Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung: Primär- und Sekundärdaten-basierte Analysen

Kumulative Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

(Dr. rer. nat.)

Universität Bremen

Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften

vorgelegt von

Oliver Scholle

Bremen, im März 2020

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen und Institutionen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Promotion unterstützt haben.

Ich danke Herrn PD Dr. Oliver Riedel für die Betreuung dieser Arbeit; insbesondere für seine stetige Präsenz, seine Geduld und die mir gewährten Freiheiten beim Verfolgen meiner Forschungsideen. Mein Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. Ulrike Haug sowie Herrn Prof. Dr. Falk Hoffmann für ihre Bereitschaft zur Erstellung der Gutachten.

Zu Beginn meiner wissenschaftlichen Tätigkeit unterstützten und prägten mich insbesondere Frau Prof. Dr. Edeltraut Garbe, Frau Dr. Tania Schink sowie Herr Dr. Tilo Blenk, wofür ich Ihnen zu großem Dank verpflichtet bin.

Herrn Dr. Hermann Pohlabeln danke ich für die Vermittlung seiner umfangreichen Fachkenntnisse im Bereich Primärdatenanalysen, wodurch ich sehr viel gelernt habe. Bei Herrn Prof. Dr. Dr. Tobias Banaschewski, Herrn Prof. Dr. Jörg Fegert sowie Herrn Prof. Dr. Michael Kölch möchte ich mich für den unschätzbar wertvollen Einblick in ihre klinische Arbeit bedanken.

Dem Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS danke ich für die wertvolle Infrastruktur, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Viele Kolleginnen und Kollegen des BIPS haben mich im Rahmen meines Promotionsvorhabens unterstützt: Danke v. a. an Heike, Bianca, Ingo, Hannah, Fabian und Alina. Für die Unterstützung — besonders auf der Zielgeraden — bedanke ich mich bei Ole, Wiebke, Käthe und Thomas.

Den Krankenkassen, die Sekundärdaten für die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD) zur Verfügung stellen, danke ich für diese Bereitschaft.

Bei meiner Frau Vera, ihrer und meiner Familie sowie meinen Freundinnen und Freunden bedanke ich mich dafür, dass sie mir alles gegeben haben, was ich brauchte, um diese Promotion meistern zu können — ohne jemals die Leidenschaft daran verloren zu haben.

Betreuer: PD Dr. Oliver Riedel
Erstgutachterin: Prof. Dr. Ulrike Haug
Zweitgutachter: Prof. Dr. Falk Hoffmann

Datum des Kolloquiums: 03.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Danksagung ..... **ii**

Abkürzungsverzeichnis ..... **v**

Tabellenverzeichnis ..... **vi**

Abbildungsverzeichnis ..... **vi**

Zusammenfassung ..... **vii**

Abstract ..... **viii**

1 Einleitung **1**

2 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen **3**

2.1 Symptomatik und Diagnostik 4

2.2 Epidemiologie 6

2.3 Psychiatrische Komorbiditäten 8

2.4 Komplikationen und Verlauf 9

2.5 Public-Health-Relevanz und Kosten 10

3 Evidenz zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Therapien zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen **12**

3.1 Medikamentöse Therapien 13

3.2 Nicht-medikamentöse Therapien 15

3.3 Therapieempfehlungen in Leitlinien 19

4 Nutzung unterschiedlicher Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS **22**

4.1 Notwendigkeit 22

4.2 Bisherige Studien zur Nutzung von Therapien bei ADHS 23

5 Eigene Studien zur Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS **27**

5.1 Anstieg des Methylphenidat-Gebrauchs in Deutschland 27

5.2 Ausmaß und Charakteristika der Kombinationsbehandlung von Methylphenidat mit Antipsychotika 28

5.3 Prädiktoren für medikamentöse und Psychotherapie bei Kindern mit ADHS 29

5.4 Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen 30

6 Diskussion....31

6.1 Ergebnisse....31

6.2 Verwendete Datengrundlage 40

7 Fazit und Ausblick....45

8 Literaturverzeichnis 47

9 Anhang....63

9.1 Publikationen....63

9.2 Erklärung über den Eigenanteil an den Publikationen 65

9.3 Eidesstattliche Erklärung....66

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
APA	American Psychiatric Association
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (Classification System)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DDD	Defined Daily Dose
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DUS	Drug Utilization Study
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MTA	Multimodal Treatment Study of Children With ADHD
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized Controlled Trial
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Eigenanteil des Kandidaten an den Publikationen.....65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In randomisiert kontrollierten Studien untersuchte therapeutische Klassen zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Eigene Darstellung, in Anlehnung an: Catalá-López et al. (2017). Im Rahmen dieser Dissertation hinsichtlich ihrer Nutzung untersuchte Therapien sind fett markiert. FS = Fettsäuren. 12

Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Sie ist mit gesundheitlichen und sozialen Beeinträchtigungen über den gesamten Lebenslauf verbunden. Ihre frühzeitige Erkennung und optimierte Behandlung sind von essentieller Bedeutung für die Betroffenen, ihre Familienmitglieder und auch die Gesellschaft. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den derzeitigen Stand der Forschung zur Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Nutzung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS zu beleuchten. Der Fokus liegt dabei auf der Nutzung dieser Therapien in der Routineversorgung. Dazu werden eigene Forschungsarbeiten vorgestellt, für die sowohl Primär- als auch Sekundärdaten ausgewertet wurden, welche die Therapiearten „Medikamente“, „Psychologische Interventionen“, „Komplementär- und alternativ-medizinische Maßnahmen“ sowie „Kombinierte Interventionen“ abdecken.

Der Gebrauch von Medikamenten in der Routineversorgung ist in (Querschnitt-)Trend-studien gut untersucht; es gibt jedoch Forschungslücken hinsichtlich longitudinaler Untersuchungen sowie zur Nutzung nicht-medikamentöser Therapien. Die eigenen Arbeiten zeigten u. a., dass eine steigende Prävalenz von ADHS-Diagnosen sowie größere Verschreibungsmengen pro medikamentös behandeltem Kind hauptsächlich für den gesteigerten Verbrauch von Methylphenidat bis zum Jahr 2008 verantwortlich waren. In longitudinalen Auswertungen wurde festgestellt, dass etwa ein Viertel aller Kinder und Jugendlichen mit ADHS im ersten Jahr nach der Diagnose (im Jahr 2010) ein ADHS-Medikament erhielt, während der Anteil mit Medikation und (zusätzlicher) psychotherapeutischer Behandlung, trotz der positiven Empfehlung von Psychotherapie in Leitlinien, nur bei 3% lag. Vor dem Hintergrund der medikamentösen Behandlung ist v. a. die Kombination von Methylphenidat mit weiteren psychotropen Substanzen, wie z. B. Antipsychotika bedeutsam, die bei bis zu 6% aller ADHS-Betroffenen nach einer Behandlungsdauer von neun Jahren festgestellt werden konnte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein Teil der Kinder und Jugendlichen mit ADHS potentiell mehrere unterschiedliche Nahrungsergänzungsmittel anstelle einer medikamentösen Behandlung erhalten hat.

In der Forschung zur Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS spielen sowohl Primär- als auch Sekundärdaten eine wichtige Rolle. Die Verknüpfung dieser Datenquellen birgt erhebliches Potenzial für Untersuchungen zur Sicherheit und Anwendung der Therapien und sollte bei der Planung zukünftiger Studien berücksichtigt werden.

Abstract

Utilization of pharmacological and non-pharmacological treatment in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: Analyses based on primary and secondary data

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders in childhood and adolescence. It is associated with health and social impairments over the life course. Its early detection and optimized treatment are of essential importance for the affected, their family members, and society. This work intends to illustrate the current state of research into the efficacy, safety, and use of pharmacological and non-pharmacological therapies in children and adolescents with ADHD. The focus is on the utilization of these therapies in routine care. For this purpose, own research is presented, in which both primary and secondary data were evaluated covering the therapy types "pharmacological interventions", "psychological interventions", "complementary and alternative medicine interventions", and "combined interventions".

Drug utilization in routine care is well investigated in (cross-sectional) trend studies; however, there are research gaps with regard to longitudinal studies and the use of non-pharmacological therapies. The research presented in this thesis showed, among other things, that an increasing prevalence of ADHD diagnoses and larger amounts of dispensations per drug-treated child were the main reasons for increased use of methylphenidate until 2008. The longitudinal analyses showed that about a quarter of all children and adolescents with ADHD received an ADHD drug in the first year after diagnosis (in 2010), while the proportion with medication and (additional) psychotherapeutic treatment was only 3% despite the positive recommendation of psychotherapy in guidelines. Regarding drug treatment, the combination treatment of methylphenidate and other psychotropic substances, such as antipsychotics, is of particular importance and was observed in up to 6% of all ADHD patients after a treatment period of nine years. It was also shown that some children and adolescents with ADHD potentially took multiple different nutritional supplements instead of pharmacological treatment.

Primary and secondary data play an important role in research on the utilization of pharmacological and non-pharmacological treatment in children and adolescents with ADHD. Linking these data sources holds significant potential for the investigation of the safety and utilization of therapies and should be considered when planning future studies.

1 Einleitung

Psychische und neurologische Erkrankungen haben eine hohe Versorgungsrelevanz. Jährlich sind mehr als 164 Millionen Menschen in Europa — also über ein Drittel — von psychischen Erkrankungen betroffen (Wittchen et al., 2011). Oft haben Betroffene ein Leben lang einen Versorgungsbedarf. Fast zwei Drittel der Personen, die im Erwachsenenalter psychiatrische Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen, hatten bereits vor ihrem fünfzehnten Geburtstag mindestens eine psychische Erkrankung (Kim-Cohen et al., 2003). Unter europäischen und amerikanischen Kindern und Jugendlichen gehören psychische Erkrankungen bereits jetzt zu den Hauptursachen für eingeschränkte Lebensqualität und perspektivisch ist anzunehmen, dass psychische Probleme junger Menschen für die Gesundheitssysteme weltweit zu den größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts werden (Baranne & Falissard, 2018). Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) beziffert den Anteil an Kindern und Jugendlichen, die von psychischen Erkrankungen betroffen sind, auf 10–20% (WHO, 2019). Unbehandelt haben diese Störungen einen starken Einfluss u. a. auf die kindliche Entwicklung und den Bildungserfolg; gleichzeitig sehen sich Kinder mit psychischen Erkrankungen Stigmatisierung, Isolation und Diskriminierung ausgesetzt (WHO, 2019).

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört — neben Angststörungen, Depression und Störungen des Sozialverhaltens — zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Polanczyk, Salum, Sugaya, Caye, & Rohde, 2015). Sie gilt als wichtiges und paradigmatisches Beispiel für Medikalisierung — den Prozess, durch den menschliche Probleme als medizinische Probleme definiert und behandelt werden (Sadler, Jotterand, Lee, & Inrig, 2009). Das Thema ADHS ist in der Wissenschaft und in den Medien oft mit kontroversen Diskussionen verbunden, was nicht zuletzt an der Reihe an Interessensgruppen liegt, die zusätzlich zu den Betroffenen in besonderem Maße involviert sind: Eltern, Lehrkräfte, Mitschülerinnen und Mitschüler (und deren Eltern), Psychologinnen und Psychologen, Ärztinnen und Ärzte sowie pharmazeutische Unternehmen. Im Kern der Kontroversen um die Medikalisierung bezüglich ADHS steht die Frage, ob es sich wirklich um eine psychische Störung handelt, oder einfach nur um ein vorsätzliches Fehlverhalten von Kindern (Sadler et al., 2009). Therapeutische Interventionen bei ADHS werden ebenfalls kontrovers diskutiert. Dies gilt vor allem für Medikamente, welche definitionsgemäß physiologische Funktionen beeinflussen. Ihr Gebrauch ist meist unweigerlich mit dem Risiko von Nebenwirkungen verbunden, deren Angabe in der Fachinformation und Packungsbeilage des Arzneimittels durch das Arzneimittelgesetz vorgeschrieben wird. Jedoch können auch nicht-medikamentöse

Therapien, wie beispielsweise die Kinder- und Jugendlichenpsychotherapie, ein Potential für unerwünschte Effekte haben — auch wenn systematische Untersuchungen dazu bislang fehlen (Bieda et al., 2018).

Für eine objektive Diskussion der Kontroversen um das Thema ADHS liefern epidemiologische Untersuchungen einen wichtigen Beitrag. Dies gilt neben diagnosespezifischen Fragestellungen auch für solche zur Nutzung von Therapien. Um einschätzen zu können, ob Therapien in der Praxis evidenzbasiert und damit rational eingesetzt werden, ist es wichtig, die Nutzung zu quantifizieren und zu charakterisieren. Zudem ist die Erforschung der Nutzung von Therapien aufgrund der sich abzeichnenden steigenden Gesundheitsausgaben von hoher Wichtigkeit (Wettermark et al., 2016).

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und greift dabei u. a. auf eigene Auswertungen von Primär- und Sekundärdaten zurück. Im folgenden Kapitel 2 werden zunächst Grundlagen zur Diagnose ADHS dargestellt, da diese Grundvoraussetzung für den Einsatz von Therapien ist. Kapitel 3 widmet sich der „Evidenz zu Wirksamkeit und Risiken von Therapien zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen“, einschließlich der Betrachtung der Empfehlungen in Leitlinien. Im Kapitel 4 wird die „Erfassung der Nutzung von Therapien“ thematisiert. Neben der Notwendigkeit der Erfassung werden die verschiedenen Datenquellen definiert, deren Vor- und Nachteile dargestellt sowie Beispiele gegeben; das Kapitel endet mit der Darstellung der bisherigen Studien. Nach der Vorstellung der eigenen Publikationen zur Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS (Kapitel 5) erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse und der verwendeten Datengrundlage im Kapitel 6. Im Kapitel 7 wird ein Fazit aus den Erkenntnissen der Dissertation gezogen und ein Ausblick für zukünftige Forschung gegeben.

2 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen

„Zappelphilipp-Syndrom“ sowie „Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADS)“ sind in der Laiensprache gebräuchliche Synonyme für die in dieser Arbeit behandelte und heutzutage offiziell bezeichnete „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“. Diese Bezeichnung folgt dem von der American Psychiatric Association (APA) veröffentlichten Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) seit 1987 (APA, 2013; Epstein & Loren, 2013). In der von der WHO herausgegebenen derzeit gültigen zehnten Revision der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) findet sich die Bezeichnung „Hyperkinetische Störung“ (F90) sowie „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität“ (F98.8), welche zu den „Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ zählen (WHO, 2016). In einer von der WHO publizierten ersten Version des ICD-11 — die voraussichtlich ab 2022 in Kraft tritt — findet sich wie im DSM die Bezeichnung „ADHS“.

ADHS wurde bereits vor 20 Jahren als die am meisten erforschte und gleichzeitig kontroverseste psychische Störung bezeichnet (Wolraich, 1999). Seitdem sind die Forschungsaktivitäten — gemessen an der Zahl der bei MEDLINE mit dem Index „ADHS“ versehenen Publikationen — noch deutlich gestiegen: Gab es bis zum Jahr 2000 noch weniger als 600 Veröffentlichungen jährlich, stieg die Anzahl kontinuierlich an und bleibt seit 2013 konstant bei jährlich ca. 1.500 (eigene PubMed-Abfrage vom 08.03.2020). Jedoch scheinen sich die Unstimmigkeiten in den Debatten um die Diagnose ADHS keiner Lösung zu nähern. Kritische und skeptische Stimmen behaupten beispielsweise, dass es sich bei ADHS um eine Modeerkrankung handele, die von der Pharmaindustrie konstruiert worden sei. Dem kann entgegnet werden, dass die früheste bekannte Beschreibung von ADHS in der medizinischen Literatur — durch den deutschen Arzt Melchior Adam Weikard — bereits auf das Jahr 1775 datiert werden kann (Barkley & Peters, 2012).

Die Zweifel an der Existenz der Diagnose ADHS können auf eine Reihe unterschiedlicher Positionen zurückgeführt werden (Sayal, Prasad, Daley, Ford, & Coghill, 2018):

1. Es gibt keinen spezifischen objektiven Test, um ADHS zu diagnostizieren
2. ADHS-Symptome spiegeln das Extrem eines Spektrums wider, welches sich über die gesamte Bevölkerung erstreckt; damit in Zusammenhang steht, dass ADHS in dimensionaler Ausprägung verstanden werden sollte, anstatt als kategoriale Entität (McLennan, 2016)

3. Die Wahrnehmung einer etwas willkürlichen Grenze für Symptome und Beeinträchtigungen, die eine gewisse individuelle Beurteilung erfordert
4. Die Erweiterung der diagnostischen Kriterien im Zeitverlauf
5. Unterschiede in der Häufigkeit der Diagnosestellung

Vor dem Hintergrund der Zweifel an der Existenz der Diagnose wird zwangsläufig auch der Einsatz von Medikamenten kontrovers diskutiert.

Den Zweifeln steht umfangreiche wissenschaftliche Evidenz zu ADHS und ihren Ursachen gegenüber. Die Ätiologie der ADHS ist multifaktoriell, komplex und noch nicht vollständig geklärt. Genetische Faktoren spielen eine große Rolle. Mit einer geschätzten durchschnittlichen Heritabilität von 76% gehört ADHS zu den psychiatrischen Erkrankungen mit der höchsten Erblichkeit (Faraone et al., 2005).

Neben den erblichen gibt es eine Reihe nicht erblicher Risiken, die häufig untersucht und in Verbindung mit ADHS gebracht worden sind, z. B. prä- und perinatale Faktoren wie geringes Geburtsgewicht, ernährungsbedingte Faktoren wie Nährstoffmangel an mehrfach ungesättigte Fettsäuren und psychosoziale Probleme wie schwere frühzeitige Deprivation (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013).

2.1 Symptomatik und Diagnostik

Die drei Kernsymptome der ADHS sind Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivität und Impulsivität. Im Folgenden werden für diese drei Kernsymptome Beispiele für die Symptomatik gegeben (Döpfner, Görtz-Dorten, & Lehmkuhl, 2008b). Ein Aufmerksamkeitsdefizit äußert sich beispielsweise dadurch, dass das Kind häufig nicht zuzuhören scheint, wenn andere es ansprechen; dass es sich durch äußere Reize leicht ablenken lässt; dass es bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich ist; dass es häufig Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengung erfordern, vermeidet bzw. eine Abneigung dagegen hat. Hyperaktivität äußert sich beispielsweise durch häufiges Zappeln mit Händen und Füßen; durch Aufstehen im Unterricht oder in anderen Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird; durch Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen. Impulsivität äußert sich beispielsweise dadurch, dass das Kind häufig mit Antworten herausplatzt, bevor die Frage zu Ende gestellt ist; dass es häufig schwer warten kann, bis es an der Reihe ist; dass es andere häufig unterbricht oder stört.

Beide derzeit gültigen Klassifizierungssysteme — DSM-5 und ICD-10 — erfordern die Erfüllung zusätzlicher Kriterien. Dazu gehören v. a., dass die Symptome Leiden bzw. Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit

verursachen, sowie dass die Symptome situationsübergreifend auftreten und nicht isoliert in nur einem Lebensbereich wie ausschließlich in der Familie, in der Schule/auf der Arbeit oder unter Freunden vorkommen (APA, 2013; WHO, 2016). Im Vergleich zur Diagnose „Hyperkinetische Störung“ nach ICD-10 ist die Diagnose „ADHS“ nach DSM weiter definiert. Bereits für das DSM-4 galt, dass die zu erkennenden Verhaltensweisen sehr ähnlich zum ICD-10 waren, die Symptome jedoch unterschiedlich gewichtet und unterschiedlich zu Kategorien kombiniert wurden (Taylor et al., 2004). Außerdem muss für eine Diagnose einer Hyperkinetischen Störung nach ICD-10 im Gegensatz zu einer ADHS nach DSM eine gewisse Mindestanzahl an Kriterien in allen drei Domänen der Kernsymptomatik erfüllt sein. Seit dem Jahr 2013 gilt das DSM-5, durch das die Kriterien zur Diagnose einer ADHS erweitert wurden. Diese Modifikationen haben jedoch hauptsächlich Konsequenzen für ältere Jugendliche und Erwachsene und werden damit in dieser Arbeit nicht ausführlicher behandelt.

Trotz der großen genetischen Komponente, die zur Ätiologie der ADHS beiträgt, sind genetische Tests zur Diagnostik von ADHS nicht geeignet. Die genetischen Risiken weisen dafür eine nicht ausreichende Effektgröße auf oder sind zu selten; außerdem erhöhen sie gleichzeitig das Risiko vieler anderer Erkrankungen (Thapar et al., 2013).

