

## Einleitung

Der kontrollierte Gebrauch von Stimulantien im Rahmen von Substitutionsbehandlungen wirft verschiedene praktische Fragen auf.

Klinisch pharmakologische Probleme umfassen Themen wie Wirkung, Nebenwirkungen, Dosierung, Kinetik. Hinzu kommen Einflüsse von somatischen und psychischen Komorbiditäten, Behandlungssettings, psychosoziale, rechtliche und sogar politische Interaktionen.

Zuerst sprechen wir von den Substanzen, dann werden wir anhand einer Übersicht unsere eigenen Erfahrungen beschreiben und zum Schluss verschiedene Indikationen beleuchten.

## Stimulantien: Substanzen und Substanzgruppen

Mit dem Begriff Stimulantien werden verschiedenartigste Substanzen aufgrund ihrer antreibenden Wirkung zusammengefasst. Laut WHO sind Psychostimulantien, Psychotonika oder Psychoanaleptika Substanzen, welche die Nervenaktivität erhöhen, beschleunigen oder verbessern. Physiologisch entspricht dies der Stimulation des ARAS (Ascending Reticular Activating System, arousal system).

Aufgrund der Verwendung, der Wirkung einerseits oder aufgrund chemischer Eigenschaften andererseits können verschiedene sich überlappende Substanzgruppen als Stimulantien bezeichnet werden.

### Einteilung der Stimulantien aufgrund der Wirkung

- **Abmagerungsmittel** (=Appetitzügler / Anorektika / Antiadiposita)
- **Stimulierende Antidepressiva** (z.B. Venlafaxin, Atomoxetin)
- **Gewisse Psychedelica** (z.B. Meskalin, Ibogain, Myricistin)
- **Stimulantien im engeren Sinne / Weckamine** (z.B. Amphetamine, Katecholamine)

### Abmagerungsmittel (Appetitzügler / Anorektika / Antiadiposita)

<b>Fenetyllin</b>	Captagon®, früher unter diesem Namen vermarktet
<b>Aminorex</b>	Aminorex®, früher unter diesem Namen vermarktet
<b>Phentermin</b>	Adipex®, Ionamin®, früher unter diesem Namen vermarktet
<b>Fenfluramin</b>	Fen-phen®, früher in den USA
<b>Dexfenfluramine</b>	Redux®, früher in den USA
<b>Sibutramin</b>	Reductil®, das einzige in der Schweiz verbliebene zentral wirkende Antiadiposikum. Es ist ein Katecholamin-Wiederaufnahmehemmer. Im schweizerischen Kompendiumstext wird immer noch vor arteriellen und pulmonalen Hypertonien und manischen Überstimulationen sowie Abhängigkeit gewarnt
<b>Cathin</b>	In Deutschland und Österreich: Vita-Schlank-Tropfen® und X-112®

Abmagerungsmittel und stimulierende Antidepressiva sind zwei, durch ihre Wirkung oder Verwendung definierte Substanzgruppen. Auch viele Psychedelica können durch die Wirkung zu den Stimulantien gezählt werden. Als Abmagerungsmittel kommen andererseits auch nicht stimulierende Medikamente in Betracht: Rimonabant (Acomplia®, CB1 Hemmer, Cannabinoid Antagonist) und Orlistat (Xenical®); Abmagerungsmittel sind also nicht insgesamt eine Untergruppe der Stimulantien.

Früher wurden zentral wirkende Abmagerungsmittel (Appetitzügler, Anorektika, Antiadiposita) laufend auf den Markt gebracht und meist nach wenigen Jahren wieder zurückgezogen weil pulmonale Hypertonien und Missbrauch als Stimulans festgestellt wurden.

