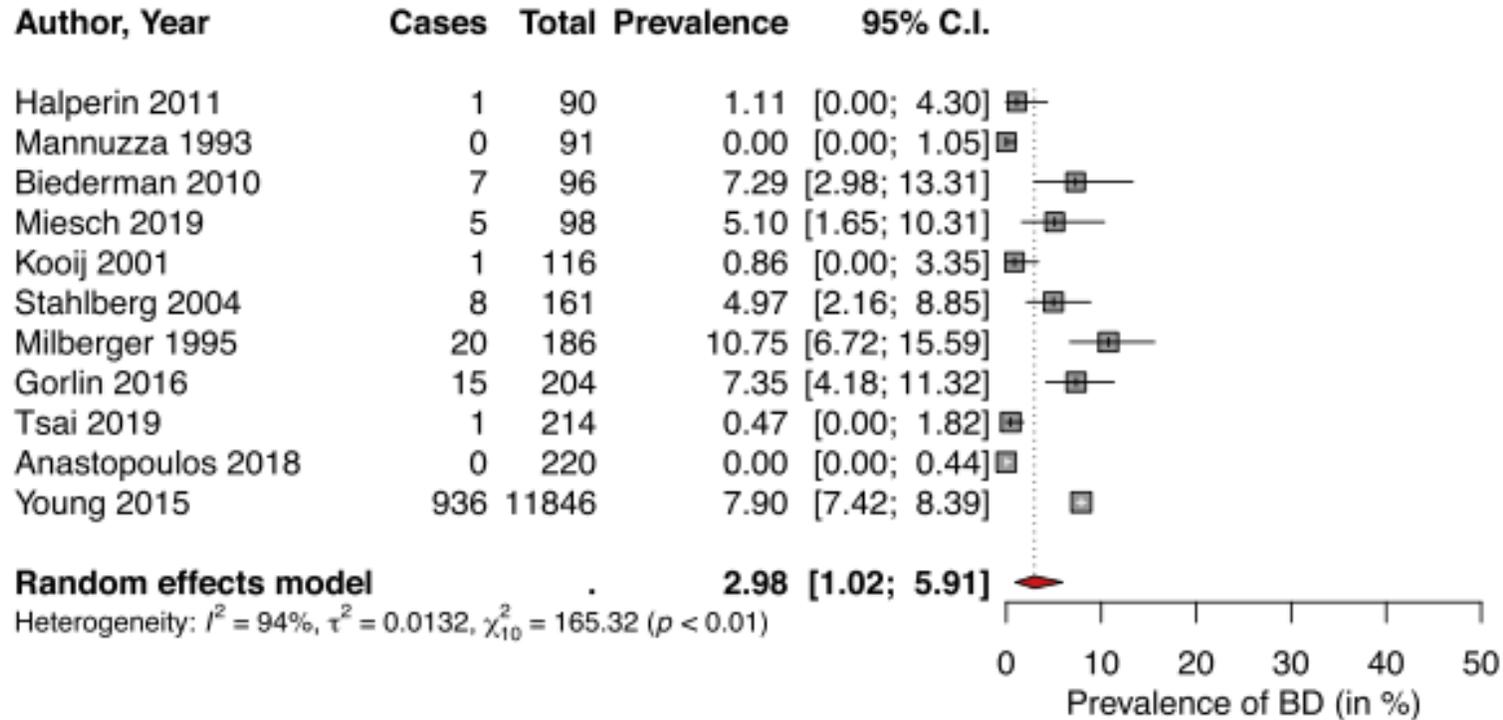
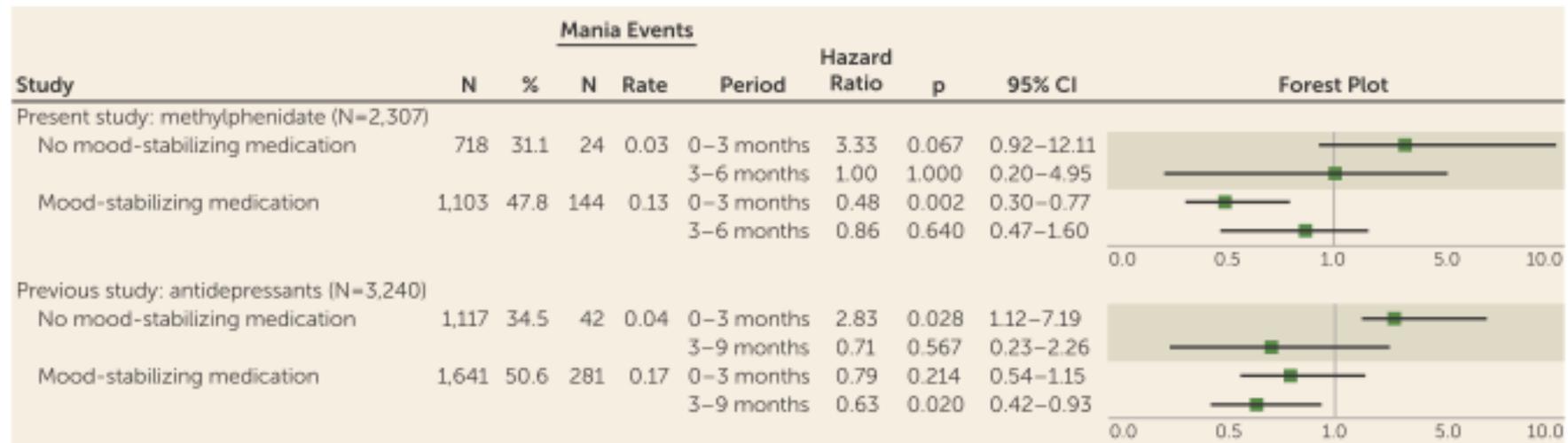