Alle in einem Review von 2012 untersuchten ADHS-Leitlinien empfehlen, dass die Diagnose ADHS auf einer vollständigen klinischen Prüfung beruhen sollte, welche die Untersuchung des psychischen Zustands, die Beurteilung der resultierenden Einschränkungen, der Entwicklung und der Komorbiditäten umfasst sowie die Erhebung einer Familienhistorie/-anamnese und eine körperliche Untersuchung beinhaltet (Seixas, Weiss, & Müller, 2012). Die im Juni 2018 von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) publizierte evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie „ADHS im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ gibt zu routinemäßig einzusetzenden diagnostischen Maßnahmen detaillierte Empfehlungen mit dem höchstem Empfehlungsgrad (AWMF, 2018). Zusätzlich zu den oben genannten Elementen wird dabei v. a. empfohlen, dass die „Ressourcen, Wünsche und Bedürfnisse des Patienten und seiner Bezugspersonen“ zur strukturierten Exploration gehören sowie „Verhaltensbeobachtungen des Patienten und der Patient-Eltern Interaktion in der Untersuchungssituation“ zur Diagnosestellung durchgeführt werden sollten (AWMF, 2018). Neben der Beobachtung durch die diagnostizierende Person, welche Angaben über das Erleben des Kindes oder des bzw. der Jugendlichen selbst einschließt, kommen Berichte der Eltern und anderer Bezugspersonen (z. B. Lehrkräfte/pädagogische Fachkräfte) eine entscheidende Bedeutung zu (AWMF, 2018). Die Diagnosestellung basiert somit auf dem Vorhandensein von beobachteten und berichteten Symptomen.

Dazu stehen unterstützende Materialien zur Verfügung. Diese umfassen Verfahren zur klinischen Beurteilung von ADHS (z. B. die Diagnose-Checkliste Hyperkinetische Störungen [DCL-ADHS]); Fragebogenverfahren zur Erfassung von ADHS (z. B. den Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen/ADHS [FBB-HKS/FBB-ADHS]); sowie computerbasierte Tests im Rahmen der Neuropsychologischen Diagnostik (z. B. den Continuous Performance Text [CPT]). Für Jugendliche ab 11 Jahren gibt es außerdem einen Selbstbeurteilungsbogen. Leitlinien sprechen sich klar dagegen aus, dass eine ADHS-Diagnose ausschließlich auf Grundlage von Fragebögen oder Tests gestellt wird; sie werden jedoch als hilfreich und zur vertieften Exploration als nützlich eingeschätzt (AWMF, 2018).

2.2 Epidemiologie

Hinsichtlich der Prävalenzschätzer ist die Unterscheidung zwischen der „wahren“ Prävalenz — d. h. dem Anteil einer Population, die von der Erkrankung tatsächlich betroffen ist — und der administrativen Prävalenz — d. h. dem Anteil einer Population, die durch einen Zugang zum Gesundheitssektor die Diagnose der Erkrankung erhalten hat — wichtig.

Die weltweite „wahre“ Prävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen wurde auf 2,2 bis 7,2% geschätzt (Sayal et al., 2018). Obwohl diese Prävalenzschätzer aus unterschiedlichen systematischen Reviews hervorgegangenen sind, zeigt sich eine relativ große Spannweite, was jedoch mit methodischen Unterschieden erklärt werden kann.

Den Einfluss der Wahl der diagnostischen Kriterien hat eine Untersuchung aus Deutschland quantifiziert. Auf Basis von Daten des BELLA-Moduls der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) konnte gezeigt werden, dass 5,0% der Kinder und Jugendlichen die Kriterien für eine ADHS-Diagnose nach DSM-4, jedoch nur 1,0% die ICD-10-Kriterien erfüllten (Döpfner et al., 2008a).

Über die letzten drei Jahrzehnte ist die „wahre“ Prävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen — bei Einhaltung einer standardisierten diagnostischen Prozedur — nicht gestiegen (Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014). Die administrative Prävalenz jedoch ist zumindest laut einigen Studien zwischen Anfang der 2000er bis ca. 2010/2011 gestiegen. In den USA beispielsweise stieg die elterlich berichtete Lebenszeitprävalenz einer gestellten ADHS-Diagnose bei Schulkindern zwischen 2003 und 2011 um 42% (Visser et al., 2014). Eine ähnliche Studie mit KiGGS-Daten zeigte zwischen den ersten beiden Erhebungswellen (2003–2006 und 2009–2012) auf Basis von elterlich berichteten Arztdiagnosen bei Kindern und Jugendlichen keine Zunahme der Lebenszeitprävalenz von ADHS in Deutschland (Schlack, Mauz, Hebebrand, Hölling, KiGGS Study Group, 2014). Grobe et al. wiederum berichteten basierend auf bundesweiten Krankenkassendaten, dass die kalenderjährliche Prävalenz einer Diagnose „Hyperkinetische Störung“ bei Kindern und

Jugendlichen von 2006 bis 2011 um 42% gestiegen ist (Grobe, Bitzer, & Schwartz, 2013). Nach 2011 (bis 2016) konnte eine auf sämtlichen bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten basierende Studie keine Zunahme der Diagnoseprävalenz von Hyperkinetischen Störungen erkennen (Akmatov et al., 2018).

Die Höhe der administrativen Prävalenz von ADHS ist ebenfalls von der gewählten Methodik abhängig. In bundesweiten Studien, die innerhalb der letzten 11 Jahre publiziert wurden, lag sie bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2,5% im Jahr 2005 (Lindemann et al., 2012) und 6,1% in den Jahren 2009–2014 (Bachmann, Philipsen, & Hoffmann, 2017a). Abgesehen von der zeitlichen Lücke zwischen den Studienjahren dieser beiden Untersuchungen — was ein Grund für die erhöhte Diagnoseprävalenz bei Bachmann et al. sein könnte — gibt es erhebliche Unterschiede bei der Fall-Definition. Die Studien repräsentieren zwei Extreme für die Definition von ADHS in Daten von gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen), was unterschiedliche Diagnoseprävalenzen erklärt. Die Definition von Lindemann et al. (2012) ist als äußerst konservative Schätzung anzusehen, da nur eine gesicherte Diagnose in einem Quartal eines Jahres nicht ausreichte, um als Fall gezählt zu werden; außerdem wurden als Diagnosen ausschließlich solche der Gruppe „Hyperkinetische Störungen“ (F90) zugelassen. Bei Bachmann et al. (2017a) jedoch reichte eine einmalige gesicherte Diagnose innerhalb eines Jahres; außerdem wurde die relativ unspezifische Diagnose „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen“ (F98.8) — welche „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität“ enthält — für die Fall-Definition berücksichtigt.

Weltweit folgt die „wahre“ Prävalenz von ADHS in allen untersuchten Regionen der gleichen Altersverteilung und sie erreicht etwa bei einem Lebensalter von neun Jahren ihr Maximum (Erskine et al., 2013). Dieses Maximum der Prävalenz wurde auch in Studien basierend auf administrativen (Versicherten-)Daten gefunden (Bachmann, Philipsen, & Hoffmann, 2017a; Lindemann et al., 2012). Die Abnahme der Prävalenz ab diesem Alter ist auf entwicklungsbedingte Gründe und auf eine Veränderung der Symptomausprägung mit dem Alter zurückzuführen (AWMF, 2018). Mit der Einschulung dürfte das Kind beispielsweise v. a. hinsichtlich der Kernsymptomatik Hyperaktivität in Situationen auffallen, in denen es ruhig sitzen bleiben soll. Im Jugendalter beginnt oft ein Wechsel von gesteigerter körperlicher Aktivität hin zu innerer Unruhe bzw. Fahrigkeit (AWMF, 2018). Da sich die Aufmerksamkeitsspanne entwicklungsbedingt mit zunehmendem Alter erhöht, gerät das Kernsymptom Aufmerksamkeitsdefizit immer mehr in den Hintergrund; ähnlich ist es mit der Impulsivität (AWMF, 2018).

Es gibt deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede im Zusammenhang mit ADHS. Dies betrifft zum einen die Prävalenz der Störung im Kindes- und Jugendalter. In Studien zur

„wahren“ Prävalenz liegt das Verhältnis von Jungen zu Mädchen bei 2–3 zu 1; bei der administrativen Prävalenz ist das Verhältnis noch größer (Sayal et al., 2018). Neben der Prävalenz von ADHS gibt es Geschlechterunterschiede bezüglich psychiatrischer Komorbiditäten. Die jüngste Studie dazu stellte fest, dass ADHS bei Patientinnen stärker als bei Patienten mit Autismus, (oppositionellen) Störungen des Sozialverhaltens, Intelligenzminderung, Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenie, Subtanzmissbrauch und suizidalem Verhalten assoziiert ist (Ottosen et al., 2019). Die Autorinnen und Autoren stellen außerdem — die bisherige Literatur zusammenfassend — fest, dass Mädchen/Frauen im Vergleich zu Jungen/Männern mit ADHS schwerwiegendere Folgen haben sowie von verzögerter und unzureichender Behandlung betroffen sein könnten (Ottosen et al., 2019). Manche Klinikerinnen und Kliniker plädieren daher für eine Anpassung der diagnostischen Kriterien und eine Herabsetzung der Diagnoseschwelle für Mädchen (Rucklidge, 2010).

2.3 Psychiatrische Komorbiditäten

Schon im Rahmen der ADHS-Diagnostik ist die Erfassung psychischer Komorbiditäten — die bei bis zu 85% der Diagnostizierten auftreten — ein wichtiger Bestandteil (AWMF, 2018). Zu den häufigsten psychischen Komorbiditäten gehören oppositionelle Störungen des Sozialverhaltens (50%), ausgeprägte Störungen des Sozialverhaltens (30–50%), Angststörungen (25%), depressive Störungen (15–20%) sowie umschriebene Lernstörungen (10–25%) (AWMF, 2018). Tic-Störungen (10–20%) sind v. a. bei Kindern im Alter zwischen 8 und 12 Jahren ebenfalls von Bedeutung (Franke et al., 2018).

Es hat sich gezeigt, dass bei Kindern mit ADHS die Schwere der ADHS-Symptomatik in allen Domänen höher sowie das prosoziale Verhalten und die Lebensqualität niedriger sind, wenn mindestens zwei psychiatrische Störungen neben ADHS koexistieren; ähnlich aber weniger konsistent waren die Ergebnisse bei Kindern mit ADHS, die zusätzlich ausschließlich (oppositionelle) Störungen des Sozialverhaltens und keine weitere psychiatrische Komorbidität hatten (Steinhausen et al., 2006). Zusätzliche Störungen des Sozialverhaltens verschlechtern die Prognose bei Kindern mit ADHS (Thapar & Cooper, 2016). Andererseits ist ADHS ein Risikofaktor für die Entstehung einer Störung des Sozialverhaltens (Taylor, Chadwick, Heptinstall, & Danckaerts, 1996). Im ICD-10 existiert innerhalb der Gruppe „Hyperkinetische Störungen“ (F90.-) die Subgruppe „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1), wobei das DSM-5 keine derartige Unterscheidung vornimmt.

Aufgrund der Bedeutung von psychiatrischen Komorbiditäten bei ADHS hinsichtlich Häufigkeit und Auswirkungen ist es selbstverständlich, dass sie sowohl aus klinischer als auch aus Forschungssicht berücksichtigt werden müssen (Pliszka, 1998).

2.4 Komplikationen und Verlauf

ADHS ist über den gesamten Lebenszyklus der betroffenen Person mit einer Reihe von Komplikationen assoziiert, die zu Beeinträchtigungen der Lebensqualität führen können. Diese können in fünf Domänen eingeteilt werden (Faraone et al., 2015): Gesundheitsprobleme und psychiatrische Komorbiditäten; soziale Beeinträchtigungen; psychologische Dysfunktionen; Schul- und berufliches Versagen; riskantes Verhalten.

Neben den im vorherigen Abschnitt erwähnten psychiatrischen Komorbiditäten sind v. a. sich in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter manifestierendes delinquentes Verhalten bis hin zur Kriminalität (Verhaftungen, Verurteilungen und Inhaftierungen) sowie Rauchen und Substanzmissbrauch von Bedeutung (Erskine et al., 2016; Mohr-Jensen & Steinhausen, 2016). Zu den sozialen Beeinträchtigungen, die bereits ab der Kindheit eine Rolle spielen und mit ADHS assoziiert sind, gehören eine schlechtere Sozialkompetenz sowie eine gestörte Beziehung in der Familie und mit Gleichaltrigen bis hin zur Ablehnung durch Gleichaltrige; im späteren Lebenszyklus können Ehe- und Kindererziehungsprobleme auftreten (Faraone et al., 2015). Hinsichtlich psychologischer Dysfunktionen haben Kinder und Jugendliche mit ADHS ein höheres Risiko für ein geringes Selbstwertgefühl (Faraone et al., 2015). Außerdem ist ADHS mit einem erhöhten Risiko sowohl von versuchten als auch von vollendeten Suiziden verbunden (Ljung, Chen, Lichtenstein, & Larsson, 2014). Bezüglich schulischer Probleme neigen Kinder und Jugendliche mit ADHS u. a. zu unterdurchschnittlichen Leistungen, Wiederholungen einer Klasse und Schulabbruch; dies setzt sich im weiteren beruflichen Lebenslauf weiter fort und führt bis hin zu Arbeitslosigkeit und einem niedrigeren Sozialstatus im Erwachsenenalter (Caye et al., 2016; Faraone et al., 2015). Riskantes Verhalten äußert sich u. a. durch ein erhöhtes Auftreten von Verkehrsunfällen und -verstößen bis hin zum Entzug der Fahrerlaubnis (Erskine et al., 2016). Außerdem ist ADHS mit einem erhöhten Risiko für unbeabsichtigte Verletzungen assoziiert (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018).

Eine Studie basierend auf dänischen Registerdaten fand eine deutlich erhöhte Mortalität bei Personen mit ADHS im Vergleich zu Personen ohne ADHS — hauptsächlich verursacht durch Unfälle (Dalsgaard, Østergaard, Leckman, Mortensen, & Pedersen, 2015). Störungen des Sozialverhaltens und Substanzmissbrauchsstörungen verstärkten das Sterberisiko; es war jedoch auch bei ausschließlich mit ADHS diagnostizierten Personen erhöht (Dalsgaard et al., 2015).

Die genannten unerwünschten Endpunkte gehen z. T. deutlich über die unmittelbaren Symptome und funktionellen Beeinträchtigungen von ADHS hinaus; v. a. sind sie mit ADHS im längsschnittlichen Verlauf assoziiert und treten damit meist zeitlich nach der ADHS-

Diagnose auf. Dies verdeutlicht die Bedeutung einer möglichst frühen Erkennung der Störung zur potentiellen Prävention dieser Komplikationen (Erskine et al., 2016).

Angaben zur Persistenz von ADHS ins Erwachsenenalter fallen — aus ähnlichen Gründen wie für die Heterogenität der ADHS-Prävalenz — unterschiedlich hoch aus. Die Spannweite der Persistenz lag in Längsschnittstudien, die Kinder bis ins Erwachsenenalter verfolgt haben und vollständige Diagnosekriterien voraussetzten, bei 4 bis 76% (Caye et al., 2016). Selbst innerhalb derselben Stichprobe führen unterschiedliche Falldefinitionen zu einer Spannweite für die Persistenz von 1,9 bis 61,4% (Sibley et al., 2017). Die Autorinnen und Autoren der Studie schlagen — basierend auf Daten der Multimodal Treatment Study of Children With ADHD (MTA) — eine Definition vor, die hinsichtlich Sensitivität und Spezifität optimiert sei. Mit dieser Definition zeigten 60% der Kinder der klinischen MTA-Stichprobe eine Persistenz der Symptome und 41% erfüllten die Kriterien für Symptome und Beeinträchtigungen (Sibley et al., 2017). Eine Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass zwar der Großteil der Kinder mit ADHS die vollständigen diagnostischen Kriterien im Erwachsenenalter nicht erfüllt, die Persistenz von funktionellen Beeinträchtigungen jedoch sehr häufig ist (Faraone & Biederman, 2006). In einer Studie basierend auf deutschen GKV-Daten bekamen 31% der Kinder, die im Alter von 15 Jahren mit ADHS diagnostiziert wurden, eine Diagnose im Alter von 21 Jahren (Bachmann, Philipsen, & Hoffmann, 2017a).

2.5 Public-Health-Relevanz und Kosten

Zusätzlich zu den potentiellen negativen Folgen von ADHS auf individueller Ebene ist die Erkrankung auch von ökonomischer Relevanz. Neben der vergleichsweise großen Häufigkeit ihres Auftretens ergibt sich diese auch aus den mit ADHS verbundenen Kosten, welche u. a. durch ein höheres Maß an gesundheitsgefährdendem Verhalten (Rauchen, riskantes Verhalten, Substanzmissbrauch etc.; siehe oben), eine häufigere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Rowland, Lesesne, & Abramowitz, 2002) bis hin zu einer möglicherweise höheren Wahrscheinlichkeit für delinquentes Verhalten im späteren Jugend- und Erwachsenenalter entstehen (Young, Taylor, & Gudjonsson, 2016).

Eine Auswertung basierend auf deutschen GKV-Daten aus dem Jahr 2003 ergab 2,5-fach höhere direkte medizinische Kosten für Personen mit ADHS im Vergleich zu Personen ohne ADHS; insgesamt wurde die Kostenbelastung für die GKVen in Deutschland für das Jahr 2003 auf 260 Millionen Euro geschätzt (Schlander, Trott, & Schwarz, 2010). Eine spätere Untersuchung mit GKV-Daten aus dem Jahr 2008 berücksichtigte zusätzliche Gesundheitsleistungen wie Heilmittel und ermittelte deutlich höhere direkte Kosten pro Person mit ADHS — ca. 3.900€ pro Jahr kostete die GKVen eine versicherte Person mit ADHS im Vergleich zu 1.000€ pro Jahr für eine Person der Kontrollgruppe (Braun et al.,

2013). Ergotherapeutische Leistungen (die zu den Heilmitteln zählen) trugen hierbei wesentlich zu den Kosten bei. Bei den Mehrkosten ist allgemein zu berücksichtigen, dass sie nicht ausschließlich der ADHS zuzurechnen sind, sondern z. T. auch durch die Behandlung der Komorbiditäten entstehen (Swensen et al., 2003).

Neben den direkten Kosten ist ADHS mit erhöhten indirekten Kosten durch familiären Stress verbunden. In einer Umfrage gaben über 60% der Eltern/Bezugspersonen von US-amerikanischen Kindern mit ADHS an, dass sie aufgrund der ADHS ihres Kindes in irgendeiner Weise einen beruflichen Wechsel vorgenommen haben (Noe & Hanking, 2001). Fast die Hälfte derjenigen, die einen beruflichen Wechsel angegeben haben, reduzierten die wöchentliche Arbeitszeit, 15% wechselten die Arbeitsstelle und 11% hörten ganz auf zu arbeiten (Noe & Hanking, 2001). Außerdem nahmen Familienmitglieder von Personen mit ADHS (die selbst kein ADHS hatten) in einer Studie aus den USA deutlich mehr Gesundheitsleistungen in Anspruch. Die jährlichen direkten und indirekten Kosten waren doppelt so hoch wie von Familienmitgliedern in Kontrollfamilien (Swensen et al., 2003).

In einem Review europäischer Studien wurden die ADHS-bezogenen Kosten für Kinder und Jugendliche aus gesellschaftlicher Sicht am Beispiel der Niederlande geschätzt (H. H. Le et al., 2014). Die Ergebnisse zeigen, dass die Gesundheitskosten für Personen mit ADHS einen eher geringen Anteil von ca. 8–25% ausmachen und dass bildungsbezogene Kosten die größte Kategorie (42–62%) darstellen (H. H. Le et al., 2014). Etwa ein Drittel der gesamten ADHS-bezogenen Kosten fallen für Familienmitglieder an; sie beinhalten deren Gesundheitskosten sowie den resultierenden Produktivitätsverlust (H. H. Le et al., 2014).

Diese ökonomischen Aspekte verdeutlichen, dass Präventions- und Behandlungsstrategien eine wesentliche Bedeutung für die betroffene Person, die Familien und die Gesellschaft haben. Eine frühzeitige und optimierte Behandlung ist daher notwendig, wobei inzwischen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen (vgl. Kapitel 3).

3 Evidenz zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Therapien zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen

Abbildung 1 zeigt eine Aufstellung aller medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien, für die im Rahmen eines systematischen Reviews randomisiert kontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS gefunden worden sind (Catalá-López et al., 2017).