### **Stimulierende Antidepressiva**

<b>Venlafaxin</b>	Efexor®, ein Katecholaminabkömmling
<b>Reboxetin</b>	Edronax®
<b>Atomoxetin</b>	Strattera®, in Deutschland zugelassen

### **Einteilung der Stimulantien aufgrund chemischer Eigenschaften**

Aufgrund chemischer Eigenschaften können Amphetamine, Kokain, Methylphenidat, Modafinil und Pemolin je als eigene Substanzgruppen angesehen werden.

- **Amphetamine und andere Phenylalkylamine** (z.B. die Katecholamine)
- **Kokain**
- **Methylphenidat** (Ritalin® Concerta®, Medikinet®)
- **Modafinil** (Modasomil®)
- **Pemolin** (Tradon®, Hyperilex®, Senior®, Cylert®)

### **Amphetamine**

<b>Methamphetamin</b>	Methedrin®, früher unter diesem Namen vermarktet
<b>Dexamphetamin</b>	Bis vor kurzem war Dexamin Streuli® noch legal als Betäubungsmittel erhältlich (früher Dexedrin®). Jetzt legal nur noch als Magistralrezeptur und off-label über Apotheken.
<b>Mazindol</b>	Sanorex®, Mazanor®, USA
<b>Cathin, Pseudonorephedrin, <math>\beta</math>-Hydroxyamphetamin, Blätter des Kathstrauches</b>	Cathin-haltige Arzneimittel werden als Appetitzügler verkauft. Diese sind in Deutschland und Österreich rezeptpflichtig erhältlich und dürfen nur über wenige Wochen hinweg benutzt werden. Vita-Schlank-Tropfen® und X-112®
<b>Ecstasy(XTC):</b>	werden in der Schweiz nur experimentell im Rahmen von sogenannten psycholytischen Behandlungen (ähnlich wie auch LSD oder früher Ibogain) legal verwendet
<b>MMDA</b> (3-Methoxy-4,5-methylendioxyamphetamin)	kann aus dem leicht halluzinogenen Myristicin der Muskatnuss gewonnen werden und ist chemisch auch mit Meskalin strukturverwandt.
<b>MDMA</b> (3,4-methylendioxy-N-methylamphetamin)	
<b>MDA</b> (3,4-methylendioxyamphetamin)	

Amphetamine definieren eine Substanzgruppe aufgrund chemischer Kriterien. Sie umfassen die klassischen Amphetamine Methedrin®, Benzedrin®, Dexedrin® und Ephedrin, aber auch die heute als Ecstasy bezeichneten Substanzen wie MDMA und MMDA.

Viele psychedelisch wirkende Substanzen wie Ibogain und Meskalin sind chemisch mit den Amphetaminen verwandt und haben eine stimulierende Wirkung. Der veraltete Begriff Weckamine umfasste neben den eigentlichen Amphetaminen auch körpereigene stimulierende Substanzen wie Adrenalin und Noradrenalin. Auf der Gasse oder in illegalen Szenen werden Stimulantien, und insbesondere Amphetamine als Speed bezeichnet.

## **Drei hervorzuhebende Substanzen**

**Methylphenidat:** Ritalin®, Ritalin SR®, Ritalin LA®, Concerta®, Equasym®, Medikinet®

Methylphenidat wurde 1944 von Leandro Panizzon für die damalige Schweizer Firma Ciba (heute Novartis), synthetisiert. Der Markenname Ritalin® erinnert an Rita, den Kurznamen seiner Ehefrau Marguerite, welche bei Selbstversuchen die Leistungssteigerung durch Methylphenidat beim Tennisspiel entdeckte. Heute ist Ritalin® als Dopingmittel verboten.

Die Verschreibung von Methylphenidat an Erwachsene erfolgt off-label, also ohne offizielle Zulassung. Besondere Vorsicht und Sorgfalt sind angebracht. Methylphenidat gilt rechtlich als Betäubungsmittel und unterliegt damit speziellen Kontroll- und Meldevorschriften.

Wirkmechanismus: Präsynaptische Wiederaufnahmehemmung (reuptake inhibition) von Dopamin und Noradrenalin.