Fig. 3. Comorbidity rate of current BD in patients with ADHD.  
108

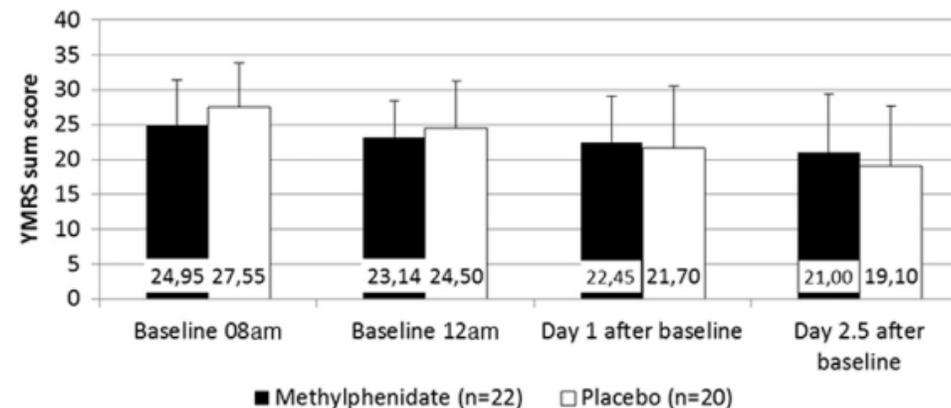
- ▶ Der Verlauf bei Patienten mit Doppeldiagnose ist **häufig schwerer**
- ▶ Grundsätzlich sollte man **zunächst die bipolare Störung** gut einstellen, danach **Überprüfung, was an therapiebedürftigen ADHS** Symptomen noch vorhanden ist
- ▶ CANMAT Empfehlungen für Behandlung einer komorbiden ADHS bei bipolarer Störung:
  - **Methylphenidat** (Evidenzlevel 3)
  - Gemischte Amphetaminsalze (Evidenzlevel 3) [nicht zugelassen in D für aADHS]
  - **Bupropion und Atomoxetin** (Evidenzlevel 4)
  - **Lisdexamfetamin** (Evidenzlevel 4)

**FIGURE 2. Summary of the Results of the Present Study and Those of a Previous Study on Antidepressants and Mood Stabilizers Using a Similar Methodology<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> The antidepressant study is reported in reference 23. In the present study, the distribution of antidepressant treatment before and after methylphenidate treatment was similar in the two groups (those receiving and those not receiving mood-stabilizing medication), with no apparent changes correlated with the initiation of methylphenidate treatment, which thus does not support the possibility that an increased risk of mania after methylphenidate treatment is attributable to antidepressant treatment (see appendix 5 in the online data supplement).