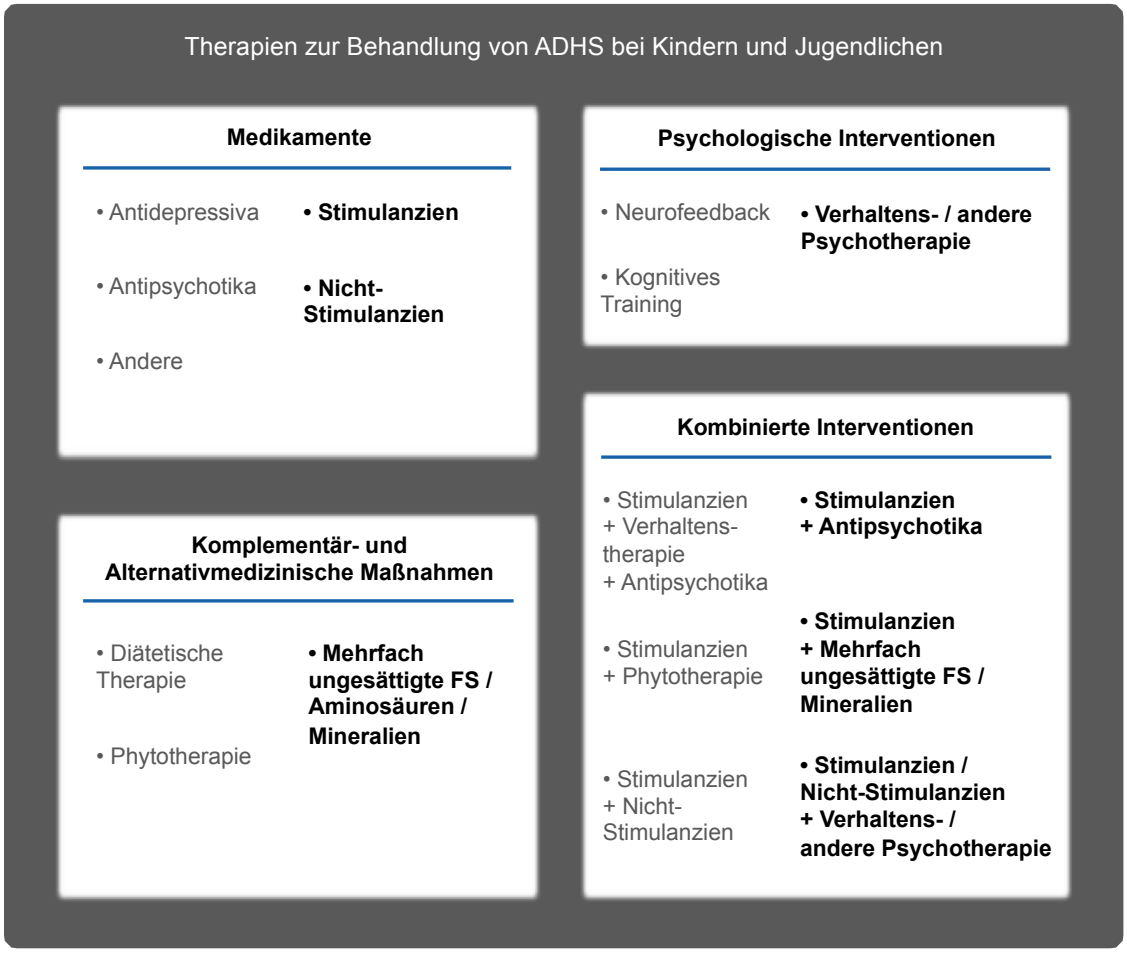

Abbildung 1: In randomisiert kontrollierten Studien untersuchte therapeutische Klassen zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Eigene Darstellung, in Anlehnung an: Catalá-López et al. (2017). Im Rahmen dieser Dissertation hinsichtlich ihrer Nutzung untersuchte Therapien sind fett markiert. FS = Fettsäuren.

Sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapien zur Behandlung von ADHS verbessern die Prognose der Erkrankung, wobei ihre Kombination größere Effektstärken zeigte (Arnold, Hodgkins, Caci, Kahle, & Young, 2015). Im Folgenden werden die für die Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen relevanten Therapien und

deren Empfehlungen in Leitlinien vorgestellt, wobei der Fokus auf solche Therapien gelegt wird, die Gegenstand dieser Dissertation sind (s. Abbildung 1).

3.1 Medikamentöse Therapien

Derzeit sind die folgenden Wirkstoffe zur Behandlung von ADHS in Deutschland zugelassen: die Psychostimulanzien Methylphenidat (seit 1970), Dexamfetamin (seit 2011) und Lisdexamfetamin (seit 2013) sowie die zu den Nicht-Stimulanzien zählenden Wirkstoffe Atomoxetin (seit 2005) und Guanfacin (seit 2016). Alle diese Wirkstoffe fördern die Neurotransmission von Katecholaminen und es wird angenommen, dass die Optimierung der Katecholamin-Wirkung im präfrontalen Cortex für die therapeutische Wirkung verantwortlich ist (Arnsten, 2011). Psychostimulanzien sind — zumindest kurzfristig und als Monotherapie — die wirksamsten Medikamente zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Joseph et al., 2017; Luan, Mu, Yue, & He, 2017).

Bereits am Zulassungsstatus der Medikamente wird deutlich, dass Methylphenidat die tragende Säule in der Pharmakotherapie der ADHS in Deutschland ist — abgesehen von Atomoxetin sind die anderen Wirkstoffe hierzulande nämlich erst nach unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat indiziert. Methylphenidat ist bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zur Behandlung von ADHS „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ zugelassen, „wenn sich andere therapeutische Maßnahmen als unzureichend erwiesen haben“ (Rote Liste, 2018). Die therapeutische Gesamtstrategie beinhaltet dabei — neben der Pharmakotherapie — psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen.

In einem im Jahr 2015 veröffentlichten Cochrane Review wurde die Qualität der Evidenz zur Wirksamkeit von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Frage gestellt (Storebø et al., 2015), was eine rege Diskussion in der Wissenschaftswelt ausgelöst hat. In diesem Review wurden zwar ähnliche Effektgrößen wie in vorherigen Studien ermittelt; es wurde jedoch geschlussfolgert, dass diese Ergebnisse ungenau sein könnten, weil die Qualität der Evidenz niedrig sei. Die Einschätzung zur niedrigen Qualität der Evidenz basierte auf dem Assessment zum Verzerrungspotential [engl. risk of bias] der in dem systematischen Review eingeschlossenen Studien. Die Autorinnen und Autoren des Cochrane Reviews bewerteten alle 185 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials; RCTs) als mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Unter anderem das Vorgehen bei dem Assessment zum Verzerrungspotential ist in der Fachwelt z. T. stark kritisiert worden (Gerlach, Banaschewski, Coghill, Rohde, & Romanos, 2017; Romanos et al., 2016; Shaw, 2016).

Die jüngste Meta-Analyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten zur Therapie von ADHS beinhaltete RCTs, die bis April 2017 veröffentlicht wurden (Cortese et al., 2018). Dabei wurden auch bisher unveröffentlichte Informationen berücksichtigt, für die Autorinnen und Autoren von Studien sowie arzneimittelherstellende Unternehmen systematisch kontaktiert worden sind. Die Studie bestätigt die Kurzzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von ADHS-Medikamenten und unterstützt Methylphenidat als pharmakotherapeutisches Mittel der Wahl bei Kindern und Jugendlichen (Cortese et al., 2018). Bezüglich Langzeitnutzen und -risiken weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass die derzeitige Evidenz nicht ausreicht, um verlässliche Aussagen treffen zu können und dass Forschung dazu dringend finanziert werden sollte (Cortese et al., 2018). Ein anderer Review, welches plazebokontrollierte Absetz- sowie prospektive Langzeitbeobachtungs-studien (länger als 12 Wochen) bei Kindern und Jugendlichen auswertete, kam zu dem Ergebnis, dass die medikamentöse Therapie ADHS-Symptome sowie funktionelle Beeinträchtigungen über einen Zeitraum von zwei Jahren zu reduzieren vermag (van de Loo-Neus, Rommelse, & Buitelaar, 2011). Die Evidenz für über diesen Zeitraum hinausgehende Behandlungseffekte von medikamentöser Therapie auf Symptome außerhalb der ADHS-Kernsymptomatik wie verbesserte soziale Funktion, akademische Leistungen, Beschäftigungsstatus und weniger schwere psychiatrische Endpunkte wurde jedoch als begrenzt und inkonsistent bewertet (van de Loo-Neus et al., 2011).

Es gibt eine Reihe von Nebenwirkungen, die mit dem Gebrauch von ADHS-Medikamenten verbunden sind. Diese umfassen in erster Linie neurologische Effekte (Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Krampfanfälle), psychiatrische Effekte (Stimmung/Angst, Tics, psychotische Symptome) und gastroenterologische Effekte (Appetitlosigkeit) sowie mögliche Wachstumseinschränkungen (Graham & Coghill, 2008). Diese werden als allgemein erträglich eingeschätzt, weil sie schwach bzw. zeitlich begrenzt auftreten (Graham et al., 2011).

Hinweise auf kardiovaskuläre Risiken von Stimulanzien konnten bislang nicht eindeutig bestätigt werden. Im Jahr 2009 hat die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency; EMA) ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG abgeschlossen, in dem es um die Bewertung der Sicherheit von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen ging. Der Hauptfokus lag auf der kardio- und zerebrovaskulären Sicherheit; zusätzlich wurden mögliche Verbindungen zu psychiatrischen Problemen, Wachstumseinschränkungen sowie der Geschlechtsreifung untersucht (EMA, 2009). Die Kommission der EMA schlussfolgerte, dass der Nutzen das Risiko überwiegt. Sie empfahl jedoch — zur Maximierung der Sicherheit — eine europaweite Vereinheitlichung der Fachinformation und Packungsbeilage von methylphenidathaltigen Arzneimitteln, inklusive

neuer Empfehlungen zu Vorbehandlungs-Screenings sowie zur laufenden Überwachung des kardiovaskulären Status (Blutdruck und Puls); von Körpergröße, Gewicht und Appetit; sowie von psychiatrischen Störungen. In einer jüngeren Meta-Analyse zu kardiovaskulären Effekten zeigte sich, dass Amphetamine und Atomoxetin den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz erhöhen; für Methylphenidat zeigte sich lediglich eine statistisch signifikante Erhöhung des systolischen Blutdrucks (Hennissen et al., 2017). Die Autorinnen und Autoren forderten dazu auf, dass Kinder und Jugendliche, die ADHS-Medikamente einnehmen, eng und regelmäßig bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck überwacht werden. Einige populationsbasierte Studien haben das kardiovaskuläre Risiko der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Stimulanzien untersucht. Ein Review aus 2017 fasst deren Ergebnisse zu kardiovaskulären Risiken zusammen. Es stellt fest, dass die meisten Kohortenstudien mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen als Endpunkte (z. B. Myokard-/Herzinfarkt) keine Assoziation mit dem Gebrauch von Stimulanzien finden konnten; Studien mit häufigeren Ereignissen wie kardial-bedingte Notaufnahmebesuche deuteten jedoch auf ein erhöhtes Risiko hin (Zito & Burcu, 2017). Auch hier wird die Notwendigkeit der Überwachung des kardialen Status betont.

Die Sicherheit des — im Rahmen dieser Dissertation untersuchten — gleichzeitigen Gebrauchs von Stimulanzien und Antipsychotika ist z. T. ebenfalls in Studien untersucht worden. In einer US-amerikanischen Studie war der gleichzeitige Gebrauch der beiden Substanzklassen nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte verbunden (Burcu et al., 2018). Dies galt ebenso für das Risiko von Typ-2-Diabetes (Burcu et al., 2017). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in diesen Studien ausschließlich atypische Antipsychotika untersucht worden sind. Zu Risiken der Kombination von Stimulanzien mit klassischen Antipsychotika — v. a. mit dem in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen relativ häufig verordneten Pipamperon — lassen sich keine Studien finden.

3.2 Nicht-medikamentöse Therapien

Die Evidenz zu nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Reduktion der ADHS-Symptomatik im Kindes- und Jugendalter wird insgesamt kontrovers diskutiert (Daley et al., 2014; Sonuga-Barke et al., 2013).

Psychotherapeutische Interventionen in diesem Kontext wurden umfangreich getestet und lassen somit — im Vergleich zu anderen nicht-medikamentösen Verfahren — evidenzbasierte Entscheidungen zu. Verantwortlich dafür ist in erster Linie die bereits erwähnte MTA-Studie, die im Jahr 1997 gestartet wurde. In ihr wurden über 500 Kinder im Alter zwischen 7 und 10 Jahren eingeschlossen und einem von vier Behandlungspfaden — (1) medikamentöse Behandlung einschließlich Beratung; (2) Verhaltenstherapie; (3)

Kombination der beiden; und (4) Standardtherapie — randomisiert zugeteilt (The MTA Cooperative Group, 1999). Die Interventionsphase der Studie lief über 14 Monate; anschließend erfolgte die Umstellung in eine Beobachtungsstudie. Die Nachbeobachtungszeit betrug insgesamt 16 Jahre (Swanson et al., 2017). Die MTA-Studie stellte seinerzeit (Döpfner & Lehmkuhl, 2002) und auch im Rückblick nach über 20 Jahren seit Beginn der Studie (Martínez-Núñez & Quintero, 2019) einen Meilenstein im Bereich der psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter dar. Sie ist von grundlegender Bedeutung dafür, dass der multimodale Therapieansatz — also die bedarfsgerechte Kombination von nicht-medikamentösen und medikamentösen Interventionen — der Goldstandard in der Behandlung der ADHS ist (Martínez-Núñez & Quintero, 2019).

Die Ergebnisse der MTA-Studie verdeutlichen v. a. das Potential psychotherapeutischer Interventionen in Kombination mit medikamentöser Behandlung. In Bezug auf die Kernsymptomatik der ADHS war die Kombination aus Verhaltenstherapie und medikamentöser Behandlung der ausschließlichen medikamentösen Therapie nicht überlegen (The MTA Cooperative Group, 1999). Die Kombinationsbehandlung zeigte jedoch Vorteile in Form der Verbesserung von Symptomen außerhalb der ADHS-Kernsymptomatik (Aggressivität, internalisierende Symptome u. a.), der Verbesserung von funktionellen Beeinträchtigungen sowie von niedrigeren Medikamentendosen (The MTA Cooperative Group, 1999; Vitiello et al., 2001). In einer post-hoc Analyse wurde die Überlegenheit der Kombinationstherapie — sowohl gegenüber der Standard- als auch gegenüber medikamentöser Behandlung — in Bezug auf einen zusammengesetzten Score festgestellt (Conners et al., 2001). In diesen Score gingen nicht nur die Kernsymptome — Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivität und Impulsivität — sondern auch andere Verhaltensauffälligkeiten mit ein.

Die in der MTA-Studie untersuchte Verhaltenstherapie ist eine Form der Psychotherapie, welche wiederum zur Kategorie der psychosozialen Interventionen zählt. Diese können allgemein definiert werden als jede Intervention, die eher psychologische oder soziale Faktoren anstatt biologische Variablen betont (Antshel, 2015). Zu ihnen gehören — neben Psychotherapie — v. a. Psychoedukation, Trainings für Eltern, pädagogische Fachkräfte und Lehrkräfte, schulische Interventionen sowie Sommertrainingsprogramme. Ihre Anwendungsberechtigung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS sollte vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass v. a. funktionelle Beeinträchtigungen — und nicht nur Symptome einer psychischen Störung — ausschlaggebend dafür sind, dass therapeutische Hilfe gesucht wird (Angold, Costello, Farmer, Burns, & Erkanli, 1999). Psychosoziale Interventionen sind v. a. darauf ausgelegt, die funktionellen Beeinträchtigungen zu verbessern (Antshel, 2015). Am vielversprechendsten werden dabei Interventionen angesehen, die auf Techniken der

Verhaltenstherapie sowie auf Prinzipien des operanten Konditionierens beruhen (Antshel, 2015). In einem systematischen Review von Meta-Analysen aus 2015 stellten die Autorinnen und Autoren fest, dass sich aus den zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Meta-Analysen zu psychosozialen Behandlungen der ADHS im Allgemeinen — aufgrund der Vielfalt in den Ergebnissen, in den eingeschlossenen Studien und in den Ansätzen — keine präzisen Schlussfolgerungen ziehen lassen (Fabiano, Schatz, Aloe, Chacko, & Chronis-Tuscano, 2015).

In einer jüngeren randomisierten Studie untersuchten Pelham et al. (2016), ob es für die Behandlung von Kindern mit ADHS effektiver ist, erst mit psychosozialen Interventionen niedriger Intensität (z. B. bezogen auf die Anzahl der Sitzungen) oder erst mit medikamentöser Therapie zu beginnen; außerdem wurden unterschiedliche Behandlungsstrategien — Intensivierung der initialen Therapie oder zusätzlich die jeweils andere Therapie — bei unzureichendem Ansprechen auf die initiale Therapie untersucht. Bei der psychosozialen Intervention handelte es sich dabei um Verhaltenstraining für Eltern der betroffenen Kinder sowie Schulungen für Lehrkräfte. Die Behandlungseffekte wurden primär an der Häufigkeit von Regelverstößen im Klassenzimmer gemessen sowie sekundär u. a. anhand von Eltern-/Lehrkräfteurteilen zu oppositionellem Verhalten. In der Gruppe, die mit niedrig-dosierter psychosozialer Behandlung anfing, traten die Endpunkte insgesamt seltener auf; für ADHS-Symptome gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Wenn vor der medikamentösen Therapie mit einer niedrig-dosierten psychosozialen Intervention begonnen wurde, benötigten die Kinder — bei gleichbleibender Effektivität — eine um 25% geringere Dosis von Medikamenten an Schultagen als diejenigen, die direkt mit medikamentöser Therapie begannen. Außerdem war die Teilnahme an Elterntrainings schlechter, wenn mit medikamentöser Therapie begonnen wurde (Pelham et al., 2016). Diese Studie unterstreicht den Stellenwert von nicht-medikamentösen Interventionen hinsichtlich der Verbesserung von funktionellen Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Außerdem zeigt sie, wie wichtig es für die Akzeptanz von psychosozialen Interventionen bei den Eltern sein kann, dass nicht umgehend mit einer medikamentösen Therapie begonnen wird.

In einer weiteren RCT von Coles et al. (2019) wurde bestätigt, dass ein initialer verhaltenstherapeutischer Ansatz bei Kindern mit ADHS den Medikamentenbedarf reduzieren oder sogar vermeiden kann. Solche Kinder hatten eine etwa halb so große Wahrscheinlichkeit, medikamentös behandelt zu werden als Kinder ohne Verhaltenstherapie. Im Falle einer medikamentösen Behandlung bekamen sie eine geringere Dosis; insgesamt verbrauchten sie 40% weniger Methylphenidat im Verlauf eines Schuljahres (Coles et al., 2019).

Hinsichtlich der Unbedenklichkeit von psychosozialen Interventionen wird im Folgenden hauptsächlich auf die Psychotherapie eingegangen, da diese im Rahmen dieser Dissertation untersucht worden ist. Anders als bei Medikamenten sind Risiken und Nebenwirkungen von psychotherapeutischen Interventionen bislang nicht gut untersucht. Nur bei 21% aller im Jahr 2010 veröffentlichten und untersuchten RCTs zu psychologischen Interventionen konnten Informationen darüber gefunden werden, dass Risiken überhaupt überwacht wurden; über die Hälfte davon berichtete dabei ausschließlich über die Erfassung von Symptomverschlechterungen, nicht aber über unerwünschte Ereignisse oder Nebenwirkungen (Jonsson, Alaie, Parling, & Arnberg, 2014). Dabei fehlt es bislang an einer allgemein anerkannten Definition von Nebenwirkungen von Psychotherapie und sogar die Unterscheidung zwischen Haupt- und Nebenwirkungen ist nicht immer eindeutig (Linden et al., 2018). Die Forschung zur Unbedenklichkeit von Psychotherapie ist — im Vergleich zu deren Wirksamkeit — noch recht jung. Im Jahr 2018 wurde ein Protokoll für eine systematische Übersicht und Meta-Analyse zu unerwünschten Effekten der Psychotherapie im Erwachsenenalter veröffentlicht (Klatte, Strauss, Flückiger, & Rosendahl, 2018). Die Ergebnisse dürften in der Fachwelt mit Spannung erwartet werden. Auch in der Kinder- und Jugendpsychotherapie gibt es Forschungsaktivitäten. Das Potential unerwünschter Effekte im pädiatrischen Bereich ist bekannt (wenn auch noch nicht systematisch untersucht) und seit Kurzem gibt es ein veröffentlichtes Konzept zur Erfassung negativer Effekte für das Kindes- und Jugendalter (Bieda et al., 2018). Für konkrete Aussagen zur Unbedenklichkeit von Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen ist die Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch unzureichend.

Zu den weiteren im Rahmen dieser Dissertation untersuchten nicht-medikamentösen Therapien zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen gehören sogenannte Nahrungsergänzungsmittel. Nahrungsergänzungsmittel sind im EU-Recht durch die Richtlinie 2002/46/EG geregelt, die wiederum von den Mitgliedstaaten in nationales Recht umgewandelt wird.

