



Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

# Wachstumsstörungen unter Therapie mit Methylphenidat?

Zur Therapie von Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen wird Methylphenidat bereits seit mehr als 50 Jahren eingesetzt. Eine hohe diesbezügliche Wirksamkeit gilt als unumstritten, allerdings kann eine langfristige Therapie mit dem Psychostimulanz auch zu einer Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern führen.

**D**er Fall: Ein 14-jähriger Jugendlicher mit einer einfachen Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0 nach ICD-10) sowie Lese- und Rechtschreibschwäche wird seit 2010 mit Ritalin® (Methylphenidat, MPH) behandelt. Begonnen wurde die Therapie mit der Einnahme von 10 mg morgens. Seit der vierten Behandlungswoche bis zur Wiedervorstellung des Patienten Ende Oktober 2012 wurde sie mit je 10 mg morgens und mittags fortgesetzt. Laut Aussage der Mutter profitierte er gut davon. Bei der Wiedervorstellung des Patienten wurde festgestellt, dass die derzeitige Körpergröße (147 cm) nur auf der ersten Größenperzentile liegt. Dem Untersuchungsheft des Jugendlichen kann entnommen werden, dass die Körpergröße zunächst um die 50. Perzentile lag, sich jedoch bereits im Alter von 48 Monaten nur noch knapp über der dritten Perzentile einordnen ließ. Bei Behandlungsbeginn im Jahre 2010 war er 138 cm groß, entsprechend der siebten Größenperzentile. Es stellt sich die Frage, ob sich das geringe Größenwachstum auf die Therapie mit Methylphenidat zurückführen lässt.

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen

Neben der fehlenden systematischen Erfassung von Untersuchungen zur Off-Label-Anwendung von Psychopharmaka gelten vor allem fehlende Kenntnisse über arzneimittelbedingte Risiken von Psychopharmaka in der Behandlung von hyperkinetischen Störungen als Problem in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Hyperkinetische Störungen

(HKS) nach ICD-10 beziehungsweise Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) nach der US-amerikanischen Klassifikation DSM manifestieren sich in der Regel bereits im Vorschul- oder frühen Kindesalter. Ging man bis vor wenigen Jahren noch davon aus, dass es sich hierbei um eine Erkrankung handelt, die ausschließlich das Kindesalter betrifft, so weiß man heute, dass die ADHS eine hohe Stabilität aufweist. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass bei bis zu 30% der Betroffenen Symptome noch im frühen Erwachsenenalter auftreten [1]. Daraus resultiert ein unter Umständen langjähriger Therapiebedarf. Zu den Kardinalsymptomen der einfachen ADHS nach ICD-10 gehören gesteigerte Impulsivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen, wobei je nach Subtyp bestimmte Symptome im Vordergrund stehen. Die Prävalenzraten sind von der angewandten Methodik und dem Klassifikationssystem abhängig. Nach internationalen Schätzungen sind derzeit 3–5% der Schulkinder von einer ADHS betroffen [2]. Aufgrund der Persistenz im Erwachsenenalter sowie der Unsicherheit bezüglich einheitlicher diagnostischer Kriterien wird gegenwärtig von einer Prävalenz von 1–6% ausgegangen [3].

Bei einer pharmakologischen Behandlung, welche nicht für jeden Patienten angezeigt ist und immer Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes unter Einschluss psychoedukativer und verhaltenstherapeutischer Strategien sein muss, gilt das Psychostimulanz Methylphenidat als Mittel der ersten Wahl. Es



**Wachstumsverzögerungen bei Kindern unter medikamentöser ADHS-Therapie sollten kontrolliert werden.**

ist wirksam gegen alle Kernsymptome von HKS und ADHS [4]. Zu den sehr häufigen (bei > 10% der Anwendungen) und häufigen (bei 1% < x < 10% der Anwendungen) Nebenwirkungen zählen Schlaflosigkeit, Nervosität, Appetitminderung, Bauch- und Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen sowie Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung) [5]. Des Weiteren steht Methylphenidat im Verdacht, Tics auszulösen [6]. Nach der Einnahme hoher Dosen wurden Psychosen beobachtet [7]. Vor allem bei langfristiger Einnahme im Kindesalter sind Störungen des Wachstums und der altersentsprechenden Gewichtszunahme von Interesse.