Ritalin	10 mg
Ritalin SR®	20 mg
Ritalin LA®	20 mg, 30 mg, 40 mg
Concerta®	18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg
Equasym®, Medikinet®	

Pharmakokinetik: Methylphenidat ist stark lipophil und wird deshalb schnell im ZNS aufgenommen und in 15 bis 30 Minuten wirksam. Die höchste Konzentration von Methylphenidat wurde im Corpus striatum und eine relativ geringe Konzentration im Kortex und Cerebellum gemessen. Die regionale Verteilung im Gehirn ist identisch mit derjenigen von Kokain. Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch unveränderte Ausscheidung mit dem Urin. Die Halbwertszeit beträgt bei Erwachsenen 3 ½ Stunden. Die verschiedenen Retardpräparate verzögern die Aufnahme und ermöglichen eine über den Tag stabilere Dosierung.

Die Dosierung: muss individuell den Wirkungen und Symptomen schrittweise angepasst werden. Die Dosierung kann bei Erwachsenen deutlich über 100 mg pro Tag liegen. Der hohe Preis und die fehlende Kostengarantie der Krankenversicherungen limitieren gelegentlich die Dosierung unter das medizinisch Notwendige.

Interaktionen: sind mit MAO-Hemmern möglich und Kombinationen müssen vermieden werden. Gewisse Antikonvulsiva, Trizyklika, Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Cumarine müssen in der Dosierung evtl. reduziert werden. Kombinationen mit katecholaminergen Medikamenten können die Wirkung gegenseitig verstärken.

Nebenwirkungen sind meist gering aber umfassen eine grössere Liste: Inappetenz, Nausea, Magenbrennen, Bauchschmerzen, Schweissausbrüche, Schwindel, Kopfschmerzen, Pruritus und Schlafstörungen. Bemerkenswert sind die Übereinstimmungen mit den Nebenwirkungen durch Opiode. Eigentliche Komplikationen, Risiken und Vorsichtsmassnahmen werden wir später diskutieren.

**Modafinil:** Modasomil®, Vigil® (D & Au) (Benzhydrylsulphinylacetamid)

Modafinil ist zur Behandlung der Narkolepsie (Schlafkrankheit) mit und ohne Kataplexie sowie gegen Schlafapnoe zugelassen. Die Verschreibung für andere Indikationen (Leistungssteigerung, ADHS, Adynamie bei Depression) erfolgt off-label. Besondere Vorsicht und Sorgfalt sind angebracht.

Wirkmechanismus: Die pharmakologischen Mechanismen von Modafinil sind ungeklärt. Sicher sind Effekte in den katecholaminergen Systemen und insbesondere eine Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmung.

Pharmakokinetik: Modafinil wird erst nach 2-4 Stunden maximal wirksam. Die Elimination erfolgt über die Nieren nach Glucuronidierung in der Leber. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-12 Stunden.

Die Dosierung: muss individuell den Wirkungen und Symptomen schrittweise angepasst werden. Dosierungen von 100 mg bis 400 mg sind notwendig. Der hohe Preis und die fehlende Kostengarantie der Krankenversicherungen limitieren gelegentlich die Dosierung unter das medizinisch Notwendige.

Interaktionen: obwohl Modafinil selber nicht über das Cytochromsystem abgebaut wird, kann es eine leichte CYP3A4-Induktion bewirken und so insbesondere eine niedrigdosierte hormonelle Antikonzeption stören. Gewisse Trizyklika werden unter gleichzeitiger Modafinil-Gabe langsamer abgebaut.

Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Unruhe, Schlaflosigkeit, Angst, und Sehstörungen sind sehr häufig. Häufig sind auch gastrointestinale Störungen, Tachykardie und Palpitationen. Transaminasenerhöhungen sind häufig, selten schwere Blutstörungen oder Hautprobleme. Eigentliche Komplikationen, Risiken und Vorsichtsmassnahmen werden wir auch hier später diskutieren.