- ▶ Akut manische Patienten ohne komorbide ADHS
- ▶ Doppelt-verblindet Placebo-kontrollierte Behandlung mit 20-40 mg Methylphenidat
- ▶ Keine signifikante Verbesserung der manischen Symptome
- ▶ Aber auch keine Verschlechterung der manischen Symptome



- ▶ 40 euthyme bipolar Patienten mit komorbider ADHS
- ▶ LDX (60 +/-10 mg/Tag) + stimmungsstabilisierenden Medikation über 4 Wochen

Table 1. Demographics and illness characteristics

	M	SD
Age	35.33	12.18
Sex	<i>n</i>	%
Men	25	55.6
Women	20	44.4
Ethnicity		
Caucasian	36	80
Asian	4	8.9
African Canadian	1	8.9
Mixed/other	4	2.2
Employment status		
Employed	28	62.2
Student	10	22.2
Leave of absence/unemployed/disability	5	11.1
Other (retired/homemaker)	2	4.4
Education status		
High school diploma or some high school	8	17.8
College diploma or some college	12	26.7
Undergraduate degree or some university	16	35.6
Postgraduate degree or some postgraduate studies	9	20
Marital status		
Single	23	51.1
Married or cohabiting	14	31.1
Separated or divorced	8	17.8
Diagnosis		
Bipolar disorder I without psychotic features	14	29.5
Bipolar disorder I with psychotic features	4	8.9
Bipolar disorder II	25	55.6
Bipolar disorder not otherwise specified	2	4.5
Psychiatric comorbidities		
Current anxiety disorder	20	52.6
Lifetime anxiety disorder	15	39.5
Current alcohol/substance dependence/abuse	13	34.2
Lifetime alcohol/substance dependence/abuse	25	65.8

Table 3. The effect of lisdexamphetamine clinical outcome measures

	Baseline		Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		<i>p</i> -value	Effect size Partial <i>n</i> <sup>2</sup>
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
MADRS	8.78	6.54	7.89	7.52	8.38	8.94	5.97	6.96	5.89	7.66	0.035	0.26
YMRS	1.26	2.02	1.16	1.46	0.79	1.36	0.87	1.55	0.84	1.62	0.589	0.08
ADHD-RS	37.68	7.95	26.00	12.86	19.65	11.84	16.74	12.51	12.65	13.03	<0.001	0.74
CAARS	133.16	27.46	110.49	32.93	91.54	34.68	83.11	34.68	72.19	33.93	<0.001	0.76
AAQoL	40.86	13.84			53.16	16.13			62.58	16.56	<0.001	0.51
Q-LES-Q (% max)	42.94	28.93							50.28	25.70	<0.001	0.40
CGI-S	4.50	0.66	4.00	0.63	3.56	0.88	2.92	1.00	2.67	1.12	<0.001	0.75
CGI-I			3.28	0.91	2.97	1.18	2.53	1.56	2.11	1.33	<0.001	0.57

MADRS: Montgomery–Åsberg depression rating scale; YMRS: Young mania rating scale; ADHD-RS: Attention deficit hyperactivity disorder self-report scale; CAARS: Conners' adult ADHD rating scales; AAQoL: Adults with ADHD quality of life scale; Q-LES-Q: Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire; CGI-S: Clinical global impression-severity; CGI-I: Clinical global impression-improvement.

- ▶ Zudem positiver Effekt auf BMI und metabolische Parameter
- ▶ Geringfügige Erhöhung von Puls und diastolischem RR

	Baseline		Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		Main effect of time	Effect size
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	p-value	Partial $\eta^2$
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.46	5.78	28.10	5.92	28.03	5.75	27.90	5.80	27.89	5.71	<0.001
Weight (kg)	83.97	19.57	82.97	20.05	82.70	19.47	82.36	19.63	82.30	19.36	<0.001	0.53
Waist circumference (cm)	98.54	17.42	99.03	17.46	99.02	16.50	98.16	16.59	97.35	16.98	0.001	0.43
Waist-to-hip ratio (m)	0.90	0.09	0.90	0.08	0.90	0.08	0.89	0.08	0.89	0.08	0.056	0.25
Pulse (beats/min)	68.13	13.24	75.42	12.27	79.97	12.42	78.11	12.57	78.51	13.60	<0.001	0.50
Systolic blood pressure (mmHg)	115.34	12.80	119.14	10.54	121.03	10.81	119.41	11.05	119.91	11.96	0.053	0.24
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.30	8.96	78.50	7.55	79.99	8.77	80.07	7.80	78.99	9.23	0.003	0.38
Glucose (mmol/l)	4.64	0.43							4.67	0.59	0.739	0.00
Insulin (pmol/l)	39.94	31.18							35.00	28.40	0.250	0.05
Total cholesterol (mmol/l)	4.92	0.96							4.67	0.90	0.011	0.19
LDL (mmol/l)	3.03	0.74							2.88	0.73	0.044	0.12
HDL (mmol/l)	1.37	0.30							1.30	0.26	0.015	0.18
Triglycerides (mmol/l)	1.14	0.61							1.07	0.40	0.382	0.03
Ghrelin (pg/ml)	35.77	13.72							39.59	23.68	0.485	0.02
Adiponectin (pg/ml)	1.31 × 10 <sup>7</sup>	6.85 × 10 <sup>6</sup>							1.25 × 10 <sup>7</sup>	7.18 × 10 <sup>6</sup>	0.708	0.01
Resistin (pg/ml)	15292.73	4620.18							17339.93	6345.92	0.124	0.08
Leptin (ng/ml)	7.62	6.89							5.51	5.19	0.047	0.12

BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

- Prävalenz cADHS und aADHS in Patienten mit Schizophrenie:
  - Metaanalyse fand Angaben zwischen **17-57% und 10-47% Komorbidität**
  - In einer Stichprobe von 126 SCZ Patienten screenen in SR **Fragebögen 47% positiv für ADHS Symptome entweder in Kindheit oder Erwachsenenalter**
  - 23% berichtet sowohl in Kindheit als auch Erwachsenenalter ADHS Symptome
- Schwedische Kohorte von Patienten mit **erster psychotischer Episode** (n=2091, 16-25 J.)
  - 2,5 % Intelligenzminderung, 5% Autismus Spektrum Störung, **8,1% ADHS**
  - ADHS war zudem assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für **Substanzkonsumstörungen** und **selbstverletzenden Verhalten** nach 2 Jahren (OR 2,6 und 4,1)

- ▶ Von 122 Patienten mit Erkrankungen aus dem **schizophrenen Formenkreis** zwischen 15-65 Jahren, konnten bei 21 (17%) die DSM-IV Kriterien einer **ADHS in der Kindheit** erhoben werden
- ▶ Bei 82 Kinder zw. 4-15 Jahren mit **SCZ** oder **schizoaffektiver Störung** wurden bei fast allen komorbide Störungen gefunden, bei **84% eine ADHS**

Table 2

Current						Diagnoses <sup>1</sup>	Lifetime						
Female		Male		Total			Female		Male		Total		
N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	N	%	
0	0	0	0	0	0	Affective <sup>2</sup>	Mania	2	9	1	2	3	4
6	26	10	17	16	19		Depression	8	35	17	28	25	30
5	22	14	23	19	23	Anxiety	Separation Anxiety	5	22	16	27	21	25
2	9	12	20	14	17		Simple Phobia	3	13	12	20	15	18
5	22	11	18	16	19		Generalized Anxiety	5	22	11	18	16	19
3	13	13	22	16	19		Obsessive Compulsive	3	13	14	23	17	20
10	43	35	58	45	54		Any anxiety disorder <sup>3</sup>	10	43	36	60	46	55
4	17	15	25	19	23		At least 2 anxiety disorders	5	22	17	28	22	27
16	70	54	90	70	84	Externalizing	Attention Deficit Hyperactivity	16	70	54	90	70	84
8	35	26	43	34	41		Oppositional Defiant	8	35	28	47	36	43
2	9	5	8	7	8		Conduct Disorder	2	9	5	8	7	8
18	78	56	93	74	89		Any externalizing disorder	18	78	56	93	74	89
1	4	3	5	4	5	Tics	Tourette's	1	4	4	7	5	6
0	0	8	13	8	10		Chronic tics	0	0	8	13	8	10
1	4	11	18	12	14		Any tic	1	4	12	20	13	16
1	4	5	8	6	7	Encopresis		1	4	5	8	6	7
22	96	59	98	81	98	Any comorbid diagnosis except enuresis		23	100	59	98	82	99
2	10	6	13	8	12	Enuresis <sup>4</sup>		2	10	10	22	12	18

<sup>1</sup>Only diagnoses identified in at least 5% of the total sample are listed.

<sup>2</sup>14 subjects (6 females and 8 males; 17% of the total sample) have a history of affective symptoms meeting research diagnostic criteria for schizoaffective–manic subtype ( $n=3$ , 4% of the total sample), or schizoaffective-depressed subtype ( $n=11$ , 13% of the total sample). An additional 12 subjects (14% of the sample) have a lifetime history of major depression; however the duration of affective symptoms constitutes less than 33% of the duration of psychosis and thus are diagnosed with schizophrenia with comorbid major depression.