## Wachstumsstörungen

### Methylphenidat

Bereits vor über 30 Jahren wurde festgestellt, dass eine langfristige Therapie mit Psychostimulanzien zu einer Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern führen kann [8]. In unterschiedlichen klinischen Studien wurden daraufhin Ausmaß, Persistenz und mögliche Ursachen der Wachstumshemmung untersucht [9, 10]. Diese Studien

belegen eine Verminderung des Größenwachstums von etwa 1 cm pro Jahr bei Kindern, die mindestens drei Jahre lang eine Dosis oberhalb von 20 mg Methylphenidat täglich erhalten haben. Während Effekte auf das Größenwachstum nach etwa einem Behandlungsjahr zu beobachten sind, zeigt sich ein MPH-assoziiertes Gewichtsverlust bereits nach drei bis vier Monaten Behandlungsdauer [8]. Nach Faraone et al. nahm das Wachstumsdefizit in der großen Mehrheit der Studien über die Zeit der MPH-Behandlung hinweg ab und die im Vergleich zu Kontrollen niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit normalisierte sich innerhalb von zwei bis drei Jahren [11]. Bei jungen Erwachsenen, die als Kinder mehrere Jahre lang mit MPH behandelt wurden, lässt sich im Vergleich zu unbehandelten Gleichaltrigen keine geringere Körpergröße feststellen. Hierzu trägt womöglich auch ein Rebound-Effekt mit beschleunigtem Aufholwachstum bei, welcher in nahezu allen Studien gefunden wurde [4]. Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass die Patienten in fast allen diesen Studien keine ununterbrochene, sondern eine intermittierende Stimulanzientherapie mitgemacht hatten. Die Frage, ob eine mehrjährige ununterbrochene Therapie vor und während der Pubertät die Endgröße der Patienten beeinflusst, kann daher hieraus nicht beantwortet werden.

**Aktuelle Studien:** Jüngst veröffentlichte neuere Studien erlauben eine detailliertere Abschätzung des Effektes von Stimulanzien auf das Größenwachstum. In der „Multimodal Treatment of ADHD study“ (MTA-Studie) wurde eine große Stichprobe (n = 579) aus einem homogenen Altersbereich (sieben bis neun Jahre) auf vier Behandlungsarme verteilt: nicht pharmakologische Behandlung, „treatment as usual“ (durchschnittliche MPH-Dosis 23 mg/d), kombinierte pharmakologische und verhaltenstherapeutische Behandlung (durchschnittliche MPH-Dosis 31 mg/d) sowie intensive pharmakologische Behandlung (durchschnittliche MPH-Dosis 38 mg/d). Die Behandlung erfolgte sieben Tage die Woche dreimal täglich (immediate release) über 14 Monate ohne Behandlungspausen. In den vier Behandlungsarmen betrug das mittlere Wachstum

6,2 cm, 5,6 cm, 4,9 cm beziehungsweise 4,3 cm mit einem geschätzten Wachstumsdefizit von 1,2 cm pro Jahr in der am intensivsten medikamentös behandelten Gruppe [4] (Streuumaße wie etwa Standardabweichungen fehlen leider in der Originalliteratur). Eine ebenfalls jüngere Übersichtsarbeit über unerwünschte Arzneimittelwirkungen während der Behandlung von ADHS kommt zu einem ähnlichen Ergebnis [12].

**Abschwächung der Wachstumsstörung:** Hinsichtlich der Abschwächung der Wachstumsstörung während des Therapieverlaufs ist jedoch auch die MTA-Studie nur schwierig zu interpretieren, da nach Abschluss der aktiven Studienphase nach 14 Monaten die pharmakologische Behandlung teilweise fortgeführt, teilweise abgesetzt und teilweise neu begonnen wurde [4], ohne dass weitere Messungen der Körpergröße dokumentiert wurden. Sichere Aussagen, inwieweit die erreichte Endgröße im Erwachsenenalter gegenüber den unbehandelten Kontrollen eventuell reduziert war, lassen sich daher derzeit nicht treffen.