### **Atomoxetin:** Strattera® (D & Au)

Wirkmechanismus: Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) mit Wirkungen in den Serotonin- und Dopaminsystemen.

Indikation: Es ist in erster Linie ein Antidepressivum aber in Deutschland für die Behandlung von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und in den USA und GB auch bei Erwachsenen zugelassen. Obwohl es deutliche stimulierende Effekte besitzt, soll es kaum Abhängigkeiten erzeugen. Die Wirksamkeit bezüglich ADHS soll mit Methylphenidat vergleichbar sein. Atomoxetin kann als Alternative zu Methylphenidat versucht werden, wenn dieses nicht genügend wirksam ist.

Interaktionen: Über das Cytochromsystem

Nebenwirkungen: Appetitstörungen, Unruhe, Schlafprobleme, Magenbeschwerden nach der Einnahme, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Puls- und Blutdruckanstieg. Gelegentlich vermehrte Schläfrigkeit. Selten sind Leberschädigung / Leberversagen und Herzrhythmusstörungen durch QTc-Zeit-Verlängerungen.

## **Stimulantien – 30 Praxisfälle**

Im Folgenden beschreiben wir 30 Praxisfälle aus unserer allgemeinmedizinischen Praxis mit Schwerpunkt Suchtmedizin aus den Jahren 1997 bis 2008. Die Daten wurden aus den Krankenunterlagen und dem elektronischen Medikamentenabgabesystem CDDD gewonnen. Wir haben 12 Frauen und 18 Männer gefunden, bei welchen Stimulantien meist direkt in unserer Praxis abgegeben oder vereinzelt auch per Rezept verschrieben wurden.

F = 12

M = 18

Dem Kantonsarzt wurden 15 Behandlungen als Behandlung eines Betäubungsmittelabhängigen mit Betäubungsmitteln gemeldet. Behandlungen mit Modafinil oder mit Anorectica wurden nicht gemeldet. Wenn kein Suchtgeschehen für die Stimulantienverschreibung massgebend war, erfolgten trotz Verwendung von rechtlich als Betäubungsmittel bezeichneten Substanzen wie Methylphenidat keine Meldungen an die Gesundheitsdirektion.

Erste Indikationsgründe für die Behandlung waren:

- ADHS 17
- Adipositas 1
- Adynamie 7
- Kokainabhängigkeit 4
- Stimulantien-Abhängigkeit 1

Zweitwichtigster Indikationsgrund war Kokainabhängigkeit in 15 Fällen (meist in Kombination mit ADHS als erstem Grund).

18 der 30 Patienten und Patientinnen hatten eine Persönlichkeitsstörung.

Sogar 24 von 30 Patienten litten unter depressiven Störungen.

Bei 13 der Patienten wissen wir von psychotischen Episoden oder anhaltenden produktiven Symptomen.

20 Patienten waren opioidabhängig; 18 hatten während der Stimulantienbehandlung auch eine Opioidsubstitution.

Von 8 Fällen wissen wir um illegalen oder paralegalen Stimulantienabusus.

Ebenfalls bei 20 Patienten spielte Kokain mindestens in der Vorgeschichte eine Rolle; 19 waren bei Beginn der Stimulantienbehandlung kokainabhängig. 7 der 19 Patienten haben ihren Kokainkonsum unter der Behandlung eingestellt; 6 dieser Erfolgsfälle erhielten Methylphenidat und 1 Patient konnte mit Modafinil auf Kokain ganz verzichten.

In 16 von 30 Fällen wissen wir um Alkoholprobleme vor oder während der Behandlung. THC-Konsum wurde in 17 Fällen zu irgendeinem Zeitpunkt in den Krankenunterlagen registriert. Bei 11 Personen spielte sowohl Alkohol als auch THC und lediglich einer dieser 11 Patienten hatte nicht auch Probleme mit Kokain. Alle 11 sowohl von Alkohol als auch THC abhängigen Patienten waren auch von Opioiden abhängig somit konsumierten 10 Patienten ( $\frac{1}{3}$ ) alle 4 Substanzkategorien und waren extrem multisubstanzabhängig.