<sup>3</sup>Anxiety disorders include panic disorders, separation anxiety disorder, simple phobia, social phobia, agoraphobia, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder.

<sup>4</sup>Enuresis is only considered as a possible diagnosis in the 66 subjects (20 females and 46 males) who are at least 8 years of age. All subjects with enuresis had at least 1 other comorbid diagnosis, thus not adding to the total number of subjects with at least 1 comorbid diagnosis.

- 20.586 Patienten mit MPH (Kinder und Jugendliche)
  - 103 hatten eine psychotische Episode; 72 (69.9%) davon waren männlich
  - **Kein gesteigertes Risiko** konnte während der Zeiträume gefunden werden, in denen die Patienten MPH einnahmen im Vergleich zu Zeiten ohne Einnahme (incidence rate ratio (IRR) 1,02 (0,53–1,97)).
  - **Ein gesteigertes Risiko für Psychose** war allerdings zu sehen in Zeiten **vor Beginn der MPH Einnahme** (IRR 4,64 (2,17–9,92))
  - Dies bekräftigt wiederum die Annahme eines erhöhten Risikos der Entwicklung einer Psychose/Schizophrenie bei Kindern mit ADHS unabhängig von der MPH Medikation

- ▶ Taiwanische Studie: **Kinder mit ADHS** (n=73.049) und gesunde Kontrollkinder (n=73.049)
- ▶ **ADHS** Gruppe hatte erhöhtes Risiko eine **psychotische Störung** zu entwickeln (**aHR 5,20**; 95% KI, 4.30-6.30)
- ▶ Und auch eine **Schizophrenie** (**aHR, 4,65**; 95% KI, 3,59-6,04)
- ▶ Patienten mit ADHS, die später eine Psychose entwickelten, waren signifikant älter bei der Erstdiagnose der ADHS als die mit ADHS ohne Psychose (9.4±3.3 J. vs. 10.6±4.0 J.).
- ▶ **MPH** Medikation führte zu **signifikant mehr psychotischen Störungen** (aHR, 1,20; 95% KI, 1,04-1,40), aber **nicht zu einem erhöhtem Risiko für Schizophrenie** (aHR, 1,16; 95% KI, 0,94-1,42).

- Daten aus dänischem Gesundheitsregister:
  - Alle Patienten mit SCZ und mit Verschreibung von Stimulanzen wurden analysiert
- Die Einnahme von Stimulanzen war assoziiert mit einer **Reduktion in der Anzahl an stationär-psychiatrischen Einweisungen** von 3,43 (95% KI 2,86-4,01) zu 2,62 (95% KI 1,99-3,25), noch deutlich in Frauen (im Durchschnitt: -1,37, 95% KI = -2,34 bis -0,40)
- **Behandlungstage in der Psychiatrie waren reduziert um 40 Tage** (95% KI 24,5-55,6) bei Patienten, die vor Stimulanzenverschreibung mindestens einmalig stationär gewesen waren.
- Insgesamt gab es **weniger Antipsychotika-Gabe** bei den Patienten: (Defined Daily Dose [DDD]) war reduziert ( $P = 0,001$ ).

# ADHS und Komorbidität– medikamentöse Behandlungsstrategie

## Zusammenfassung

### Behandlung bei neuropsychischen Komorbiditäten:

- ▶ Intelligenzminderung und/oder Autismus-Spektrum-Störungen
  - nur moderate Effektstärken von MPH
  - Dosierung nur bis 0,6mg/kg KG
  - Höhere Raten an unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen
  - Bei Aggressivität ggf. + Risperidon
- ▶ Tic-Störungen
  - Stimulanzien oder Atomoxetin, Tics können besser werden, Verschlechterung eher seltener
- ▶ Angsterkrankungen/Depressionen
  - Stimulanzien oder Atomoxetin, + Psychotherapie, ggf. + SSRI/SNRI
- ▶ Zwangserkrankungen
  - Stimulanzien oder Atomoxetin, + Psychotherapie, ggf. + SSRI/Clomipramin
- ▶ Störung des Sozialverhaltens/antisoziale PS
  - LDX, MPH
- ▶ Substanzkonsumstörungen
  - Langwirksame Stimulanzien (LDX, MPH) oder Atomoxetin + **Psychotherapie**
- ▶ Bipolare Erkrankungen
  - Stimmungsstabilisatoren + Stimulanzien/ATX/Bupropion
- ▶ Psychose Erkrankungen
  - Antipsychotika + Stimulanzien/ATX

Fragen?