**Aufholwachstum:** Ähnliches gilt für ein mögliches Aufholwachstum innerhalb von Medikationspausen. Einige Studien berichten über einen positiven Effekt auf das Größenwachstum beim Aussetzen der Medikation während der Sommerferien, andere Studien finden diesen Effekt wiederum gar nicht oder erst nach einem erneuten Aussetzen der Behandlung in zwei aufeinander folgenden Jahren [11].

**Dosisabhängigkeit:** Die Datenlage im Hinblick auf eine Dosisabhängigkeit der Wachstumsverzögerung ist hingegen deutlich stichhaltiger. Insbesondere die Ergebnisse der MTA-Studie, aber auch veröffentlichte Metaanalysen [7, 10], lassen auf einen Zusammenhang zwischen MPH-Dosis und Ausmaß des Wachstumsdefizits schließen.

**Weitere Risikofaktoren:** Neben einer hohen Dosis werden eine hohe bereits erreichte Körpergröße beziehungsweise ein großes Körpergewicht als weitere Risikofaktoren genannt, welche jedoch noch differenzierter untersucht werden müssen [11]. Als mögliche Ursache für Wachstumsdefizite wird besonders eine verminderte Kalorienaufnahme auf-

### Wer ist AGATE?

Die AGATE e.V. (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) ist ein Verbund aus derzeit 51 teilnehmenden Kliniken der Erwachsenenpsychiatrie und -psychosomatik, neun Kliniken der Kinder- und Jugendpsychiatrie (KinderAGATE) sowie niedergelassenen Ärzten und Apothekern, der durch Dokumentation von UAW und Ordnungsverhalten, regelmäßige Fallbesprechungen, Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sowie einen Arzneimittelinformationsdienst und eine Bildungsakademie ein effektives sowie unabhängiges Pharmakokompetenzzentrum bildet.

Die AGATE meldet die von ihr dokumentierten UAW regelmäßig an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

grund einer MPH-assoziierten Appetitlosigkeit genannt [7, 11]. Aus der dopaminergen Wirkung von MPH lässt sich außerdem pharmakologisch eine verminderte Freisetzung des Wachstumshormons Somatotropin ableiten. In der Mehrzahl der Studien fand sich jedoch kein Hinweis auf Effekte von MPH auf dieses Hormon [10]. Als weitere Hypothese wird eine medikamentenunabhängige ADHS-assoziierte Veränderung des Wachstums diskutiert [4].

#### Weitere Wirkstoffe zur ADHS-Therapie

In Deutschland wird neben MPH vor allem Dexamphetamin eingesetzt. Seit Ende 2011 befindet sich der Wirkstoff auch als zugelassenes Fertigarzneimittel auf dem Markt (Attentin®). Durchgeführte Studien deuten darauf hin, dass sich die Effekte von MPH und Dexamphetamin auf das Größenwachstum der Patienten nicht wesentlich unterscheiden [4]. Atomoxetin (Strattera®), das ebenfalls zur Behandlung von hyperkinetischen Störungen zugelassen ist, scheint ebenfalls das Körperwachstum zu bremsen. Die Metaanalyse von Kratochvil et al. zeigt ein Wachstumsdefizit von 2,7 cm im Vergleich zur erwarteten Größe laut durchschnittlicher Größenperzentile nach zweijähriger Behandlung von sechs- bis siebenjährigen Kindern mit Atomoxetin [13].