11 Patienten haben eine aktuell anhaltende Stimulantienbehandlung. 13 Patienten sind nicht mehr bei uns in Behandlung; von vielen wissen wir, dass sie anderswo die Stimulantienbehandlung weiterführen. Bei 4 Patienten wurde die Behandlung vom Arzt nicht mehr fortgesetzt. 2 Patienten sind leider verstorben (Leberversagen bei HIV und HCV).

Die in den letzten Jahren zunehmende Verschreibung und kontrollierte Abgabe von Stimulantien scheint uns ein erheblicher Gewinn in der Führung von psychisch multimorbiden chronischen Kranken in unserer Praxis. Die Patienten berichten von erheblichen Verbesserungen der subjektiven Befindlichkeit. Sie fühlen sich kompetenter in den alltäglichen Anforderungen.

## **Indikationen**

Die Indikationen für Stimulantien sind seit langem aber in den vergangenen Jahren erneut in Diskussion. Mögliche Indikationen sind im Folgenden aufgelistet:

- Narkolepsie
- Adynamie / Antriebslosigkeit bei
  - Depression
  - Alzheimer
  - Schizophrenie
- (Appetithemmung)
- Kokainabhängigkeit
- Substitution
- ADHS

**Narkolepsie:** Gegen Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie wirken eigentlich alle üblichen Stimulantien. Modafinil wird am besten vertragen.

**Adynamie:** Die Antriebslosigkeit kann bei Alzheimer, bei Schizophrenie mit ausgeprägter Minussymptomatik und vor allem bei Depression erfolgreich mit Stimulantien behandelt werden. Die Wirkung ist fast sofort abschätzbar. Wenn Nebenwirkungen überwiegen oder wenn keine genügende Wirkung erzielt wird, muss der Versuch mit Stimulantien rasch beendet werden. Allerdings soll man sich überlegen, ob die Dosis genügend gesteigert wurde, bis man den Versuch als erfolglos abbricht. Neben den Stimulantien im engeren Sinn wurde übrigens auch Kokain bei antriebloser Altersdemenz erfolgreich eingesetzt.

**Appetithemmung:** ist eine fragliche Indikation für Stimulantien. Eine Gewichtsreduktion kann nur kurzfristig gefördert werden. Mittel- und längerfristig werden erhebliche Risiken bei einer kardiovaskulär schon prädisponierten Population eingegangen. Der Patientenwunsch nach Appetitzüglern muss an eine Stimulantienabhängigkeit denken lassen.

### **Substitutionsbehandlungen mit Stimulantien:**

- nach Selbstmedikation
- nach Anorektikabusus
- ‚Hirndoping‘, Schlafregulation
- Kokainabhängigkeit
- Im Rahmen von Opioidsubstitutionen

Substitutionsbehandlungen, das Erhalten und Stabil-halten einer mehr oder weniger ausgeprägten Abhängigkeit von stimulierenden Substanzen, ja nur schon das bloße Verschreiben dieser Mittel auf Wunsch des Patienten, wirft ethische Fragen auf. Wird eine Sucht erst erzeugt / ermöglicht durch die ärztliche Verschreibung (Kollins 2008)? Falls eine Abhängigkeit schon besteht, nach welchen Kriterien entscheidet der Arzt über Verschreibung oder Verweigerung? Sind die Risiken einer Verweigerung wirklich grösser als die Erhaltungsbehandlung? Wie viel Entscheidung kann ich dem Patienten überlassen? Welche Haftungsrisiken gehe ich mit einer off-label Verschreibung ein?