Verhältnismäßig gut untersuchte Nährstoffe zur Behandlung von ADHS stellen mehrfach ungesättigte Fettsäuren — insbesondere Omega-3-Fettsäuren — dar. Studien suggerieren im Vergleich zu pharmakologischen Therapien eine geringere Effektstärke (Franke et al., 2018; Sonuga-Barke et al., 2013; Stevenson et al., 2014). Auch wenn weitere Studien notwendig sind, könnte die Reduktion der Dosis von ADHS-Medikamenten — und damit ihrer Nebenwirkungen — durch zusätzliche Gabe von Omega-3-Fettsäuren ein geeigneter Ansatz sein (Königs & Kiliaan, 2016; Lange et al., 2017). Ein systematischer Review kommt zu dem Schluss, dass die Gabe von Vitamin D zusätzlich zu Methylphenidat zur Reduzierung von ADHS-Symptomen beitragen könnte (Gan, Galer, Ma, Chen, & Xiong,

2019). Des Weiteren könnten die Nährstoffe Zink, Eisen und Magnesium ADHS-Symptome bei Kindern mit einem Mangel oder einem erhöhten Risiko für einen Mangel an diesen Mineralstoffen reduzieren (Bloch & Mulqueen, 2014; Lange et al., 2017). Ein bestimmtes Präparat, mit 48 aufeinander abgestimmten und hoch bioverfügbaren Mikronährstoffen, war bei Kindern mit ADHS zwar nicht wirksam in der Reduktion von ADHS-Symptomen; es verbesserte jedoch Beeinträchtigungen wie emotionale Dysregulation und Aggression (Rucklidge, Eggleston, Johnstone, Darling, & Frampton, 2018). Die Autorinnen und Autoren der Studie weisen jedoch darauf hin, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Zur Unbedenklichkeit von Nahrungsergänzungsmitteln gibt es allgemein wenig Evidenz. Sie unterliegen nicht der Zulassungspflicht, und es gibt — im Gegensatz zu Arzneimitteln — keine verpflichtende Nutzen-Risiko-Abschätzung (Noble, 2017). Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien bemängelte in einem Review über mehrfach ungesättigte Fettsäuren (v. a. Omega-3 Fettsäuren) zur Therapie von ADHS aus dem Jahr 2016 beispielsweise, dass in den eingeschlossenen Studien keine Informationen zu Nebenwirkungen verfügbar waren, so dass Schäden nicht ausgeschlossen werden könnten (NICE, 2019).

3.3 Therapieempfehlungen in Leitlinien

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2012 verglich internationale Leitlinien zu ADHS (Seixas et al., 2012). Es wurden 13 Leitlinien eingeschlossen; 11 darunter beinhalteten die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen. Die bereits erwähnte Leitlinie des NICE erreichte bezüglich der methodischen Qualität mit Abstand die höchste Punktzahl. In Bezug auf die Therapieempfehlungen herrscht zwischen den Leitlinien ein größerer Konsens hinsichtlich der medikamentösen Therapie. Beispielsweise zählen Stimulanzien und insbesondere Methylphenidat in allen betrachteten Leitlinien zum Mittel der ersten Wahl, sofern eine medikamentöse Therapie indiziert ist. Hinsichtlich nicht-medikamentöser Therapien stimmt ein Großteil der Leitlinien dem Bedarf an bestimmten psychosozialen Interventionen wie Psychoedukation oder Elterntraining zu; in Bezug auf Interventionen wie Familientherapie, psychotherapeutische Ansätze wie Verhaltenstherapie sowie schulische Interventionen herrscht jedoch kein Konsens in den Empfehlungen (Seixas et al., 2012). Thapar und Cooper fassten im Jahr 2016 die Hauptunterschiede zwischen europäischen und US-amerikanischen ADHS-Leitlinien in Bezug auf die Therapie zusammen (2016): In den USA werde die medikamentöse Behandlung bei Vorschulkindern und bei leichter ADHS-Symptomatik nicht ausgeschlossen; in Europa werde jedoch stattdessen ein schrittweiser Ansatz empfohlen. In der im Jahr 2018 erstmalig veröffentlichten deutschen

S3-Leitlinie wurden Therapieempfehlungen erstmals nach Schweregrad getroffen, und es fand eine Anpassung statt, durch die die erwähnten Unterschiede zu den US-amerikanischen Empfehlungen weniger stark ausgeprägt sind. Seitdem können Medikamente nämlich bereits bei moderater — und nicht nur bei starker — Symptomausprägung indiziert sein. Trotzdem wird in der deutschen S3-Leitlinie — laut der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) — im internationalen Vergleich [auch mit der Leitlinie des NICE] für die medikamentöse Therapie ein zurückhaltender Einsatz empfohlen; außerdem hat die Verhaltenstherapie einen vergleichsweise hohen Stellenwert (DGKJP, 2018).

Die Studienzeiträume der dieser Dissertation zugrunde liegenden Originalarbeiten liegen zeitlich vor der erstmalig veröffentlichten S3-Leitlinie der AWMF. Daher werden im Folgenden die Leitlinien-Situation in Deutschland vor der S3-Leitlinie beschrieben sowie die seinerzeit gültigen Empfehlungen in Bezug auf die in dieser Dissertation untersuchten Therapien zusammengefasst.

In deutscher Sprache gab es bis zu der erstmalig veröffentlichten S3-Leitlinie zwei Leitlinien zu ADHS im Kindes- und Jugendalter: (1.) Die ebenfalls von der AWMF publizierte S1-Leitlinie „Hyperkinetische Störungen (F90)“, die in der 3. überarbeiteten Auflage im Jahr 2007 erschienen und seitdem nicht mehr aktualisiert worden ist (Döpfner, Lehmkuhl, Schepker, & Frölich, 2007), sowie (2.) die Leitlinie „ADHS bei Kindern und Jugendlichen“ der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e. V., deren Fassung aus dem Jahr 2007 lediglich im Jahr 2014 hinsichtlich des Kapitels „Medikamentöse Therapie“ aktualisiert worden ist (Grosse & Skrodzki, 2014). Aufbau und Inhalt der beiden Leitlinien zeigen große Übereinstimmungen; die AWMF-Leitlinie enthielt beispielsweise jedoch detailliertere Entscheidungsbäume sowohl hinsichtlich Diagnose als auch Therapie und war insgesamt vollständiger.

Wie bereits erwähnt, waren *Medikamente* nur bei stark ausgeprägter Symptomatik empfohlen. Auch seinerzeit schon galten Stimulanzien als medikamentöse Mittel der ersten Wahl. Atomoxetin wurde entweder bei Nicht-Ansprechen auf Methylphenidat, bei Gefahr von Substanzmissbrauch durch die behandelte Person oder komorbiden Angst-Störungen bzw. komorbider Tic-Symptomatik auch als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Von den Stimulanzien gab es bis zum Jahr 2011 nur Methylphenidat als Fertigarzneimittel sowie Amphetamin als individuelle Rezeptur. Ende 2011 kam zwar ein Fertigpräparat mit dem Wirkstoff Dexamfetamin auf den Markt; jedoch war dies lediglich als Medikament dritter Wahl nach unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat und Atomoxetin zugelassen. Daher war die verordnungsfähige Auswahl an Psychostimulanzien in Deutschland bis zur Markteinführung eines Fertigarzneimittels mit dem Wirkstoff Lisdexamfetamin im Juni 2013

größtenteils auf Methylphenidat beschränkt. Abgesehen von der bereits erwähnten Neuerung, dass Pharmakotherapie bereits bei moderater Symptomatik indiziert sein kann, sind in der im Juni 2018 veröffentlichten S3-Leitlinie die Empfehlungen hinsichtlich Medikamenten lediglich um die neu verfügbaren Wirkstoffe Lisdexamfetamin und Guanfacin erweitert worden (AWMF, 2018).

Auf *Antipsychotika* wurde lediglich in der AWMF-Leitlinie eingegangen. Allgemein wurde darauf hingewiesen, dass bei der Behandlung von ADHS die Risiken von Antipsychotika größer als ihr Nutzen seien. Lediglich der Wirkstoff Risperidon wurde konkret im Zusammenhang mit der Behandlung von impulsiv-aggressivem Verhalten als „gut bewährt" erwähnt und die Anwendung in Kombination mit Methylphenidat wurde als gegebenenfalls sinnvoll eingeschätzt. In der S3-Leitlinie wird empfohlen, dass „atypische Neuroleptika" bei „stark ausgeprägter Impulskontrollstörung und aggressivem Verhalten" befristet zusätzlich in Kombination mit psychosozialen Interventionen erwogen werden können. Im Kommentar zur Empfehlung wird darauf hingewiesen, dass die zusätzliche Gabe atypischer Antipsychotika in der Regel off-label erfolgt, und dass lediglich die Anwendung von Risperidon unter bestimmten Voraussetzungen zulassungskonform sei (AWMF, 2018).

Psychotherapeutische Interventionen wurden zur Verminderung von impulsivem und unorganisiertem Verhalten bzw. zur Modifikation des Problemverhaltens sowie zur Behandlung komorbider Störungen wie aggressivem Verhalten, Angststörungen, Depressionen und geringem Selbstwertgefühl empfohlen. Dabei wurden Einzel- und Gruppenpsychotherapie sowohl auf tiefenpsychologischer als auch auf verhaltenstherapeutischer Basis in der Leitlinie empfohlen. In der S3-Leitlinie fällt zunächst auf, dass bei der Erwähnung von „psychosozial" stets „einschließlich psychotherapeutisch" in Klammern ergänzt wird, wodurch die Bedeutung der Psychotherapie dem Leser gegenüber unterstrichen werden dürfte. Außerdem werden konkret nur Verfahren der Verhaltenstherapie als evidenzbasiert empfohlen; die Wirksamkeit tiefenpsychologisch fundierter sowie psychoanalytischer Behandlungsansätze wird als „nicht belegt" bewertet (AWMF, 2018).

Von *Nahrungsergänzungsmitteln* wurden lediglich mehrfach ungesättigte Fettsäuren erwähnt. Omega-3/-6-Supplementierung wurde dabei als „möglicherweise hilfreich" eingeschätzt; es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass weitere Studien notwendig seien. Die S3-Leitlinie schließt sich der Einschätzung des NICE aus dem Jahr 2016 an, indem klar festgestellt wird, dass keine generelle Empfehlung für den Einsatz dieser Substanzen abgegeben werden kann (AWMF, 2018).

4 Nutzung unterschiedlicher Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS

4.1 Notwendigkeit

Die Erforschung des Arzneimittelgebrauchs [engl. drug utilization research] kann als Brücke zwischen Pharmakoepidemiologie und Versorgungsforschung angesehen werden (Wettermark et al., 2016). Ihr oberstes Ziel muss es laut der WHO sein, den rationalen Gebrauch von Arzneimitteln in Populationen zu fördern (WHO, 2003). Dabei beinhaltet „rational“ u. a., dass Arzneimittel evidenzbasiert eingesetzt werden. Eine kritische Beurteilung des rationalen Arzneimittelgebrauchs — welche letztlich zur Einleitung von Maßnahmen zur Verbesserung des Verschreibungsverhaltens führen kann — erfordert Kenntnisse auf Grundlage von belastbaren Daten darüber, wie Arzneimittel in der Routineversorgung verschrieben und angewendet werden. Arzneimittelutilisationsstudien [drug utilization studies; DUS] gehören heutzutage zu einem etablierten Instrument in der Pharmakoepidemiologie und Versorgungsforschung. Fast die Hälfte aller behördlich auferlegten Phase IV-Studien — also Studien nach Marktzulassung eines Arzneimittels — beinhalten die Erfassung des Arzneimittelgebrauchs (Carroll, Ramagopalan, Cid-Ruzafa, Lambrelli, & McDonald, 2017).

Die Erfassung der Nutzung von Arzneimitteln ist beim Störungsbild ADHS besonders wichtig. Schließlich werden die Medikamente zur Behandlung von ADHS bereits im Kindes- und Jugendalter eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine vulnerable Bevölkerungsgruppe, in der übermäßiger Gebrauch von Arzneimitteln möglichst vermieden werden sollte. Eine aktive Überwachung der Nutzung von ADHS-Medikamenten ist außerdem von Bedeutung, um die Effektivität von Risikominimierungsmaßnahmen zu überprüfen. Zu diesen gehört z. B., dass die EMA im Jahr 2009 europaweit die Fach- und Gebrauchsinformation von Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln (als Ergebnis des bereits erwähnten Überprüfungsverfahrens; vgl. Abschnitt 3.1) geändert hat, um „ihren sicheren Gebrauch zu maximieren“ (EMA, 2009). Daraus wiederum resultierten Einschränkungen zur Verordnungsfähigkeit von Stimulanzien für die vertragsärztliche Versorgung in den Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Seit dem Jahr 2010 gibt es strengere Vorgaben bezüglich der Diagnosestellung, Verordnung und Anwendung. So darf Methylphenidat nur noch unter Aufsicht von einer Spezialistin bzw. einem Spezialisten für Verhaltensstörungen verordnet und angewendet werden (G-BA, 2010). In Ausnahmefällen dürfen hausärztlich Tätige (unter Aufsicht durch eine Spezialistin bzw. einen Spezialisten) Folgeverordnungen ausstellen. Außerdem wurden regelmäßige

Absetzversuche vorgeschrieben, die mindestens einmal pro Jahr empfohlen werden. Mit DUS ist es möglich zu evaluieren, ob derartige Risikominimierungsmaßnahmen wirksam geworden sind.

Auch die Betrachtung von nicht-medikamentösen Therapieansätzen ist gerade im Zusammenhang mit ADHS besonders wichtig. Die meisten Leitlinien empfehlen — v. a. bei moderater Symptomausprägung — einen schrittweisen Therapieansatz, bei dem zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund stehen. Wie im vorherigen Kapitel dargestellt, ist die Evidenzlage zur Wirksamkeit je nach nicht-medikamentöser Therapie jedoch heterogen. Zur Vermeidung unnötiger Risiken für das Kind sowie unnötiger Kosten — sowohl für die Eltern als auch für das Gesundheitssystem — ist es wichtig zu wissen, ob nicht-medikamentöse Therapien rational eingesetzt werden, für die es bislang noch keine belastbare Datenbasis gibt. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, ein möglichst breites Bild der Therapien zur Behandlung von ADHS zu zeichnen, das über die Betrachtung der Nutzung von Medikamenten hinausgeht.

4.2 Bisherige Studien zur Nutzung von Therapien bei ADHS

Wie bereits dargestellt, ist Methylphenidat der Wirkstoff der ersten Wahl in der Pharmakotherapie der ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Sowohl in Deutschland als auch international ist seit Jahrzehnten ein Anstieg des Verbrauchs von Methylphenidat beobachtet worden. Die zugrunde liegenden Analysen, die deutsche Daten verwendeten, weisen z. T. Einschränkungen auf, die für die Erklärung dieses Anstieges einen gewissen Interpretationsspielraum offen lassen. Beispielsweise beruhen manche Zahlen über den Verbrauch — wie diejenigen des jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Reports — ausschließlich auf absoluten Angaben für zulasten der GKV erstattete definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses; DDDs) ohne Personenbezug. Andere Studien verwenden zwar Daten mit Personenbezug, beinhalten jedoch keine Angaben zu Diagnosen und berücksichtigen damit keine Änderungen in der Diagnosehäufigkeit von ADHS (Bachmann, Wijlaars, Kalverdijk, Burcu, et al., 2017b). Außerdem betrachten bisherige Trendstudien ausschließlich medikamentöse und keine nicht-medikamentösen Behandlungen wie Psychotherapie (Akmatov, Hering, Steffen, Holstiege, & Bätzing, 2019; Bachmann, Philipsen, & Hoffmann, 2017a). Dadurch ist unklar, inwiefern die Inanspruchnahme nicht-medikamentöser Therapien Einfluss auf die Häufigkeit der Nutzung von Pharmakotherapie haben könnte.

Antipsychotika werden häufig off-label bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und komorbider Störung des Sozialverhaltens verschrieben (Bachmann, Lempp, Glaeske, & Hoffmann, 2014). Ein Teil dieser Betroffenen könnte schweres aggressives Verhalten

aufweisen, was wiederum — nach Leitlinien und zulassungskonform mit einzelnen Präparaten — die Gabe von Antipsychotika rechtfertigen würde (NICE, 2017; Taylor et al., 2004). Gemäß einer Behandlungsempfehlung aus den USA wäre in Ausnahmefällen sogar eine Kombinationstherapie von Psychopharmaka zur Behandlung von chronischen Aggressionen angezeigt (Pappadopulos et al., 2003). Querschnittstudien bzw. Studien mit relativ kurzem Nachbeobachtungszeitraum aus den USA und Europa haben gezeigt, dass Antipsychotika und Methylphenidat zunehmend in Kombination verschrieben werden (Betts et al., 2014; Comer, Olfson, & Mojtabai, 2010; Safer, Zito, & dosReis, 2003; Sikirica, Fridman, Bruno, Hodgkins, & Erder, 2013). In einer Querschnittstudie anhand von KiGGS-Daten bekamen 5 der 22 Kinder und Jugendlichen mit Antipsychotika-Gebrauch gleichzeitig Stimulanzien (Koelch et al., 2009); über den Anteil von Stimulanzien-Nutzenden, der zusätzlich Antipsychotika erhielt, liegen aus Deutschland keine Daten vor. Außerdem fehlen bislang longitudinale Auswertungen mit langen Nachbeobachtungszeiten ab erstmaliger Methylphenidat-Verschreibung; und es gibt bisher keine Analysen zum gleichzeitigen Gebrauch von Antipsychotika und Methylphenidat auf Ebene einzelner Antipsychotika-Wirkstoffe. Dies ist v. a. vor dem Hintergrund wichtig, dass die Evidenzlage zu Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung je nach Antipsychotikum bzw. Antipsychotika-Gruppe (wie im Abschnitt 3.1 dargestellt) unterschiedlich gut ist; den Ärztinnen und Ärzten werden jedoch — wenn überhaupt — kaum wirkstoffbasierte Empfehlungen gegeben. Dabei werden die wenig untersuchten klassischen Antipsychotika gerade in Deutschland insgesamt betrachtet — also nicht auf Kombinationsbehandlungen bezogen — recht häufig verschrieben (Kalverdijk et al., 2017).

Bei den meisten Studien zur Nutzung von ADHS-Medikamenten handelt es sich um Querschnittanalysen. Häufig werden diese über mehrere Kalenderjahre wiederholt, um zeitliche Trends darzustellen. Longitudinale Analysen von Kindern und Jugendlichen, die über einen längeren Zeitraum nach einer inzidenten ADHS-Diagnose beobachtet werden, gibt es nur mit älteren Daten bis 2008 (Garbe et al., 2012; Klora, Zeidler, Linder, Verheyen, & Schulenburg, 2015). Außerdem ist wenig untersucht worden, welche Faktoren mit dem Einsatz von Therapien in der Routineversorgung assoziiert sind. Die Berufsausbildung der Ärztinnen und Ärzte (Kovshoff et al., 2012) sowie Merkmale der Betroffenen (Sonuga-Barke, 2016) wurden als wichtige Einflussfaktoren vorgeschlagen.

Für die Nutzung von psychotherapeutischen Interventionen konnte für den europäischen Raum bisher keine Studie gefunden werden, die diese explizit bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS untersucht hätte. In einer Untersuchung mit Abrechnungsdaten aus den USA wurde in einer Querschnittanalyse ermittelt, dass im Jahr 2010 nur ein Viertel von mit ADHS-Medikamenten behandelten Kindern und Jugendlichen zusätzlich psychotherapeutische

Leistungen in Anspruch genommen hat (Gellad et al., 2014). Abbas et al. (2017) verwendeten zwar Abrechnungsdaten aus Deutschland zur Untersuchung der Nutzung von Psychotherapie und anderen nicht-medikamentösen psychiatrischen Behandlungen; hier standen jedoch die Prädiktoren für die Nutzung bei Kindern und Jugendlichen mit jeglichen psychischen Erkrankung im Fokus. Ähnlich schlossen Lehmkuhl et al. (2009) für ihre Untersuchungen — u. a. zur Inanspruchnahme nicht-medikamentöser Interventionen — alle Kinder und Jugendlichen mit irgendeiner Diagnose einer psychischen und/oder Verhaltensstörung ein.