#### Fazit für die Praxis

Das Psychostimulanz Methylphenidat wird bereits seit mehr als einem halben Jahrhundert zur Behandlung von Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen eingesetzt. Eine hohe diesbezügliche Wirksamkeit gilt als unumstritten. Das zwischen 2010 und 2012 unter Therapie mit Methylphenidat geringe Größenwachstum des 14-jährigen Jungen in der vorliegenden Kasuistik, lässt sich durch den Wirkstoff erklären. Nach seiner Wiedervorstellung Ende Oktober 2012 wurde die Therapie abgesetzt. Laut Aussage der Mutter komme der Junge ohne das Medikament gut zurecht und habe gute Noten in der Schule. Weiterhin habe die Mutter den Eindruck, dass der Junge seit dem Absetzen von Methylphenidat mehr und regelmäßiger esse. In einer endokrinologischen Abklärung ließ sich ein Wachstumshormonmangel bei dem Patienten ausschließen. Die

prospektive Endgröße liegt mit 171 cm im Normbereich.

In den ersten zwei bis drei Behandlungsjahren mit Methylphenidat kann es zu einem Wachstumsdefizit kommen, dessen klinische Bedeutung in der Mehrzahl der Fälle als gering eingeschätzt wurde [4]. Es ist jedoch von einer hohen interindividuellen Schwankungsbreite auszugehen, deutliche Wachstumsdefizite sind in Einzelfällen möglich. Vermutlich kommt es während des fortschreitenden Therapieverlaufs zu einer Abschwächung des Wachstumsdefizits und zu einem Aufholwachstum, sodass in der Regel im Erwachsenenalter keine Wachstumsinderung mehr nachzuweisen ist.

Neben der Aufklärung von Patienten und Eltern sollten während einer MPH-Therapie Körpergröße, Gewicht und Appetit entsprechend dem Alter des Kindes überwacht und mindestens alle sechs Monate in einem Wachstumsdiagramm erfasst werden [5]. Bei deutlicheren Wachstumsverzögerungen sind weitere Maßnahmen, wie zum Beispiel Ernährungsberatung

oder Medikamentenpausen in den Ferien, in Betracht zu ziehen [4]. Dies sollte jedoch selbstverständlich unter Kontrolle eines in der Behandlung von ADHS erfahrenen Arztes erfolgen. □

#### LITERATUR

[www.springermedizin.de/neurotransmitter](http://www.springermedizin.de/neurotransmitter)

#### Benedikt Stegmann

Apotheker

#### Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg  
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg  
E-Mail: [ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg](mailto:ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg)

#### Dr. med. Marina Hiltl

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie am Bezirksklinikum Regensburg  
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg  
E-Mail: [marina.hiltl@medbo.de](mailto:marina.hiltl@medbo.de)

## Wir gratulieren herzlich!

Wir gratulieren unserem Kollegen und BDN-Vorsitzenden Uwe Meier zu einem ersten halben Jahrhundert voller Leben.

Die ärztliche Ausbildung begann Uwe Meier mit dem Studium der Medizin in Hannover. Die Facharztausbildung absolvierte er im Nordstadt Krankenhaus Hannover, gefolgt von einer leitenden Oberarztstätigkeit in der Aatalklinik in Bad Wünnenberg. Seit 1997 arbeitet Uwe Meier im Neurozentrum Grevenbroich.

Kreativität, visionäres Denken, Spontanität sowie seine Hingabe und Wertschätzung, die er seinen Kollegen entgegenbringt, das sind die Attribute, die diesen besonderen Menschen auszeichnen. Als Gründungsmitglied des BDN sind im Rahmen seiner Tätigkeit für den Berufsverband seit 1999 unzählige Impulse von ihm ausgegangen. Loyalität und Begeisterung werden sicher auch die weiteren Jahre prägen und sowohl die Gemeinschaft der Deutschen Neurologie als auch das persönliche Umfeld positiv beeinflussen.

Menschen, die sich glücklich schätzen zu seinen Freunden zu gehören, freuen sich auf gemeinsame Inspiration und außergewöhnliche Momente auch in den nächsten Jahrzehnten.

Es gratulieren von Herzen die Praxiskollegen aus Grevenbroich, der BVDN-Landesvorstand Nordrhein, der BDN-Vorstand und der Bundesvorstand des BVDN.



**Dr. med. Uwe Meier,  
Grevenbroich**