Wie intensive und wie strukturierte Kontrollen sind bei der Verschreibung notwendig? Erreichen die Kontrollen und Restriktionen, die angestrebten Ziele? Wie wirken sich vermehrte Verschreibungen auf die illegalen Szenen aus? Welche Probleme ergeben sich für staatliche Organe und in der institutionellen Zusammenarbeit?

Der Umgang mit Leistungsdruck, Abhängigkeit, Sucht und Risiken muss diskutiert werden. Sind die vom Patienten vorgebrachten Gründe medizinisch stichhaltig in Abwägung der

zweifelloso vorhandenen aber im Ausmass langfristig nicht abschätzbaren Risiken? Kann der Patient sich genügend informieren und ist er den Informationen gewachsen?

Leistungsdruck: Wird der allgemeine Leistungsdruck in unserer Gesellschaft erhöht, wenn immer mehr Menschen sich alltäglicherweise dopen? Entsteht ein Druck auf bisher abstinente Menschen, diese Mittel ebenfalls zu benutzen?

Tatsache ist, dass gewisse Stimulantien auch bei gesunden Menschen die Aufmerksamkeits- und Problemlösefähigkeit, sowie das Kurzzeitgedächtnis verbessern. Die Effekte zeigen sich deutlicher bei tieferem Leistungsniveau. Bei kognitiv starken Menschen könnten sich andererseits aber sogar Leistungseinbussen einstellen (Sahakian 2007).

Kokainkonsum kann durch Stimulantien nur bei einer Minderheit der Patienten vermindert werden (Grabowski, 1997, 2001, 2004; Roache 2000, Moeller 2001, Wiesbeck 2006, Castells 2007). Eine Substitution von Kokain durch Stimulantien ist nur in Einzelfällen erfolgreich. Kokainabhängigkeit scheint allerdings auch keine grundsätzliche Kontraindikation für die Verschreibung von Stimulantien, aber der Einfluss auf den Kokainkonsum muss im Einzelfall sorgfältig beachtet werden. Vor allem ADHS ist bei Kokainabhängigkeit gelegentlich ein guter Grund, Stimulantien als Substitution / Therapie zu versuchen.

#### **Kokain: Substitution mit Stimulantien?**

In der Behandlung von Kokainabhängigkeit wird immer wieder eine Substitutionsbehandlung oder Erhaltungsbehandlung diskutiert, analog der Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Methadon, Heroin oder Buprenorphin. Nach wie vor stehen Stimulantien im Vordergrund der Diskussionen.

- Stimulantien Übersicht (Mazindol, Dextroamphetamin, Methylphenidat, Modafinil und Bupropion) bei Castells 2007  
Die Wirksamkeit einer Ersatztherapie / Substitution bei Stimulantienmissbrauch durch Agonisten ist nicht bewiesen (Grabowski 2004)
- Methylphenidat: Grabowski 1997, Roache 2000, Wiesbeck & Dürsteler 2006
- Dextroamphetamin scheint in der Behandlung von Kokainabhängigkeit noch am ehesten wirksam (Grabowski 2001, 2004)

Im Rahmen von Substitutionsbehandlungen sind immer alle verschriebenen und nicht verschriebenen legalen und illegalen psychoaktiven Substanzen und ihre Auswirkungen zu bedenken. Das kontrollierte Setting eines Methadonprogramms oder sonstigen Opioidsubstitution ermöglicht ein relativ einfaches Handling einer zusätzlichen Verschreibung von Stimulantien.

Achtung Betäubungsmittel: Es besteht eine Meldepflicht bei der Verschreibung von Betäubungsmitteln an Betäubungsmittelabhängige.

**Indikation ADHS:** Substanzenmissbrauch ist bei Jugendlichen und Erwachsenen mit ADHS deutlich gehäuft (Ohlmeier 2005, Sobanski 2006). Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Methylphenidat vermindert spätere Abhängigkeiten von Suchtmitteln.