Im Gegensatz zu Arzneimitteln müssen Nahrungsergänzungsmittel hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nicht geprüft werden. Da sie ohne ärztliche Verordnung frei verfügbar sind, stellen sie ein niedrigschwelliges Angebot für eine potentielle elterlich initiierte Selbsthilfe-Intervention bei von ADHS betroffenen Kindern und Jugendlichen dar. Die Ergebnisse von zwei Studien — aus den USA und Australien — mit kleineren Stichproben von jeweils weniger als 120 Eltern zeigten, dass die Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS sehr häufig ist, und dass viele der Eltern die Ärztinnen und Ärzte ihrer Kinder darüber nicht informieren (Chan, Rappaport, & Kemper, 2003; Sinha & Efron, 2005). In diesen Studien fehlte eine Vergleichsgruppe und es handelte sich um klinische Stichproben, in denen die Personen typischerweise schwerer von der Erkrankung betroffen sind. Dadurch sind keine Aussagen darüber möglich, ob Kinder und Jugendliche mit ADHS häufiger Nahrungsergänzungsmittel einnehmen als solche ohne ADHS. Eine US-amerikanische Studie mit Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) deutete darauf hin, dass Jugendliche mit ADHS eine (statistisch nicht signifikante) 10% höhere Wahrscheinlichkeit für den Gebrauch irgendeines Nahrungsergänzungsmittels haben als solche ohne ADHS; eine deutlich größere positive Assoziation (um 37% erhöht) wurde zwischen der Einnahme von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und dem Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln festgestellt (Gardiner, Buettner, Davis, Phillips, & Kemper, 2008). Diese Studie schloss nur Jugendliche ab einem Alter von 11 Jahren ein — ein Alter, welches über dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von ADHS liegt. Außerdem wurde bei den Teilnehmenden nicht der Gebrauch von ADHS-Medikamenten berücksichtigt, so dass unklar ist, ob es Unterschiede in der Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln je nach Medikationsstatus gibt. Da in der Studie Befragungsdaten bis 2002 verwendet wurden, ist ebenso unklar, ob die erst ab Mitte der 2000er Jahre aufgekommene Evidenz zu Omega-3-Fettsäuren zur Reduzierung von ADHS-Symptomen bei Kindern einen Einfluss auf den Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln gehabt haben könnte. In einer Befragung der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung zeigte sich zwischen 2003 und 2014 ein deutlicher Anstieg des Gebrauchs von

Nahrungsergänzungsmitteln mit Omega-3-Fettsäuren bei Kindern und Jugendlichen (Qato, Alexander, Guadamuz, & Lindau, 2018). Ob dieser Anstieg für Kinder und Jugendliche mit ADHS stärker ausgeprägt ist, wurde bislang nicht untersucht.

5 Eigene Studien zur Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS

Im Folgenden werden die Originalarbeiten, die dieser kumulativen Dissertation zugrunde liegen, in den aktuellen Stand der Wissenschaft eingeordnet sowie ihre wesentlichen Ergebnisse dargestellt.

5.1 Anstieg des Methylphenidat-Gebrauchs in Deutschland

Langner I., Haug U., **Scholle O.**, Lindemann C., Schröder C., Riedel O. (2019).

Potential explanations for increasing methylphenidate use in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany from 2004 to 2013.

Journal of Clinical Psychopharmacology, 39(1), 39–45. [https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000980].

Bislang fehlten Studien, die sich explizit mit den möglichen Erklärungen für den beobachteten Anstieg des Methylphenidat-Verbrauchs bis zum Jahr 2008 beschäftigen. Es war zum Beispiel unklar, inwiefern der Einsatz von nicht-medikamentösen Therapien mit den Veränderungen im Gebrauch von Methylphenidat in Zusammenhang stehen könnte.

Diese Originalarbeit fokussierte erstmalig explizit auf mögliche Erklärungen für den Anstieg des Methylphenidat-Verbrauchs in der Population der Kinder und Jugendlichen in Deutschland. Dazu wurden kalenderjahrbezogene Querschnittanalysen mit Daten der pharmakoepidemiologischen Datenbank, kurz GePaRD [engl. German Pharmacoepidemiological Research Database] für den Zeitraum 2004 bis 2013 durchgeführt und neben Medikamenten zusätzlich verhaltenstherapeutische Leistungen ausgewertet. Die Identifizierung von ADHS-Fällen erfolgte anhand eines Algorithmus, um einer potentiellen Fehlklassifikation entgegenzuwirken. Zum einen bestätigen die Ergebnisse bisherige Studien, die zeigten, dass die administrative Prävalenz von ADHS bis zum Jahr 2010/2011 angestiegen ist, seitdem jedoch stabil blieb; auch der Rückgang der Verordnungsprävalenz bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS von ca. 2008 bis zum Jahr 2013 wurde hier wie in anderen Studien beobachtet. Zum anderen zeigten sich in dem Studienzeitraum niedrige absolute Häufigkeiten sowie verhältnismäßig geringe Veränderungen im Anteil sowohl von (i) ausschließlich verhaltenstherapeutisch als auch von (ii) medikamentös und verhaltenstherapeutisch behandelten Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Dafür stiegen die durchschnittlichen kumulativen DDDs pro medikamentös behandelte Person von 2004 bis 2008 um ca. 30%.

5.2 Ausmaß und Charakteristika der Kombinationsbehandlung von Methylphenidat mit Antipsychotika

Scholle O., Banaschewski T., Enders D., Garbe E., Riedel O. (2018).

Use and Characteristics of Antipsychotic/Methylphenidate Combination Therapy in Children and Adolescents with a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 28(6), 415–422. [https://doi.org/10.1089/cap.2018.0024].

Aussagekräftige Daten zur Nutzung der Kombinationsbehandlung von Methylphenidat mit Antipsychotika in der Routineversorgung in Deutschland gab es bislang nicht. Insbesondere fehlten longitudinale Auswertungen mit langen Nachbeobachtungszeiten ab erstmaliger Methylphenidat-Verschreibung sowie Analysen auf Wirkstoffebene der Antipsychotika.

Die vorliegende Originalarbeit behandelte daher — basierend auf Routinedaten aus GePaRD — den gleichzeitigen Gebrauch von Antipsychotika und Methylphenidat über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu neun Jahren ab erstmaliger Methylphenidat-Verordnung. Untersucht wurden über 67.000 Kinder und Jugendliche von 0 bis 17 Jahren mit einer ADHS-Diagnose, die zwischen 2005 und 2013 — nach mindestens einem Jahr ohne Verschreibung von ADHS-Medikamenten — erstmalig Methylphenidat verordnet bekamen. Der kumulative Anteil derer, die mindestens eine Kombinationsbehandlung eines Antipsychotikums mit Methylphenidat erhalten haben, stieg innerhalb von neun Jahren auf über 6% an. Der am häufigsten in Kombination verschriebene antipsychotische Wirkstoff war Risperidon, gefolgt von den klassischen Antipsychotika Pipamperon und Tiaprid. Während mehr als 72% der Risperidon/Methylphenidat- und Tiaprid/Methylphenidat-Kombinationstherapie-Nutzenden Diagnosen aufwiesen, die für einen potentiell angemessenen Gebrauch sprechen, traf dies nur für 15% der Pipamperon/Methylphenidat-Kombinationstherapie-Erhaltenden zu. Ein Viertel der Personen mit einer Kombinationsbehandlung eines Antipsychotikums mit Methylphenidat erhielt innerhalb eines Jahres keine weitere Kombinationstherapie.

5.3 Prädiktoren für medikamentöse und Psychotherapie bei Kindern mit ADHS

Scholle O., Fegert J. M., Kollhorst B., Öztürk E. E., Riedel O., Kölch M. (2020).

Predictors for receiving medication and/or psychotherapy in children newly diagnosed with ADHD: A longitudinal population-based cohort study.

Journal of Attention Disorders, 24(2), 255–264. [https://doi.org/10.1177/1087054718816172].

Studien zur Nutzung von Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wurden bisher nahezu ausschließlich als (Querschnitt-)Trendanalysen von verordneten Medikamenten durchgeführt. Bislang fehlten die Berücksichtigung von nicht-medikamentösen Therapien sowie die longitudinale Betrachtung der Nutzung nach erstmaliger ADHS-Diagnose. Des Weiteren war unklar, welche Faktoren mit dem Einsatz von Therapien in der Routineversorgung assoziiert sind.

Diese Originalarbeit zeigt die Ergebnisse einer longitudinal angelegten Studie auf Basis von Routinedaten aus GePaRD, in der Kinder über einen Zeitraum von fünf Jahren nach erstmaliger ADHS-Diagnose im Jahr 2010 beobachtet wurden. In dieser Kohorte wurde die mindestens einmalige Inanspruchnahme jeglicher bei ADHS zugelassenen Medikamente sowie Psychotherapie untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass knapp ein Viertel der über 12.000 neu mit ADHS diagnostizierten Kinder innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung eine medikamentöse Therapie erhielten. Dieser Anteil erhöhte sich innerhalb von fünf Jahren nach inzidenter ADHS-Diagnose auf fast 37%. Medikamente und Psychotherapie wurden im ersten Jahr nach der Diagnose in 3% der Fälle in Anspruch genommen; dieser Anteil stieg nach fünf Jahren auf mehr als das Dreifache (10%) an. Ausschließlich Psychotherapie erhielten 6% der Kinder und Jugendlichen innerhalb eines Jahres und 11% bei einer Betrachtung von fünf Jahren nach erstmaliger ADHS-Diagnose. Zu den mit der Nutzung der Therapien assoziierten Faktoren lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Geschlecht, Alter, Fachgebiet der oder des Diagnostizierenden, Vorhandensein einer ADHS-Diagnose *mit* Hyperaktivität sowie psychiatrische Komorbiditäten zum Zeitpunkt der inzidenten Diagnose einen Einfluss hatten. Kinder mit ADHS und externalisierenden Symptomen — angezeigt durch komorbide Störungen des Sozialverhaltens — bekamen mit höherer Wahrscheinlichkeit sowohl medikamentöse als auch ausschließlich Psychotherapie im Vergleich zu keiner Behandlung; unter den jemals medikamentös Behandelten erhielten sie auch eher zusätzlich Psychotherapie. Internalisierende Symptome — angezeigt durch komorbide emotionale Störungen — erhöhten die Wahrscheinlichkeit des Erhalts von Psychotherapie im Allgemeinen, also

sowohl ausschließlicher Psychotherapie also auch Psychotherapie zusätzlich zu Medikamenten.

5.4 Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen

Scholle O., Jilani H., Riedel O., Banaschewski T., Hadjigeorgiou C., Hunsberger M., Iguacel I., Molnár D., Pala V., Russo P., Veidebaum T., Zaqout M., Pohlabeln H., on behalf of the I.Family Consortium (2019).

Use of nutritional supplements in youth with medicated and unmedicated attention-deficit/hyperactivity disorder.

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 29(1), 58–65. [https://doi.org/10.1089/cap.2018.0060].

Nahrungsergänzungsmittel sind ohne ärztliche Verordnung frei verfügbar und stellen daher ein niedrigschwelliges Angebot für eine potentiell elterlich initiierte Therapie bei von ADHS betroffenen Kindern und Jugendlichen dar. Die einzige Studie, die die Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln in Abhängigkeit vom ADHS-Status untersucht hat, verwendete Befragungsdaten aus den USA bis 2002. Zudem gab es noch keine Studie, die den Gebrauch abhängig vom ADHS-Medikationsstatus untersucht hat.

Diese Originalarbeit widmete sich der Frage, ob sich die Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS — getrennt nach solchen, die mit und solchen, die ohne Medikamente behandelt wurden — im Vergleich zu solchen ohne ADHS unterscheidet. Dazu wurden Fragebogendaten der I.Family-Studie, die zwischen 2013 und 2014 in acht europäischen Ländern durchgeführt worden ist, ausgewertet. Die Studienpopulation setzte sich aus ca. 5.000 Kindern und Jugendlichen ohne ADHS sowie 127 mit ADHS zusammen, von denen 51 zum Zeitpunkt der Befragung medikamentös behandelt worden waren. Die Nutzung jeglicher Nahrungsergänzungsmittel unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Die 14-Tage-Prävalenz des Gebrauchs von Nahrungsergänzungsmitteln lag zwischen 18 und 22%. Der gleichzeitige Gebrauch mehrerer unterschiedlicher Nahrungsergänzungsmittel jedoch war häufiger bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ohne medikamentöse Therapie (13%) im Vergleich zu denen ohne ADHS (5%) zu beobachten. Bei keinem der 51 Kinder und Jugendlichen mit medikamentös behandelter ADHS trat der Gebrauch mehrerer unterschiedlicher Nahrungsergänzungsmittel auf.

6 Diskussion

6.1 Ergebnisse

Die Erkenntnisse aus den dieser kumulativen Dissertation zugrundeliegenden eigenen Publikationen (P1–P4, s. Abschnitt 9.1) beantworten wichtige Fragen zur Nutzung medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS.

In der Publikation P1 ging es um die Frage, wodurch der gesteigerte Verbrauch von Methylphenidat bis zum Jahr 2008 zu erklären ist. Als wesentliche Faktoren wurden eine steigende (administrative) Prävalenz von ADHS sowie größere Verschreibungsmengen pro medikamentös behandeltem Kind identifiziert. Vor dem Hintergrund, dass die Anzahl in Deutschland verordneter DDDs von 1990 bis 2010 um den Faktor 187 gestiegen ist (Garbe et al., 2012), ist diese Frage klinisch äußerst relevant.

Da in dieser Dissertation die Therapie im Vordergrund steht, sei an dieser Stelle nur kurz auf die Ergebnisse zur Prävalenz von ADHS eingegangen, die ebenfalls in Publikation P1 untersucht wurde. Bis zum Jahr 2010/2011 stieg die administrative Prävalenz von ADHS kontinuierlich; seitdem wurde ein Plateau erreicht, welches sich mindestens bis zum Jahr 2016 fortsetzte (Akmatov et al., 2018), wobei aktuelle Zahlen derzeit noch nicht vorliegen. Wie im Abschnitt 2.2 dargelegt, hat sich die *wahre* Prävalenz von ADHS in den letzten drei Jahrzehnten nicht geändert (Polanczyk et al., 2014). Der Anstieg der *administrativen* Prävalenz bis zum Jahr 2010/2011 wurde mit einer zunehmend besseren Erkennung der Erkrankung sowie einer spezifischeren Kodierung von „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität“ (F98.8) hin zu „Hyperkinetische Störung“ (F90) begründet (Roick & Waltersbacher, 2016). Letzteres kann dabei als weniger bedeutend eingeschätzt werden, da Bachmann et al. (2017a) unter Berücksichtigung des Codes F98.8 ebenfalls einen Anstieg der Diagnoseprävalenz von ADHS feststellten. In der Studienpopulation, die für die Publikation P3 verwendet worden ist, ließ sich für das Jahr 2010 eine administrative Prävalenz von ADHS in einer Größenordnung errechnen, die man auch in einer Feldstudie anhand einer Symptom-Checkliste nach DSM-4-TR-Kriterien bestimmt hat (Döpfner et al., 2008a). Seit dem Jahr 2010/2011 scheint sich also die Diagnosehäufigkeit von ADHS auf einem Niveau zu halten, welches nicht höher liegt als das, was aus systematischen epidemiologischen Studien zu erwarten wäre.

Der Rückgang der Verordnungsprävalenz von ADHS-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS-Diagnose, der in der Publikation P1 etwa seit dem Jahr 2008 bis 2013 zu beobachten war, zeigte sich auch in anderen Untersuchungen (Akmatov et al.,

2019; Bachmann, Philipsen, & Hoffmann, 2017a; Roick & Waltersbacher, 2016). Dabei konnten Akmatov et al. (2019) mittels aktuellerer Daten zeigen, dass das 2014 erreichte Niveau bis mindestens 2016 (also bis zum letzten ausgewerteten Studienjahr) anhielt.

In einigen Studien wurden Trends der Verordnungsprävalenz von ADHS-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen allgemein — also unabhängig vom Vorliegen einer ADHS-Diagnose — untersucht. Dabei zeigte eine länderübergreifende Vergleichsstudie, dass die Verordnungsprävalenz in Deutschland, den USA sowie Dänemark etwa seit den Jahren 2009/2010 ein Plateau erreicht zu haben scheint (Bachmann, Wijlaars, Kalverdijk, Burcu, et al., 2017b). Die Autorinnen und Autoren bringen dies in einen zeitlichen Zusammenhang mit Änderungen der Produktinformation über Methylphenidat durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) sowie Einschränkungen der Verordnungsfähigkeit von Methylphenidat durch den G-BA. Letztere wurden auch in der Publikation P1 als eine der Erklärungen für die seit etwa 2009 beobachtete stagnierende durchschnittliche Menge an verschriebenem Methylphenidat pro medikamentös behandeltem ADHS-Fall diskutiert. Die gleiche Beobachtung wurde auch in dänischen Daten gemacht: Seit dem Jahr 2009 blieb die mediane verschriebene Dosis von ADHS-Medikamenten auf einem Plateau (Pottegård et al., 2013).

Die Entscheidung des G-BA zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Stimulanzien (wie Methylphenidat) folgte als Konsequenz aus den Ergebnissen des im Jahr 2009 abgeschlossenen europäischen Risikobewertungsverfahrens (vgl. Abschnitt 4.1). Nicht in jedem europäischen Land sind Veränderungen im Trend der Verordnungsprävalenz ab dem Jahr 2009 zu erkennen, obwohl die Risikominimierungsmaßnahme — neue und einheitliche Verschreibungsempfehlungen — von allen Staaten des europäischen Wirtschaftsraums (EU-Staaten sowie Norwegen, Island und Liechtenstein) implementiert werden musste. In den Niederlanden beispielsweise stieg die Verordnungsprävalenz bis zum Ende des Studienzeitraums 2012 nach Bachmann et al. (2017b) kontinuierlich an und übertraf seit 2011 sogar die der USA. In Dänemark hingegen war die Verordnungsprävalenz im Jahr 2013 sogar erstmalig rückläufig (Raman et al., 2018).

Neben den bereits erwähnten Veränderungen im Gebrauch von ADHS-Medikamenten in Deutschland seit den Jahren 2009/2010, die in der Publikation P1 sowie in anderen Studien zu sehen waren, gibt es weitere wichtige Veränderungen ab diesem Zeitpunkt. Der Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Neuverordnungen von Stimulanzien ist seitdem rückläufig; außerdem wurden Neuverordnungen von Stimulanzien häufiger von Spezialistinnen bzw. Spezialisten ausgestellt (Abbas et al., 2016). Die verordnenden Fachgruppen der Ärztinnen und Ärzte wurden auch von Akmatov et al. (2019) ausgewertet: Der Anteil der ADHS-spezifischen Verordnungen durch Fachärztinnen und Fachärzte der Kinder- und

Jugendpsychiatrie und -psychotherapie stieg seit dem Jahr 2009 kontinuierlich und bis 2016 um fast 50% auf einen absoluten Anteil von 41% an; die Anteile aller anderen Fachgruppen reduzierten sich. Diese Entwicklung passt zu den seit 2010 bestehenden Vorgaben des G-BA, dass Stimulanzien nur von einer Spezialistin bzw. einem Spezialisten für Verhaltensstörungen verordnet werden sollten (vgl. Abschnitt 4.1). Hinsichtlich nicht-medikamentöser Therapien wurde in der Publikation P1 festgestellt, dass der Anteil an Kindern und Jugendlichen mit ADHS, die mit Verhaltenstherapie behandelt werden, mit weniger als 6% zu klein war, als dass diese Therapieform als Erklärung für Variationen im Anteil medikamentös Behandelter bedeutsam sein könnte. Es ist jedoch auffällig, dass der Anteil ab dem Jahr 2010 sprunghaft angestiegen ist. Außerdem haben die Analysen im Rahmen der Publikation P3 gezeigt, dass Verhaltenstherapie nicht die einzige Form der Psychotherapie ist, die bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS abgerechnet wird. Es kann daher vermutet werden, dass die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Stimulanzien durch den G-BA zu einer zunehmenden Inanspruchnahme von Psychotherapie geführt hat.

Hinsichtlich der Nutzung von ADHS-Therapien im Zeitverlauf ist zusammenfassend festzustellen, dass sich in Deutschland seit den Jahren 2009/2010 ein Wandel in der Nutzung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien zur Behandlung von ADHS andeutet, der auf die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen auf europäischer und nationaler Ebene schließen lässt.

Künftige Studien sollten ergründen, warum die europäischen Risikominimierungsmaß-nahmen je nach Land offenbar so unterschiedlich wirksam gewesen sind. Außerdem sollte auf nationaler Ebene — neben dem kontinuierlichen Monitoring des allgemeinen Gebrauchs von ADHS-Medikamenten — untersucht werden, welche Rolle Lisdexamfetamin in der Verschreibungspraxis zukommt. Dieser Wirkstoff ist in Deutschland seit 2013 als Zweitlinientherapie nach unzureichendem Ansprechen auf Methylphenidat verfügbar. Seit der Markteinführung stieg der Verordnungsanteil kontinuierlich und übertraf bereits seit 2014 dem von Atomoxetin (Akmatov et al., 2019; Bachmann, Philipsen, & Hoffmann, 2017a). Zwar hat Lisdexamfetamin im Vergleich zu Methylphenidat eine längere Wirkdauer, wodurch eine einmalige Gabe am Tag ausreicht, was wiederum die Adhärenz für einen Teil der Behandelten verbessern kann (Setyawan et al., 2013). Jedoch birgt es auch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil (Padilha, Virtuoso, Tonin, Borba, & Pontarolo, 2018). Eine unverhältnismäßige und nicht zulassungskonforme Bevorzugung von Lisdexamfetamin gegenüber Methylphenidat sollte daher kritisch gesehen und beispielsweise anhand von Routinedaten untersucht werden.