Cannabiskonsum ist bei ADHS wohl das häufigste Suchtmittel. Wahrscheinlich erzeugt Cannabis kein amotivationales Syndrom; aber Cannabiskonsum wird bei ADHS und den damit assoziierten Antriebsstörungen besonders oft beobachtet. Aus dieser Koinzidenz wird möglicherweise immer wieder irrtümlich auf eine durch Cannabis verursachte Motivationsstörung geschlossen und dabei ein ADHS verkannt.

Die häufige Verbindung von ADHS mit Substanzmissbrauch / Selbstmedikation zeigt die ambivalenten Einflussmöglichkeiten auf Symptome des ADHS: Sowohl mit dämpfenden als auch mit stimulierenden Substanzen können die Symptome des ADHS vor allem subjektiv erfolgreich beeinflusst werden.

Mit THC werden vor allem dämpfende, beruhigende Effekte gegen Hyperaktivität gesucht. Auch Opioidabhängigkeit wird bei ADHS gehäuft beobachtet. Ähnlich häufig und mit derselben Absicht wird Alkohol benutzt. (Alkohol hat allerdings auch eine stimulierende Wirkung).

Wegen ihrer stimulierenden Wirkung gegen das Aufmerksamkeitsdefizit werden andererseits Kokain, Amphetamine und Methylphenidat in illegaler und paralegaler Selbstmedikation verwendet.

Aus dieser Selbstmedikation kann der Praktiker für die eigenen Indikationsstellungen lernen.

## **Allgemeine Nebenwirkungen und Kontraindikationen**

Absolute Kontraindikationen sind Glaukom, schwere coronare Herzkrankheiten, Hyperthyreose und tachykarde Herzrhythmusstörungen. Alle Stimulantien können den Blutdruck erhöhen und sind bei schwerer instabiler Hypertonie und hypertoniebedingten Folgekrankheiten absolut kontraindiziert. Stimulantien erhöhen die Herzfrequenz und können Rhythmusstörungen begünstigen.

Die Verschreibung von Stimulantien erfolgt off-label, also ohne offizielle Zulassung. Besondere Vorsicht und Sorgfalt ist angebracht. Wir haben keine systematischen Langzeitdaten zur Anwendung von Stimulantien bei Erwachsenen gefunden. Besser ist die Datenlage bei Kindern und Jugendlichen, für welche auch offizielle Zulassungen für gewisse Anwendungen von Stimulantien bestehen. Das FDA hat aufgrund ihrer Recherchen 2006 entschieden, den Stimulantienpräparaten keine schriftlichen Warnungen vor Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beizulegen (Okie 2006, Nissen 2006, Anders 2006, Cohen 2006). Untersucht wurden 22 Mio Gesundheitsakten, 78 Mio Verschreibungen; dabei wurden 25 plötzliche unerklärte Todesfälle gefunden, was einer Prävalenz von 1:1'000'000 entspricht und sogar niedriger ist als in der altersgewichtet gleichen Normalbevölkerung (Elia 1999, Nissen 2006).

Die Problematik der pulmonalen Hypertonien welche zum qualvollen Erstickungstod durch Überlastung im Lungenkreislauf führen können, muss bei allen Stimulantien als Verdacht einer möglichen Langzeitnebenwirkung bestehen bleiben. Ob das erhöhte Risiko von Herzrhythmusstörungen wiederholte EKG-Kontrollen erfordert, muss im Einzelfall abgewogen werden.

Zytogenetische (Swissmedic 2005) und kanzerogene Effekte wurden bei Methylphenidat befürchtet, aber wurden klinisch und epidemiologisch nicht nachgewiesen. Hämatologische und hepatologische Risiken sind sehr selten und rechtfertigen kaum mehr als gelegentliche Blutbild- und Transaminasenbestimmungen.

Wegen der theoretisch möglichen epileptogenen Wirkung von Stimulantien empfehlen die deutschen Pädiater eine vorgängige EEG-Untersuchung (Fegert 2006), welche bei Erwachsenen wohl kaum Risiken minimieren kann und notwendig erscheint.

Bei Schwangeren sind Stimulantien grundsätzlich kontraindiziert. Teratogene Effekte wurden in Tierstudien allerdings erst in sehr hohen Dosierungen beobachtet. Eine wirksame Antikonzeption sollte in jedem Fall angesprochen werden.

Missbrauch kann bei allen Stimulantien auftreten und muss als wichtige Nebenwirkung beachtet werden. Missbrauch ist allerdings nur eine relative Kontraindikation und kann nach sorgfältiger Abwägung auch eine Indikation begründen.

Dyskinesien und Hyperkinesien aber auch psychotische und manische Symptome müssen als Nebenwirkungen beachtet werden. Bei psychisch und / oder motorisch agitierten Patienten können Stimulantien die Symptome verstärken. Auch hier bedarf es der individuellen Abwägung von pro und contra.

## **Literatur:**

- Anders T, Sharfstein S, Rappley MD, Moore JW, Dokken D, Wojnowski L, Nissen SE: ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 354: 2296, May 25, 2006, Correspondence
- Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, Ramos-Quiraoga JA, Capella D: Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction*, 102: 1871-1887, 2007
- Cohen AL, Jhung MA, Budnitz DS: Stimulant Medications and Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med* 354: 2294, May 25, 2006, Correspondence
- Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL: Treatment of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med* 340: 780, March 11, 1999, Review Article
- Fegert J, Hebebrand J: Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulantiengabe. *Z. Kinder- und Jugendpsychother.* 34(4): 295-297, 2006
- Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, Rhoades H, Creson D, Korszun A: Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. *J Clin Psychopharmacol.* Dec; 17(6): 485-8, 1997
- Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, Stotts A, Daruska LA, Creson D, Moeller FG: Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* Oct; 21(5): 522-6, 2001
- Grabowski J, Rhoades H, Stotts A, Cowan C, Kopecky Ch, Dougherty A, Moeller FG, Hassan S, Schmitz J: Agonist-Like or Antagonist-Like Treatment for Cocaine Dependence with Methadone for Heroin Dependence: Two Double-Blind Randomized Clinical Trials. *Neuropsychopharmacology*, May; 29: 969-981, 2004
- Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus St: Agonist-like replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addictive Behaviors* Sept; 29 (7): 1439-1464, 2004
- Kollins SH: ADHD, Substance use disorders and psychostimulant Treatment: Current literature and treatment guidelines. *J Attend Disord*, Jan 11, 2008
- Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Schmitz JM, Swann AC, Grabowski J: *J Sust Abus Treat.* Dec; 21(4): 193-8, 2001
- Nissen SE: ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 354: 1445, April 6, 2006, Perspective
- Ohlmeier M, Peters K, Buddensiek N, Seifert J, Te Wildt B, Emrich HM, Schneider U: ADHS und Sucht. *Psychoneuro* 31 (11): 554-562, 2005
- Okie S: ADHD in Adults. *N Engl J Med* 354: 2637, June 22, 2006, Perspective
- Roache JD, Grabowski J, Schmitz JM, Creson DL, Rhoades HM: *J Clin Psychoöarmacol.* Feb; 20(1): 61-8, 2000
- Sahakian B, Morein-Zamir S: Professor's little helper. *Nature* 450: 1157-1159, Dec 20, 2007
- Sobanski E: Medikamentöse Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Psychopharmakotherapie* 13: 100-6, 2006
- Swissmedic: Methylphenidat: Unveränderte Nutzen/Risiko-Beurteilung. 18. Juli 2005, Medienmitteilung
- Wiesbeck G, Dürsteler-Mac Farland K: Methylphenidat und kognitiv-behaviorale Gruppentherapie in der Behandlung von Kokainabhängigen. *BAG- Bulletin* 51/06: 1048-1052, 2006