Die Publikation P2 widmete sich der Frage, in welchem Ausmaß Methylphenidat und Antipsychotika in Deutschland in Kombination verschrieben werden; welche konkreten Antipsychotika verschrieben worden sind; und ob der Gebrauch bzw. die Auswahl des Antipsychotikums als angemessen betrachtet werden kann. Innerhalb einer maximalen Nachbeobachtungsdauer von neun Jahren ab erstmaliger Methylphenidat-Verschreibung stieg der kumulative Anteil der Kinder und Jugendlichen, denen jemals ein Antipsychotikum in Kombination mit Methylphenidat verschrieben wurde, kontinuierlich an — ohne ein Plateau erreicht zu haben. Risperidon, Pipamperon und Tiaprid waren die mit Abstand am häufigsten verschriebenen Antipsychotika. Der Großteil der Risperidon- und Tiaprid-Nutzenden hatte einen — gemäß Zulassung und/oder Leitlinien — potentiell angemessenen Gebrauch; bei Pipamperon-Nutzenden war dieser Anteil jedoch niedrig.

Wie in Abschnitt 4.2 dargelegt, waren die Fragestellungen dieser Studie vor allem deshalb von Relevanz, weil in Deutschland vergleichsweise häufig klassische Antipsychotika verschrieben werden (Kalverdijk et al., 2017), und es zur Sicherheit der Kombination mit Methylphenidat kaum Studien gibt (Linton, Barr, Honer, & Procyshyn, 2013). Vor allem für den zu diesem Antipsychotika-Typ gehörenden Wirkstoff Pipamperon konnte gar keine Sicherheits-Studie gefunden werden. Pipamperon stand im Jahr 2012 an zweiter Stelle der häufigsten bei Kindern und Jugendlichen allgemein verordneten Antipsychotika (Bachmann et al., 2014). Daher war es wichtig zu untersuchen, welche Rolle dieses Antipsychotikum in der kombinierten Anwendung mit Methylphenidat einnimmt.

Die Ergebnisse der Publikation P2 machen deutlich, dass Risperidon eine noch größere Rolle unter den Antipsychotika einnimmt, wenn es sich um Kombinationsverordnungen mit Methylphenidat handelt. Diese Wahl ist grundsätzlich nachvollziehbar, da zu dieser Kombinationsbehandlung bereits Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (Aman et al., 2014; Javelot et al., 2014; Linton et al., 2013); außerdem wird der kombinierte Gebrauch in der Fachinformation zu Risperidon positiv erwähnt (EMA, 2008). Auch die Kombination mit Tiaprid bei Tic-Störungen ist nachvollziehbar, da dieses Antipsychotikum in Leitlinien empfohlen wird (Roessner et al., 2011).

Der relativ hohe Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Methylphenidat/Pipamperon-Kombinationstherapie ist überraschend. Auffällig ist, dass Methylphenidat/Risperidon- und Methylphenidat/Pipamperon-Nutzende nach den Ergebnissen der Publikation P2 ein recht ähnliches Profil an psychiatrischen Komorbiditäten aufweisen. Mögliche Gründe aus Sicht der Ärztin bzw. des Arztes, Pipamperon statt Risperidon zu verordnen, könnten auf die Zulassung und die damit verbundenen Formulierungen in der Fachinformation zurückzuführen sein. Pipamperon ist deutlich vor dem 1976 verabschiedeten Arzneimittelgesetz, auf dem die heutige Fassung beruht, auf den Markt gekommen. Die

Angabe der Anwendungsgebiete[1] sind mit „Schlafstörungen“ sowie „psychomotorische Erregungszustände“ ist heutige Verhältnisse recht unspezifisch angegeben. Im Abschnitt zur Dosierung und Art der Anwendung heißt es, dass Pipamperon bei Kindern und Jugendlichen „nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“ verordnet werden sollte — ohne dass ein Mindestalter angegeben ist. Für Risperidon hingegen gibt es deutlich klarer formulierte Anwendungsgebiete: Es ist zur „symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung [...]“ indiziert. Diese strengeren Vorgaben für Risperidon könnten manchen Verordnenden suggerieren, dass es sich bei Pipamperon um die „sicherere“ Alternative handelt bzw. sie zu der Fehlannahme verleiten, dass sie mit Pipamperon on-label verordnen. Die Ergebnisse der Publikation P2 zeigen jedoch, dass der Großteil der Pipamperon-Nutzenden keine zulassungskonformen Diagnosen aufwies.

In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob die in der S3-Leitlinie klarer formulierten Empfehlungen zur Anwendung von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS (vgl. Abschnitt 3.3) zu einer entsprechend rationaleren Verschreibungspraxis führen. Falls dann weiterhin Optimierungsbedarf festgestellt werden sollte, könnten Untersuchungen beispielsweise mittels Fragebögen an Verordnende zum Verständnis des Hintergrunds für die häufige Verordnung von Pipamperon in Deutschland beitragen. Weiterhin werfen die Ergebnisse der Arbeit P2 die Frage auf, ob in den ca. 15% der Erstkombinationen, in denen das Antipsychotikum und Methylphenidat in unterschiedlichen Praxen verordnet wurden, die Verordnenden der einen von der jeweils anderen Medikation Kenntnis hatten, ob also möglicherweise nicht intendierte Kombinationsbehandlungen vorlagen. Außerdem sollte untersucht werden, wie sicher der Gebrauch von Pipamperon bzw. klassischen Antipsychotika allgemein sowie in Kombination mit Methylphenidat und anderen ADHS-Medikamenten ist. Auch wenn die Empfehlungen in der S3-Leitlinie bezüglich des Einsatzes von Antipsychotika klarer formuliert sind, spricht einiges dafür, sich diesem Thema — beispielsweise in einem Entscheidungsbaum — in der Leitlinie noch ausführlicher zu widmen. Methylphenidat war im Jahr 2016 das am häufigsten wiederkehrend verordnete verschreibungspflichtige Arzneimittel bei Jungen im Alter zwischen 6 und 17 Jahren und bei Mädchen im Alter zwischen 6 und 12 Jahren [unveröffentlichte Ergebnisse auf Basis von GePaRD]. Die Publikation P2 hat gezeigt, dass ein bedeutsamer Anteil von mit

[1] Sämtliche Zitate sind Fachinformationen gängiger Präparate entnommen, die über https://www.fachinfo.de abgerufen wurden.

Methylphenidat behandelten Kindern und Jugendlichen eine Kombinationsbehandlung mit Antipsychotika erhält. Diese Faktoren unterstreichen die Public-Health-Relevanz.

In der Publikation P3 wurde sowohl der Gebrauch von ADHS-Medikamenten als auch die Nutzung von Psychotherapie über einen Zeitraum von fünf Jahren nach erstmaliger ADHS-Diagnose bei Kindern untersucht. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass in Deutschland die Besonderheit herrscht, dass sowohl ADHS-Arzneimittel als auch Psychotherapie für Kinder grundsätzlich im Leistungskatalog der GKV enthalten sind und beide Therapien ohne direkte Kosten für die Eltern in Anspruch genommen werden können. Dadurch hatte die zugrundliegende Studienpopulation — zumindest formell gesehen — den gleichen Zugang zu den beiden Therapien. Außerdem ist die freie Wahl für ärztliches und psychotherapeutisches Fachpersonal in Deutschland eine Besonderheit (Busse & Blümel, 2014). Diese Bedingungen stellen einen Vorteil für die Bearbeitung der in der Arbeit P3 adressierten Fragestellungen dar, da Kinder bzw. Eltern in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern leichter zwischen diesen Therapieoptionen wählen können.

ADHS-Medikamente wurden früh nach der initialen ADHS-Diagnose verordnet und verhältnismäßig wenige Kinder bekamen im ersten Jahr Psychotherapie. Innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose bekam gut ein Drittel ADHS-Medikamente, und von diesen jemals medikamentös behandelten Kindern erhielten relativ wenige zusätzlich Psychotherapie (deutlich unter einem Drittel). Ein überraschend hoher Anteil an allen Kindern bekam ausschließlich Psychotherapie (mehr als 1 von 10). Es konnte nicht untersucht werden, ob die ausschließlich mit Psychotherapie behandelten Kinder ausreichend auf die Behandlung angesprochen haben, oder ob in dieser Gruppe Medikamente (von den Behandelnden, den Betroffenen oder den Eltern; s. u.) abgelehnt wurden. In diesen Fällen könnte auch die Symptomatik anderer Störungen als von ADHS im Vordergrund gestanden haben; dagegen spricht jedoch, dass selbst in dieser Gruppe ADHS-Diagnosen (insbesondere Hyperkinetische Störungen) von den Behandelnden als häufigste psychische und Verhaltensstörung kodiert wurden.

Grundsätzlich niedrige Anteile psychotherapeutisch behandelter Kinder und Jugendlicher mit ADHS wurden — sowohl anhand von Abrechnungsdaten als auch über repräsentative Befragungen — ebenfalls in den USA festgestellt (Danielson, Visser, Chronis-Tuscano, & DuPaul, 2018; Gellad et al., 2014). Neben der Verfügbarkeit von Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten (Abbas et al., 2017) dürften Präferenzen der Eltern, des Kindes und des Diagnostizierenden für nicht-medikamentöse Therapien einen Einfluss darauf haben, wie

viele Kinder Psychotherapie in Anspruch nehmen (Gellad et al., 2014). Diese Faktoren konnten mit der vorliegenden Datenbasis für die Publikation P3 nicht untersucht werden.

Es konnten in dieser Publikation jedoch einige andere Faktoren identifiziert werden, die — zum Zeitpunkt der inzidenten Diagnose gemessen — mit der Nutzung von ADHS-Medikamenten und/oder Psychotherapie innerhalb der nächsten fünf Jahre assoziiert waren. Anstatt diese Prädiktoren (wie in der Originalarbeit P3) für die einzelnen Therapievergleiche zu diskutieren, sollen im Folgenden die Gesamtergebnisse inhaltlich eingeordnet werden.

Neben Alter und Geschlecht beeinflusste die Fachgruppe des oder der Diagnostizierenden, ob ein Kind Medikamente und/oder Psychotherapie erhielt. Damit wird die Vermutung von Kovshoff et al. (2012), dass die Berufsausbildung der Ärztinnen und Ärzte ausschlaggebend für die Verordnung ist, bestätigt. Neben der tatsächlichen Präferenz für die Einleitung einer Therapie in Abhängigkeit von der Fachgruppe der Ärztin oder des Arztes könnte sich der Schweregrad der ADHS-Symptomatik der Behandelten unterschieden haben. Obwohl mittels eines Proxys versucht wurde, nach ADHS-Schweregrad zu kontrollieren, könnten immer noch Unterschiede im Grad der Symptomatik vorgelegen haben, die durch die vorliegende Datenbasis nicht erfasst wurden. Bezüglich des Proxys zeigten sich plausible Ergebnisse, da Kinder mit einer Erstdiagnose *mit* Hyperaktivität eine deutlich erhöhte Chance hatten, später ADHS-Arzneimittel verschrieben zu bekommen. Weiterhin sind die Ergebnisse hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten aus klinischer Sicht plausibel, da sich belastende Begleiterkrankungen (wie Störungen des Sozialverhaltens) zum Zeitpunkt der initialen ADHS-Diagnose als Prädiktoren sowohl für die spätere Verordnung von ADHS-Medikamenten als auch für die Nutzung von Psychotherapie herausgestellt haben.

Die Ergebnisse der Publikation P3 sprechen zum einen *für* die ärztliche Leitlinienadhärenz, da Betroffene mit einem schwerwiegenderen bzw. komplexeren Erscheinungsbild zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eher behandelt worden sind. Dagegen spricht jedoch u. a., dass wenige jemals medikamentös behandelte Kinder auch psychotherapeutisch behandelt worden sind. Dies wiederum könnte auch daran gelegen haben, dass die verwendete Definition für Psychotherapie zu streng war. Neben der in dieser Arbeit erfassten sogenannten Richtlinien-Psychotherapie wird ärztlichen Interventionen mit psychotherapeutischem Charakter eine gewisse Bedeutung beigemessen, die v. a. von Fachärztinnen und Fachärzten der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie eher mit Gesprächsleistungen erfolgt; außerdem arbeitet diese Fachgruppe häufig mit einem sozialpsychiatrischen Team zusammen (Herpertz et al., 2011). Dies könnte auch erklären, warum in der eigenen Arbeit P3 diejenigen Kinder, die erstmalig von einer Kinder- und Jugendpsychiaterin bzw. einem Kinder- und Jugendpsychiater die Diagnose ADHS erhielten, eine geringere Chance hatten zusätzlich zur ADHS-Medikation Psychotherapie zu

erhalten, als Kinder die erstmalig von einer Kinderärztin oder einem Kinderarzt diagnostiziert wurden. Aus klinischer Sicht wäre es sinnvoll zu überprüfen, ob sich durch die Berücksichtigung der ärztlichen Gesprächsleistungen der Anteil psychotherapeutisch behandelter Kinder und Jugendlicher mit ADHS erhöht.[2]

Mit Nahrungsergänzungsmitteln wurde in der Publikation P4 die Nutzung einer weiteren nicht-medikamentösen Therapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS untersucht. Das Studienziel war es, Unterschiede im Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln zwischen Kindern mit ADHS — getrennt nach solchen, die mit und solchen, die ohne Medikamente behandelt wurden — im Vergleich zu denen ohne ADHS zu untersuchen. Der Gebrauch *jeglicher* Nahrungsergänzungsmittel unterschied sich nicht zwischen den Gruppen; jedoch war ein gleichzeitiger Gebrauch *mehrerer unterschiedlicher* Nahrungsergänzungsmittel häufiger bei nicht mit Medikamenten behandelten ADHS-Kindern zu beobachten. Ein Vergleich mit anderen Studien kann nur indirekt erfolgen, da es bisher keine Untersuchung gab, die die Gruppe der Kinder mit ADHS getrennt nach Medikationsstatus betrachtet sowie die Einnahme mehrerer unterschiedlicher Nahrungsergänzungsmittel untersucht hat.

Die wichtigste Vergleichsstudie stellt die mit NHANES-Daten durchgeführte Untersuchung von Gardiner et al. (2008) dar. Hinsichtlich der Nutzung *jeglicher* Nahrungsergänzungsmittel konnten ihre Ergebnisse in wesentlichen Punkten mit denen der eigenen Arbeit P4 reproduziert werden: Nicht ADHS, wohl aber der Gebrauch verschreibungspflichtiger Arzneimittel war mit einem statistisch signifikant erhöhten Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln assoziiert; Multivitamine und Vitamin C waren insgesamt die am häufigsten eingenommenen Mittel; und die Prävalenz jeglichen Gebrauchs war vergleichbar in beiden Studien. Ergänzend zeigen nun die Ergebnisse der Publikation P4, dass es Unterschiede im Gebrauch *mehrerer unterschiedlicher* Nahrungsergänzungsmittel gibt. Es könnte sein, dass damit eine Subgruppe von Kindern und Jugendlichen mit ADHS identifiziert worden ist, die eine — höchstwahrscheinlich elterlich initiierte — Behandlung mit mehreren unterschiedlichen Nahrungsergänzungsmitteln *anstelle* einer medikamentösen Behandlung erhalten hat. Die Datengrundlage der Studie erlaubte keine Rückschlüsse darauf, ob die Kinder von der Einnahme dieser Mittel profitierten. Unter der Annahme, dass für diese Kinder evidenzbasierte Therapien wie Psychotherapie und/oder Medikamente

[2] Zu dieser Fragestellung wurde ein vom Betreuer des Autors sowie vom Autor dieser Arbeit eingereichter Projektantrag im Herbst 2019 bewilligt.

indiziert gewesen wären, und mehrere Nahrungsergänzungsmittel aufgrund unzureichenden Ansprechens auf ein Einzelpräparat eingenommen wurden, sollte dieser therapeutische Ansatz kritisch gesehen werden.

In der Subgruppe der nicht mit Medikamenten behandelten Kinder mit ADHS, welche mehrere unterschiedliche Nahrungsergänzungsmittel genommen haben, waren Omega-3-Fettsäuren und Vitamin D die am häufigsten eingesetzten Nahrungsergänzungsmittel. Für beide dieser Mittel — Omega-3-Fettsäuren (R. E. Cooper, Tye, Kuntsi, Vassos, & Asherson, 2015; 2016; NICE, 2019) sowie Vitamin D (Yang & Li, 2019) — ist die Evidenz noch unzureichend, um sie gegenüber den in Leitlinien empfohlenen Therapien zu bevorzugen. Dahingegen könnten Omega-3-Fettsäuren durchaus eine Rolle spielen, um in Kombination mit ADHS-Medikamenten deren Dosierung zu reduzieren (Königs & Kiliaan, 2016; Lange et al., 2017); bei Kindern mit subklinischen Ausprägungen bzw. ersten Anzeichen von ADHS (Sonuga-Barke, 2015); oder wenn Eltern und/oder Betroffene selbst nach eingehender Aufklärung Medikamente oder Psychotherapie ablehnen. Auch die Kombination von Vitamin D mit Methylphenidat scheint ADHS-Symptome ohne schwerwiegende Nebenwirkungen zusätzlich zu reduzieren (Gan et al., 2019). Es fehlen hierzu jedoch RCTs höherer Qualität, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit besser beurteilen zu können.

Da Nahrungsergänzungsmittel üblicherweise nicht von der GKV erstattet werden, können sie eine — potentiell unnötige — finanzielle Belastung für die Familie darstellen, welche in Familien mit ADHS-Kindern ohnehin schon erhöht ist (vgl. Abschnitt 2.5). Unzweifelhaft sollte eine im Allgemeinen eher kleine Effektstärke einzelner Nahrungsergänzungsmittel (Faraone et al., 2015; Sonuga-Barke et al., 2013; Stevenson et al., 2014) — sofern im individuellen Fall nicht ausreichend wirksam — nicht dazu verleiten, den Effekt durch die zusätzliche Gabe weiterer Nahrungsergänzungsmittel verstärken zu wollen. Anstatt verschiedene Nahrungsergänzungsmittel zu kombinieren, könnten aufeinander abgestimmte und hoch bioverfügbare Multivitamin/Multimineral-Präparate zumindest zur Behandlung von beeinträchtigenden komorbiden Symptomen vielversprechend sein (Rucklidge et al., 2018).

In der Publikation P4 konnte nicht untersucht werden, ob die Eltern mit den Ärztinnen und Ärzten der Kinder über diese — potentiell elterlich initiierte — Intervention aus dem Bereich der komplementär- und alternativmedizinischen Maßnahmen gesprochen haben. Andere Untersuchungen lassen vermuten, dass mindestens ein Drittel der Eltern dies nicht tut (Chan et al., 2003; Sinha & Efron, 2005). Zudem wird berichtet, dass es oft zu einer Verzögerung des Einsatzes von evidenzbasierten Therapien der ADHS durch die Nutzung solcher Maßnahmen kommt (Hurt & Arnold, 2014; Vohra, Brulotte, Le, Charrois, & Laeeque, 2009). Eine größere Bereitschaft bei Eltern und Jugendlichen, psychosoziale und medikamentöse Therapien bei ADHS zu nutzen, wurde bei denjenigen beobachtet, die über ein größeres

Wissen über die Therapien verfügten sowie bei denen, die die Behandlung als akzeptabel und hilfreich erachteten (Bussing et al., 2012). Daher kann aus klinischer Sicht geschlussfolgert werden, dass das behandelnde ärztliche Fachpersonal aktiv nachfragen sollte, ob Nahrungsergänzungsmittel von den Eltern gegenüber (indizierten) Medikamenten zur Behandlung von ADHS-Symptomen bevorzugt werden; außerdem sollten Eltern über den derzeitigen Stand der Wissenschaft zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von evidenzbasierten Therapien aufgeklärt werden.

Die Therapien, deren Nutzung im Rahmen dieser Dissertation erforscht worden ist, umfassen alle vier Arten: „Medikamente“, „Psychologische Interventionen“, „Komplementär- und alternativmedizinische Maßnahmen“, sowie „Kombinierte Interventionen“ (siehe Abbildung 1; Kapitel 3). Gerade im Bereich der nicht-medikamentösen Therapien gibt es — neben der in dieser Arbeit betrachteten Psychotherapie sowie Nahrungsergänzungsmitteln — noch weitere Therapieformen, deren Nutzung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS bisher kaum untersucht ist (z. B. Psychoedukation der Eltern sowie Ergotherapie). Dabei sollte bei Anwendungsstudien der Fokus darauf gelegt werden, ob Therapien leitliniengerecht und damit rational eingesetzt werden. Der Einsatz (noch) nicht ausreichend hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüfter Therapien sollte v. a. nicht zur Verzögerung oder Verhinderung wirkungsvollerer Therapien führen sowie keine unnötige finanzielle Belastung der Familie oder des Gesundheitssystems darstellen. Zu den noch ungenügend geprüften Therapien gehören v. a. Neurofeedback, diätetische Therapien, Phytotherapie, homöopathische Mittel, Akupunktur sowie Ergotherapie. Dabei steht man für die Erforschung der Nutzung der meisten dieser Therapien vor der Herausforderung, eine geeignete Datengrundlage zu finden — v. a., um Rückschlüsse auf eine möglichst unselektierte Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose ADHS zu ziehen.

6.2 Verwendete Datengrundlage

In den Publikationen P1–P3 wurden GKV-Daten zur Beantwortung der Studienfragen verwendet. Diese stellen klassische Sekundärdaten dar, da sie für die Forschung über ihren originären Verwendungszweck — der Abrechnung zwischen Leistungserbringenden und Krankenversicherung — hinaus analysiert wurden. In der Publikation P4 wurden Daten einer Feldstudie verwendet, welche zu Forschungszwecken durchgeführt worden ist — bei diesen Daten handelt es sich somit um Primärdaten (Swart et al., 2015).

Die vier dieser Dissertation zugrunde liegenden Publikationen untersuchten direkt (P1–P3) oder indirekt (P4) den Arzneimittelgebrauch. Die Verwendung von GKV-Daten (P1–P3) erlaubte eine effiziente Identifizierung von Arzneimitteln, da die in Apotheken abgegebenen

Präparate zum Zwecke der Abrechnung systematisch elektronisch verarbeitet werden. Die Identifizierung erfolgte dabei mittels Codes des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikationssystems. Eine solche Kodierung stand für die durch Fragebögen in Freitexten erfassten Arzneimittel in der Nahrungsergänzungsmittelstudie (P4) nicht zur Verfügung — die Freitexte mussten einzeln überprüft und kodiert werden. Im Zuge dessen wurden verschreibungspflichtige Arzneimittel markiert, da die Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente als wichtiger erklärender Faktor für den Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln aus vorherigen Studien bekannt war. Als Schwäche der verwendeten Fragebogendaten stellte sich heraus, dass — obwohl die Eintragungen von geschulten Interviewenden gemacht wurden — die Angaben oft nicht ausreichend präzise oder die Arzneimittel/Wirkstoffe falsch geschrieben waren. Hier wäre es von Vorteil gewesen, wenn wie in KiGGS Welle 2 die mitgebrachten Präparate eingescannt worden wären (Knopf, Sarganas, Grams, Du, & Poethko-Müller, 2019), um systematisch Informationen wie den ATC-Code oder Angaben zur Verschreibungspflicht erhalten zu können.

Für die Auswertungen zum Arzneimittelgebrauch im Rahmen dieser Dissertation hatte die Verwendung von GKV-Daten Stärken (1.) durch die große Stichprobe sowie (2.) durch die longitudinale und lückenlose Erfassung aller erstatteten Arzneimittel auf Personenebene. Die große Stichprobe erlaubte in P1 eine Standardisierung nach Geschlecht, 1-Jahres-Altersgruppen und Region, sowie die Ermittlung präziser Schätzer für die Maßzahlen zum Methylphenidat-Gebrauch. Weiterhin war in P2 die Bestimmung des kumulativen Anteils von Methylphenidat/Antipsychotika-Kombinationsnutzenden bis zu neun Jahren nach initialer Methylphenidat-Verschreibung sowie Auswertungen auf Wirkstoffebene der Antipsychotika möglich. In P3 konnten — ebenfalls durch die große Stichprobe — auch verhältnismäßig seltene Charakteristika als potentielle Prädiktoren für den Gebrauch von ADHS-Medikamenten untersucht werden. Allgemein ist bei der Interpretation der Ergebnisse, die auf GKV-Daten basieren, einschränkend zu beachten, dass nicht bekannt ist, ob, wie und wann die in der Apotheke abgeholten Arzneimittel tatsächlich eingenommen werden. GKV-Daten sind jedoch grundsätzlich gut geeignet, die Dauer einer Arzneimitteltherapie anhand von sukzessiv eingelösten Rezepten zu schätzen. So zeigten Garbe et al. (2012) mit Daten aus GePaRD, dass etwa ein Fünftel der Kinder und Jugendlichen nach 6 Monaten die ADHS-Medikation beenden.

Aufgrund der Prominenz psychotherapeutischer Interventionen in Leitlinien bei gleichzeitigem Mangel an Daten zur Nutzung von Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS in der Routineversorgung erschien es sinnvoll, diese zu

untersuchen. Im Rahmen dieser Dissertation wurden dafür ausschließlich GKV-Daten verwendet. Die Identifizierung erfolgte anhand von Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM), über den vertragsärztliche bzw. vertragspsychotherapeutische Leistungen in der ambulanten Versorgung mit der GKV abgerechnet werden. In der Publikation P1 wurden dafür bestimmte Ziffern für Verhaltenstherapie verwendet, für deren Abrechnung eine vorherige Genehmigung von der Krankenkasse erforderlich ist. Für die Publikation P3 hingegen wurden sämtliche Ziffern der Richtlinien-Psychotherapie verwendet — also v. a. auch die von probatorischen Sitzungen, für die noch kein Genehmigungsverfahren erforderlich ist; außerdem wurden nicht nur EBM-Ziffern für Verhaltenstherapie, sondern auch psychoanalytische bzw. tiefenpsychologische Verfahren eingeschlossen. Diese unterschiedliche Methodik ist in der jeweiligen Fragestellung begründet. In P1 ging es darum, mögliche Erklärungen für die Veränderungen im Gebrauch von ADHS-Medikamenten zu untersuchen. Dafür war es wichtig, Therapiealternativen für die Indikation „ADHS“ zu betrachten; und die Verhaltenstherapie gehört zu den nicht-medikamentösen Therapien der Wahl bei ADHS (vgl. Abschnitt 3.2). In P3 hingegen war die Frage, welcher Anteil von Kindern und Jugendlichen mit ADHS jemals Psychotherapie erhält — unabhängig davon, ob die Diagnose ADHS der Anlass für die psychotherapeutische Behandlung ist.

Wie im vorherigen Abschnitt 6.1 dargestellt, könnte die ausschließliche Betrachtung von Richtlinien-Psychotherapie zu einer Unterschätzung der Nutzung von (GKV-erstatteter) Psychotherapie geführt haben, da Fachärztinnen und Fachärzte der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie therapeutisch eher mit Gesprächsleistungen arbeiten (Herpertz et al., 2011). Diese Leistungen werden ebenfalls über den EBM abgerechnet; die entsprechenden EBM-Ziffern wurden bereits in Studien verwendet, in denen die Inanspruchnahme nicht-medikamentöser Leistungen bei Kindern und Jugendlichen mit irgendeiner psychiatrischen Diagnose untersucht wurde (Abbas et al., 2017; Lehmkuhl et al., 2009). Die geplanten Auswertungen im Rahmen des im vorherigen Abschnitt erwähnten Projektes werden zeigen, welchen Einfluss die Berücksichtigung dieser EBM-Ziffern auf den geschätzten Anteil an psychotherapeutisch behandelten Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat.

Da Nahrungsergänzungsmittel grundsätzlich nicht von den Krankenkassen erstattet werden, konnte deren in der Publikation P4 betrachtete Nutzung nicht mit GKV-Daten untersucht werden. Hierzu wurde auf Befragungsdaten zurückgegriffen, die im Rahmen einer Studie über die Ernährung, Lebensgewohnheiten und Gesundheit von Kindern, Jugendlichen und ihren Eltern in acht europäischen Ländern in den Jahren 2013–2014 erhoben wurden. Damit stellt diese Datenquelle eine der jüngsten in Europa dar, welche den Gebrauch von

Nahrungsergänzungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen erfasst. In der KiGGS Welle 2 wurde zwischen 2014 und 2017 ebenfalls der Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln in einer repräsentativen Stichprobe deutscher Kinder und Jugendlicher erfasst. Die einzige bislang veröffentlichte Studie mit diesen Daten betrachtete jedoch die gemeinsame Anwendung von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln (Knopf et al., 2019).

Statt wie bei den Arzneimitteln auf Freitexte (s. o.) konnte für die Analyse zum Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln auf vorgegebene Kategorien zurückgegriffen werden, die von den Interviewenden bei der Befragung der Eltern angekreuzt wurden. Der Frage nach der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in den letzten 14 Tagen folgte folgender Kommentar: „Bitte denken Sie auch an Vitamin- und Mineralstoffzusätze und/oder Fischöl". Dies könnte einer Untererfassung entgegengewirkt haben, da es als Laie schwierig sein kann, zwischen dem Status eines Arzneimittels und eines Nahrungsergänzungsmittels zu unterscheiden. Die Nennung von „Fischöl" ist gerade im Zusammenhang mit ADHS von Bedeutung, da diese Nahrungsergänzungsmittel typischerweise Omega-3-Fettsäuren enthalten, zu denen es eine relativ gute Datenlage zur Wirksamkeit gibt (vgl. Abschnitt 3.2). Eine allgemeine Limitation bei Befragungen ist es, dass sich das befragte Elternteil nicht an die Einnahme beispielweise eines Arzneimittels oder Nahrungsergänzungsmittels erinnert haben könnte. Vor dem Hintergrund, dass alternative Datenquellen wie GKV-Daten zur Erfassung der Nutzung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet sind, stellt die Befragung der Eltern jedoch ein brauchbares Mittel dar.

Da die Diagnose ADHS für die Fragestellungen dieser Dissertation nur eine untergeordnete Rolle einnimmt, werden im Folgenden lediglich die wesentlichen methodischen Aspekte dazu diskutiert. In den Publikationen P1 und P3 wurden ADHS-Fälle in GKV-Daten anhand eines Algorithmus identifiziert. Dabei reichte eine einzige ambulante ADHS-Diagnose bzw. nur eine Verschreibung eines ADHS-Medikamentes für die Identifizierung eines ADHS-Falls nicht aus; dieses Vorgehen sollte Kinder und Jugendliche ausschließen, die potentiell vorschnell diagnostiziert worden sein könnten. Wie man im Flussdiagramm in der Arbeit P3 nachvollziehen kann, wurden durch diesen Algorithmus etwa 20% aller Versicherten mit nur einer ADHS-Diagnose oder nur einer Verschreibung ausgeschlossen.

In der Publikation P3 wurde versucht, den Schweregrad der ADHS mittels GKV-Abrechnungsdaten unter Verwendung des ICD-10 abzubilden. Wie im Abschnitt 2.1 dargestellt, ist die „Hyperkinetische Störung" nach ICD-10 enger gefasst als „ADHS" nach DSM-5. Die Berücksichtigung des — zu jener Zeit (s. u.) relativ unspezifischen — Codes für „Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität" (F98.8) führte zu einer ADHS-Prävalenz, wie

sie anhand einer Feldstudie anhand von DSM-(4-)Kriterien erwartet worden wäre (vgl. vorherigen Abschnitt). Außerdem ist der Anteil an Kindern mit einer Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität ähnlich dem anderer Erhebungen (Counts, Nigg, Stawicki, Rappley, & Eye, 2005; Setyawan et al., 2018). Seit 2019 wird in der deutschen Modifikation des ICD-10 die Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität auf 5-Steller Ebene (F98.80) von den übrigen Begriffen (Daumenlutschen, exzessive Masturbation, Nägelkauen und Nasenbohren [alle unter F98.88]) getrennt. Hier wird es spannend sein zu untersuchen, inwiefern dieser nunmehr spezifische Code verwendet wird.

Für die Publikation P4 wurden jene Kinder und Jugendlichen zu ADHS-Fällen gezählt, für die die Einnahme von ADHS-Medikamenten angegeben wurde und/oder eine elterlich berichtete Diagnose einer ADHS vorlag. Auch wenn elterlich berichtete ADHS-Diagnosen (in einer US-amerikanischen Untersuchung) als valide eingeschätzt wurden (Visser, Danielson, Bitsko, Perou, & Blumberg, 2013), war die Zahl der ADHS-Fälle in der Publikation P4 niedriger als erwartet. Im Interview lautete die Frage: „Welche chronischen Krankheiten sind jemals [...] diagnostiziert worden (z. B. Asthma)?“, ohne dass explizit nach ADHS gefragt worden ist. Dies könnte die geringere Prävalenz von ADHS im Vergleich zu den Ergebnissen aus KiGGS z. T. erklären, da hier gefragt wurde: „Wurde bei Ihrem Kind jemals eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, auch als ADHS bezeichnet, diagnostiziert?“; außerdem sollte auch die Diagnose „Aufmerksamkeitsdefizit ohne Hyperaktivität“ im Elternfragebogen angegeben werden (Schlack et al., 2014).

Hinsichtlich der Repräsentativität beider im Rahmen dieser Dissertation verwendeten Datenquellen sind im Wesentlichen folgende Limitationen zu nennen. Bei der Studienpopulation der I.Family-Studie (P4) handelt es sich um willkürliche Stichproben [engl. convenience sample] aus den acht Ländern, die im Gegensatz zu den Teilnehmenden in KiGGS nicht notwendigerweise repräsentativ für die jeweilige Allgemeinbevölkerung sind. Bei GePaRD (P1–P3) handelt es sich um eine Stichprobe versicherter Personen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Morbidität, u. a. hinsichtlich psychischer Auffälligkeiten, bei krankenversicherten Kindern und Jugendlichen je nach Kassenart unterscheidet (Hoffmann & Bachmann, 2014). Obwohl GePaRD unterschiedliche Kassenarten enthält (drei Ersatzkassen und eine Allgemeine Ortskrankenkasse) und sie mit etwa 20% einen substantiellen Anteil der deutschen Allgemeinbevölkerung abdeckt, lässt sich die Repräsentativität für die deutsche Gesamtbevölkerung derzeit noch nicht abschließend bewerten. Hierzu sind weitere Studien nötig.

7 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit untersucht die Nutzung von Therapien zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Die untersuchten Therapien decken alle vier wesentlichen Arten von Therapien ab („Medikamente“, „Psychologische Interventionen“, „Komplementär- und alternativmedizinische Maßnahmen“ sowie „Kombinierte Interventionen“). Für die Beantwortung der entsprechenden Fragestellung wurden sowohl Primär- als auch Sekundärdaten verwendet, um Schwächen der einen Datenquelle durch Stärken der jeweils anderen möglichst zu kompensieren. Neben von der GKV erstatteten Medikamenten und Psychotherapie wurde auch die Nutzung nicht erstattungsfähiger Nahrungsergänzungsmittel untersucht. Außerdem wurden sowohl Querschnittstudien als auch longitudinale Kohortenstudien — sowohl mit Personen, die erstmalig ADHS-Arzneimittel verschrieben bekamen als auch mit solchen, die neu mit ADHS diagnostiziert wurden — durchgeführt. Die Nutzung nicht-medikamentöser Therapieansätze bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ist noch unzureichend erforscht. Diese Arbeit liefert erste Einblicke v. a. in die psychotherapeutische Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS und zeigt auch Optimierungsbedarf hinsichtlich der Definition und Erfassung psychotherapeutischer Interventionen in GKV-Daten auf.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Optimierungspotential hinsichtlich der Leitlinienadhärenz in der Routineversorgung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS besteht. Es wäre wünschenswert, wenn bei der Erstellung und Aktualisierung von Leitlinien derartige Ergebnisse aus Versorgungsdaten stärker berücksichtigt würden. Neben Studien zum Status quo der Routineversorgung (wie in dieser Arbeit) sind Untersuchungen im Bereich der Implementationsforschung ebenfalls von Bedeutung. Beispielsweise sollte überprüft werden, inwiefern die seit dem Jahr 2018 verfügbare S3-Leitlinie zu ADHS zu Veränderungen in der Diagnose und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit ADHS geführt hat, so wie es für die Einschränkungen zur Verordnungsfähigkeit von Stimulantien in den Arzneimittelrichtlinien des G-BA bereits erfolgt ist.

Ein kontinuierliches Monitoring des Einsatzes von Therapien zur Behandlung von ADHS anhand von (Querschnitt-)Trendstudien ist wichtig und sollte zukünftig weiterhin durchgeführt werden. Die Routineversorgung wird jedoch noch zu wenig durch longitudinale Kohortenstudien charakterisiert — beispielsweise durch Abbildung individueller Therapie-verläufe (Trajektorien), u. a. bei der Transition der Kinder und Jugendlichen mit ADHS ins Erwachsenenalter. GKV-Routinedaten sind dafür in besonderer Weise geeignet, da sie auf standardisierte Weise erhobene, gesundheitsrelevante Informationen bevölkerungsbezogen enthalten.

Mittels Feldstudien wäre es sinnvoll zu erfragen, welche Therapien die Ärztinnen und Ärzte in der Praxis den Eltern oder den Betroffenen überhaupt empfehlen. Weiterhin wäre es interessant, wie hoch hierzulande die Bereitschaft der Eltern und Betroffenen ist, diese Empfehlungen zu befolgen und wodurch diese Bereitschaft beeinflusst wird. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, wie sich Betroffene und Eltern nach Konfrontation mit der Diagnose ADHS informieren; wie evidenzbasiert diese Informationen sind; und wie man es schafft sie davon zu überzeugen, dass der in der Bevölkerung z. T. herrschende Glaube bezüglich ADHS (z. B., dass die Ursache zu viel Fernsehen oder Internet sei) nicht wissenschaftlich belegt ist. Als Datenquellen könnten sich für qualitative Studien zur Sicht der Betroffenen und Eltern u. a. auch Online-Foren für ADHS-Betroffene und Eltern eignen, in denen ein reger Informationsaustausch stattfindet.

Eine aus (pharmako)epidemiologischer Sicht ideale Datenquelle wäre eine prospektive Langzeit-Beobachtungsstudie von Kindern mit psychischen Erkrankungen im naturalistischen Setting, in der ein standardisiertes regelmäßiges Monitoring v. a. von psychischen Auffälligkeiten sowie Nebenwirkungen von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien durch Betroffene, Eltern und/oder das betreuende ärztliche Fachpersonal erfolgte. Durch die Verknüpfung der anhand einer solchen Feldstudie gewonnenen Primärdaten mit GKV-Routinedaten stünde eine wertvolle Datenquelle mit erheblichem Potenzial für Untersuchungen u. a. zur Sicherheit und Anwendung (inkl. Adhärenz) medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien zur Verfügung. In Ergänzung zu den Primärdaten können Routinedaten detaillierte Angaben zu (erstatteten) Therapien liefern und somit v. a. Informationslücken zwischen zwei Erhebungszeitpunkten füllen. Außerdem könnte die Person auch dann nachverfolgt werden, wenn sie der Nachbeobachtung in der Feldstudie verloren gegangen wäre [engl. lost to follow-up] bzw. wenn die aktive Datenerhebung beendet ist. Es wäre wünschenswert, wenn bei der Planung von Primärstudien grundsätzlich die Möglichkeit der Verknüpfung mit Routinedaten berücksichtigt würde.

8 Literaturverzeichnis

Abbas, S., Ihle, P., Adler, J.-B., Engel, S., Günster, C., Holtmann, M., et al. (2017). Predictors of non-drug psychiatric/psychotherapeutic treatment in children and adolescents with mental or behavioural disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(4), 433–444. http://doi.org/10.1007/s00787-016-0900-z

Abbas, S., Ihle, P., Adler, J.-B., Engel, S., Günster, C., Linder, R., et al. (2016). Psychopharmacological Prescriptions in Children and Adolescents in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*, *113*(22-23), 396–403. http://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0396

Akmatov, M. K., Hering, R., Steffen, A., Holstiege, J., & Bätzing, J. (2019). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen in der ambulanten Versorgung in Deutschland Teil 4 – Trends in der medikamentösen Versorgung im Zeitraum 2009 bis 2016. Retrieved May 7, 2019, from https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=94

Akmatov, M. K., Holstiege, J., Hering, R., Schulz, M., Steffen, A., & Bätzing, J. (2018). Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen in der ambulanten Versorgung in Deutschland — Teil 3 – Identifizierung raumzeitlicher Cluster der Diagnoseprävalenz im Zeitraum 2009 bis 2016. Retrieved May 24, 2018, from https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/88/VA_18-02_Bericht_ADHS_V1_2018-05-23_red.pdf

Aman, M. G., Bukstein, O. G., Gadow, K. D., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., McNamara, N. K., et al. (2014). What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(1), 47–60.e1. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.022

Angold, A., Costello, E. J., Farmer, E. M., Burns, B. J., & Erkanli, A. (1999). Impaired but undiagnosed. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *38*(2), 129–137. http://doi.org/10.1097/00004583-199902000-00011

Antshel, K. M. (2015). Psychosocial interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *24*(1), 79–97. http://doi.org/10.1016/j.chc.2014.08.002

APA. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Arnold, L. E., Hodgkins, P., Caci, H., Kahle, J., & Young, S. (2015). Effect of Treatment Modality on Long-Term Outcomes in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *PloS One*, *10*(2), e0116407–19. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0116407

Arnsten, A. F. T. A. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e89–e99. http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.027

AWMF. (2018). Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ AWMF-Registernummer 028-045. Retrieved March 8, 2020, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf

Bachmann, C. J., Lempp, T., Glaeske, G., & Hoffmann, F. (2014). Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*(3), 25–34. http://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0025

Bachmann, C. J., Philipsen, A., & Hoffmann, F. (2017a). ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy. *Deutsches Ärzteblatt International*, *114*(9), 141–148. http://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0141

Bachmann, C. J., Wijlaars, L. P., Kalverdijk, L. J., Burcu, M., Glaeske, G., Schuiling-Veninga, C. C. M., et al. (2017b). Trends in ADHD medication use in children and adolescents in five western countries, 2005-2012. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(5), 484–493. http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.03.002

Baranne, M. L., & Falissard, B. (2018). Global burden of mental disorders among children aged 5-14 years. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *12*(1), 19. http://doi.org/10.1186/s13034-018-0225-4

Barkley, R. A., & Peters, H. (2012). The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of ‘attention deficit’ (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *Journal of Attention Disorders*, *16*(8), 623–630. http://doi.org/10.1177/1087054711432309

Betts, K. A., Sikirica, V., Hodgkins, P., Zhou, Z., Xie, J., DeLeon, A., et al. (2014). Period prevalence of concomitant psychotropic medication usage among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder during 2009. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *24*(5), 260–268. http://doi.org/10.1089/cap.2013.0107

Bieda, A., Pflug, V., Scholten, S., Lippert, M. W., Ladwig, I., Nestoriuc, Y., & Schneider, S. (2018). [Unwanted Side Effects in Children and Youth Psychotherapy - Introduction and Recommendations]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *68*(9/10), 383–390. http://doi.org/10.1055/s-0044-102291

Bloch, M. H., & Mulqueen, J. (2014). Nutritional supplements for the treatment of ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *23*(4), 883–897. http://doi.org/10.1016/j.chc.2014.05.002

Braun, S., Zeidler, J., Linder, R., Engel, S., Verheyen, F., & Greiner, W. (2013). Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *The European Journal of Health Economics*, *14*(6), 939–945. http://doi.org/10.1007/s10198-012-0440-5

Burcu, M., Zito, J. M., Safer, D. J., Magder, L. S., dosReis, S., Shaya, F. T., & Rosenthal, G. L. (2017). Concomitant Use of Atypical Antipsychotics With Other Psychotropic Medication Classes and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(8), 642–651. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.04.004

Burcu, M., Zito, J. M., Safer, D. J., Magder, L. S., dosReis, S., Shaya, F. T., & Rosenthal, G. L. (2018). Cardiovascular Events Following Treatment Initiation with Atypical Antipsychotic Medications in Publicly Insured U.S. Youth. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. http://doi.org/10.1089/cap.2017.0121

Busse, R., & Blümel, M. (2014). Germany: Health system review. *Health Systems in Transition*, *16*(2), 1–296.

Bussing, R., Koro-Ljungberg, M., Noguchi, K., Mason, D., Mayerson, G., & Garvan, C. W. (2012). Willingness to use ADHD treatments: A mixed methods study of perceptions by adolescents, parents, health professionals and teachers. *Social Science & Medicine*, *74*(1), 92–100. http://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.10.009

Carroll, R., Ramagopalan, S. V., Cid-Ruzafa, J., Lambrelli, D., & McDonald, L. (2017). An analysis of characteristics of post-authorisation studies registered on the ENCePP EU PAS Register. *F1000Research*, *6*, 1447. http://doi.org/10.12688/f1000research.12198.2

Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Page, M. J., Ridao, M., Macías Saint-Gerons, D., et al. (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS One*, *12*(7), e0180355. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355

Caye, A., Swanson, J., Thapar, A., Sibley, M., Arseneault, L., Hechtman, L., et al. (2016). Life Span Studies of ADHD—Conceptual Challenges and Predictors of Persistence and Outcome. *Current Psychiatry Reports*, *18*(12), 1–11. http://doi.org/10.1007/s11920-016-0750-x

Chan, E., Rappaport, L. A., & Kemper, K. J. (2003). Complementary and alternative therapies in childhood attention and hyperactivity problems. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *24*(1), 4–8. http://doi.org/10.1097/00004703-200302000-00003

Coles, E. K., Pelham, W. E., III, Fabiano, G. A., Gnagy, E. M., Burrows-MacLean, L., Wymbs, B. T., et al. (2019). Randomized Trial of First-Line Behavioral Intervention to Reduce Need for Medication in Children with ADHD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *36*, 1–15. http://doi.org/10.1080/15374416.2019.1630835

Comer, J. S., Olfson, M., & Mojtabai, R. (2010). National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(10), 1001–1010. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.07.007

Conners, C. K., Epstein, J. N., March, J. S., Angold, A., Wells, K. C., Klaric, J., et al. (2001). Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*(2), 159–167. http://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00010

Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(7), 753–763. http://doi.org/10.1177/0269881115587958

Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2016). The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 474–482. http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.053

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., et al. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *5*(9), 727–738. http://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4

Counts, C. A., Nigg, J. T., Stawicki, J. A., Rappley, M. D., & Eye, von, A. (2005). Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *44*(7), 690–698. http://doi.org/10.1097/01.chi.0000162582.87710.66

Daley, D., van der Oord, S., Ferrin, M., Danckaerts, M., Doepfner, M., Cortese, S., et al. (2014). Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(8), 835–847.e5. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.05.013

Dalsgaard, S., Østergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B., & Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity

disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*, *385*(9983), 2190–2196. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61684-6

Danielson, M. L., Visser, S. N., Chronis-Tuscano, A., & DuPaul, G. J. (2018). A National Description of Treatment among United States Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Pediatrics*, *192*, 240–246.e1. http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.040

DGKJP. (2018). Pressemitteilung: Veröffentlichung der ADHS Leitlinie. Retrieved August 6, 2019, from http://www.dgkjp.de/images/files/pressemitteilungen/2018/2018_06_21Pressemitteilung_Verffentlichung%20S3%20Leitlinie%20ADHS.pdf

Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2002). [Evidence based therapy of children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHS)]. *Praxis Der Kinderpsychologie Und Kinderpsychiatrie*, *51*(6), 419–440.

Döpfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart, M., Ravens-Sieberer, U., BELLA study group. (2008a). How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample--results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *17*(Suppl 1), 59–70. http://doi.org/10.1007/s00787-008-1007-y

Döpfner, M., Görtz-Dorten, A., & Lehmkuhl, G. (2008b). Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes-und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-II). Bern: Huber.

Döpfner, M., Lehmkuhl, G., Schepker, R., & Frölich, J. (2007). DGKJP (Ed.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter: Hyperkinetische Störungen (F90). *Deutscher Ärzte Verlag*, *3rd ed.*, 239–254.

EMA. (2008, November 12). Risperdal - Article 30 referral - Annex I, II, III, IV. Retrieved February 19, 2018, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Risperdal_30/WC500007979.pdf

EMA. (2009, January 22). Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate. Retrieved June 12, 2019, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011125.pdf

Epstein, J. N., & Loren, R. E. A. (2013). Changes in the Definition of ADHD in DSM-5: Subtle but Important. *Neuropsychiatry*, *3*(5), 455–458. http://doi.org/10.2217/npy.13.59

Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Nelson, P., Polanczyk, G. V., Flaxman, A. D., Vos, T., et al. (2013). Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct

disorder for the Global Burden of Disease Study 2010. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(12), 1263–1274. http://doi.org/10.1111/jcpp.12144

Erskine, H. E., Norman, R. E., Ferrari, A. J., Chan, G. C. K., Copeland, W. E., Whiteford, H. A., & Scott, J. G. (2016). Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *55*(10), 841–850. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.016

Fabiano, G. A., Schatz, N. K., Aloe, A. M., Chacko, A., & Chronis-Tuscano, A. (2015). A systematic review of meta-analyses of psychosocial treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Child and Family Psychology Review*, *18*(1), 77–97. http://doi.org/10.1007/s10567-015-0178-6

Faraone, S. V., & Biederman, J. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, *36*(2), 159–165. http://doi.org/10.1017/S003329170500471X

Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., et al. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, *1*, 15020. http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20

Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1313–1323. http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024

Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., et al. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, *28*(10), 1059–1088. http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001

G-BA. (2010). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Nummer 44 Stimulantien. Retrieved April 4, 2017, from https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1348/2010-09-16_AM-RL3_Stimulantien_ZD.pdf

Gan, J., Galer, P., Ma, D., Chen, C., & Xiong, T. (2019). The Effect of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *29*(9), 670–687. http://doi.org/10.1089/cap.2019.0059

Garbe, E., Mikolajczyk, R. T., Banaschewski, T., Petermann, U., Petermann, F., Kraut, A. A., & Langner, I. (2012). Drug treatment patterns of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *22*(6), 452–458. http://doi.org/10.1089/cap.2012.0022

Gardiner, P., Buettner, C., Davis, R. B., Phillips, R. S., & Kemper, K. J. (2008). Factors and common conditions associated with adolescent dietary supplement use: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *8*, 9. http://doi.org/10.1186/1472-6882-8-9

Gellad, W. F., Stein, B. D., Ruder, T., Henderson, R., Frazee, S., Mehrota, A., & Donohue, J. (2014). Geographic variation in receipt of psychotherapy in children receiving attention-deficit/hyperactivity disorder medications. *Jama*, *168*(11), 1074–1076. http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1582

Gerlach, M., Banaschewski, T., Coghill, D., Rohde, L. A., & Romanos, M. (2017). What are the benefits of methylphenidate as a treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *9*(1), 1–3. http://doi.org/10.1007/s12402-017-0220-2

Graham, J., & Coghill, D. (2008). Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*, *22*(3), 213–237.

Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., et al. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *20*(1), 17–37. http://doi.org/10.1007/s00787-010-0140-6

Grobe, T. G., Bitzer, E. M., & Schwartz, F. W. (2013). Barmer GEK Arztreport. Retrieved March 21, 2017, from https://www.barmer.de/blob/37498/b9048801692f51c000ca13857d8d8a5a/data/pdf-arztreport-2013.pdf

Grosse, K. P., & Skrodzki, K. (2014). ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung). Retrieved January 6, 2017, from [URL nicht mehr gültig]

Hennissen, L., Bakker, M. J., Banaschewski, T., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., et al. (2017). Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs*, *31*(3), 199–215. http://doi.org/10.1007/s40263-017-0410-7

Herpertz, S. C., Herpertz, S., Schaff, C., Roth-Sackenheim, C., Falkai, P., Henningsen, P., et al. (2011). Studie zur Versorgungsforschung: Spezifische Rolle der Ärztlichen Psychotherapie. Retrieved April 19, 2017, from http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/aerztliche-psychotherapie-herpertz.pdf

Hoffmann, F., & Bachmann, C. J. (2014). [Differences in sociodemographic characteristics, health, and health service use of children and adolescents according to their health insurance funds]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *57*(4), 455–463. http://doi.org/10.1007/s00103-013-1916-x

Hurt, E. A., & Arnold, L. E. (2014). An integrated dietary/nutritional approach to ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *23*(4), 955–964. http://doi.org/10.1016/j.chc.2014.06.002

Javelot, H., Glay-Ribau, C., Ligier, F., Weiner, L., Didelot, N., Messaoudi, M., et al. (2014). Methylphenidate-risperidone combination in child psychiatry: A retrospective analysis of 44 cases. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, *72*(3), 164–177. http://doi.org/10.1016/j.pharma.2013.12.009

Jonsson, U., Alaie, I., Parling, T., & Arnberg, F. K. (2014). Reporting of harms in randomized controlled trials of psychological interventions for mental and behavioral disorders: a review of current practice. *Contemporary Clinical Trials*, *38*(1), 1–8. http://doi.org/10.1016/j.cct.2014.02.005

Joseph, A., Ayyagari, R., Xie, M., Cai, S., Xie, J., Huss, M., & Sikirica, V. (2017). Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(8), 875–897. http://doi.org/10.1007/s00787-017-0962-6

Kalverdijk, L. J., Bachmann, C. J., Aagaard, L., Burcu, M., Glaeske, G., Hoffmann, F., et al. (2017). A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *11*(1), 55–9. http://doi.org/10.1186/s13034-017-0192-1

Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder - Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, *60*(7), 709–717. http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709

Klatte, R., Strauss, B., Flückiger, C., & Rosendahl, J. (2018). Adverse effects of psychotherapy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, *7*(1), 135. http://doi.org/10.1186/s13643-018-0802-x

Klora, M., Zeidler, J., Linder, R., Verheyen, F., & Schulenburg, von der, J. M. G. (2015). Costs and treatment patterns of incident ADHD patients - a comparative analysis before and after the initial diagnosis . *Health Economics Review*, *5*(1), 1–9. http://doi.org/10.1186/s13561-015-0078-y

Knopf, H., Sarganas, G., Grams, D., Du, Y., & Poethko-Müller, C. (2019). [Application of medicines and nutritional supplements in childhood and adolescence in Germany :

Results from KiGGS Wave 2]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *62*(10), 1215–1224. http://doi.org/10.1007/s00103-019-03008-7

Koelch, M., Prestel, A., Singer, H., Keller, F., Fegert, J. M., Schlack, R., et al. (2009). Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *19*(6), 765–770. http://doi.org/10.1089/cap.2009.0018

Kovshoff, H., Williams, S., Vrijens, M., Danckaerts, M., Thompson, M., Yardley, L., et al. (2012). The decisions regarding ADHD management (DRAMa) study: uncertainties and complexities in assessment, diagnosis and treatment, from the clinician's point of view. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *21*(2), 87–99. http://doi.org/10.1007/s00787-011-0235-8

Königs, A., & Kiliaan, A. J. (2016). Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1869–1882. http://doi.org/10.2147/NDT.S68652

Lange, K. W., Hauser, J., Lange, K. M., Makulska-Gertruda, E., Nakamura, Y., Reissmann, A., et al. (2017). The Role of Nutritional Supplements in the Treatment of ADHD: What the Evidence Says. *Current Psychiatry Reports*, *19*(2), 8. http://doi.org/10.1007/s11920-017-0762-1

Le, H. H., Hodgkins, P., Postma, M. J., Kahle, J., Sikirica, V., Setyawan, J., et al. (2014). Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *23*(7), 587–598. http://doi.org/10.1007/s00787-013-0477-8

Lehmkuhl, G., Köster, I., & Schubert, I. (2009). [Outpatient Care for Child and Adolescent Psychiatric Disorders – Data from an Insuree-Related Epidemiological Study]. *Praxis Der Kinderpsychologie Und Kinderpsychiatrie*, *58*(3), 170–185. http://doi.org/10.13109/prkk.2009.58.3.170

Lindemann, C., Langner, I., Kraut, A. A., Banaschewski, T., Schad-Hansjosten, T., Petermann, U., et al. (2012). Age-specific prevalence, incidence of new diagnoses, and drug treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *22*(4), 307–314. http://doi.org/10.1089/cap.2011.0064

Linden, M., Strauss, B., Scholten, S., Nestoriuc, Y., Brakemeier, E.-L., & Wasilewski, J. (2018). [Definition and Decision-Making in the Determination and Detection of Side Effects of Psychotherapy]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, *68*(9/10), 377–382. http://doi.org/10.1055/a-0619-5949

Linton, D., Barr, A. M., Honer, W. G., & Procyshyn, R. M. (2013). Antipsychotic and Psychostimulant Drug Combination Therapy in Attention Deficit/Hyperactivity and

Disruptive Behavior Disorders: A Systematic Review of Efficacy and Tolerability. *Current Psychiatry Reports*, *15*(5), 355–11. http://doi.org/10.1007/s11920-013-0355-6

Ljung, T., Chen, Q., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2014). Common etiological factors of attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behavior: a population-based study in Sweden. *JAMA Psychiatry*, *71*(8), 958–964. http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.363

Luan, R., Mu, Z., Yue, F., & He, S. (2017). Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 229. http://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00229

Martínez-Núñez, B., & Quintero, J. (2019). Update the Multimodal Treatment of ADHD (MTA): twenty years of lessons. *Actas Espanolas De Psiquiatria*, *47*(1), 16–22.

McLennan, J. D. (2016). Understanding attention deficit hyperactivity disorder as a continuum. *Canadian Family Physician*, *62*(12), 979–982.

Mohr-Jensen, C., & Steinhausen, H.-C. (2016). A meta-analysis and systematic review of the risks associated with childhood attention-deficit hyperactivity disorder on long-term outcome of arrests, convictions, and incarcerations. *Clinical Psychology Review*, *48*, 32–42. http://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.05.002

NICE. (2017). Antisocial behaviour and conduct disorders in children and young people: recognition and management. Retrieved February 19, 2018, from https://www.nice.org.uk/guidance/cg158

NICE. (2019). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Retrieved March 25, 2020, from https://www.nice.org.uk/guidance/ng87

Noble, P. (2017). [Food supplements: Legal requirements, borderline issues and other aspects]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *60*(3), 260–267. http://doi.org/10.1007/s00103-016-2499-0

Noe, L., & Hanking, C. (2001). Health outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Health care use and work status of caregivers. *Value in Health*, *4*(2), 142–143. http://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2001.40202-196.x

Ottosen, C., Larsen, J. T., Faraone, S. V., Chen, Q., Hartman, C., Larsson, H., et al. (2019). Sex Differences in Comorbidity Patterns of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *58*(4), 412–422.e3. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.910

Padilha, S. C. O. S., Virtuoso, S., Tonin, F. S., Borba, H. H. L., & Pontarolo, R. (2018). Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *27*(10), 1335–1345. http://doi.org/10.1007/s00787-018-1125-0

Pappadopulos, E., Macintyre Ii, J. C., Crismon, M. L., Findling, R. L., Malone, R. P., Derivan, A., et al. (2003). Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part II. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*(2), 145–161.

Pelham, W. E., Jr., Fabiano, G. A., Waxmonsky, J. G., Greiner, A. R., Gnagy, E. M., Pelham, W. E., III, et al. (2016). Treatment Sequencing for Childhood ADHD: A Multiple-Randomization Study of Adaptive Medication and Behavioral Interventions. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *45*(4), 396–415. http://doi.org/10.1080/15374416.2015.1105138

Pliszka, S. R. (1998). Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 7*, 50–58.

Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(3), 345–365. http://doi.org/10.1111/jcpp.12381

Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, *43*(2), 434–442. http://doi.org/10.1093/ije/dyt261

Pottegård, A., Bjerregaard, B. K., Glintborg, D., Kortegaard, L. S., Hallas, J., & Moreno, S. I. (2013). The use of medication against attention deficit/hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a patient perspective. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *69*(3), 589–598. http://doi.org/10.1007/s00228-012-1344-0

Qato, D. M., Alexander, G. C., Guadamuz, J. S., & Lindau, S. T. (2018). Prevalence of Dietary Supplement Use in US Children and Adolescents, 2003-2014. *JAMA Pediatrics*, *172*(8), 780–782. http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1008

Raman, S. R., Man, K. K. C., Bahmanyar, S., Berard, A., Bilder, S., Boukhris, T., et al. (2018). Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *The Lancet Psychiatry*, *5*(10), 824–835. http://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30293-1

Roessner, V., Plessen, K. J., Rothenberger, A., Ludolph, A. G., Rizzo, R., Skov, L., et al. (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *20*(4), 173–196. http://doi.org/10.1007/s00787-011-0163-7

Roick, C., & Waltersbacher, A. (2016). Administrative Prävalenz und medikamentöse Behandlung hyperkinetischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2006 bis 2013. Retrieved January 18, 2020, from

https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Versorgungsreport/2015-2016/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_vsr20152016_kap06.pdf

Romanos, M., Coghill, D., Gerlach, M., Becker, K., Holtmann, M., Döpfner, M., & Banaschewski, T. (2016). Check and Double Check - the Cochrane review by Storebo et al. (2015) is indeed flawed. *Zeitschrift Fur Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie*, *44*(5), 336–337. http://doi.org/10.1024/1422-4917/a000473

Rote Liste. (2018, October). Fachinformation: Ritalin® 10 mg Tabletten. Retrieved April 11, 2019, from https://www.fachinfo.de

Rowland, A. S., Lesesne, C. A., & Abramowitz, A. J. (2002). The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *8*(3), 162–170. http://doi.org/10.1002/mrdd.10036

Rucklidge, J. J. (2010). Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *33*(2), 357–373. http://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.006

Rucklidge, J. J., Eggleston, M. J. F., Johnstone, J. M., Darling, K., & Frampton, C. M. (2018). Vitamin-mineral treatment improves aggression and emotional regulation in children with ADHD: a fully blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *59*(3), 232–246. http://doi.org/10.1111/jcpp.12817

Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallón, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E. O., et al. (2018). Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *84*, 63–71. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.007

Sadler, J. Z., Jotterand, F., Lee, S. C., & Inrig, S. (2009). Can medicalization be good? Situating medicalization within bioethics. *Theoretical Medicine and Bioethics*, *30*(6), 411–425. http://doi.org/10.1007/s11017-009-9122-4

Safer, D. J., Zito, J. M., & dosReis, S. (2003). Concomitant psychotropic medication for youths. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(3), 438–449. http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.438

Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry*, *5*(2), 175–186. http://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0

Schlack, R., Mauz, E., Hebebrand, J., Hölling, H., KiGGS Study Group. (2014). [Has the prevalence of parent-reported diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Germany increased between 2003-2006 and 2009-2012? Results of the

KiGGS-study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *57*(7), 820–829. http://doi.org/10.1007/s00103-014-1983-7

Schlander, M., Trott, G.-E., & Schwarz, O. (2010). [The health economics of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. Part 1: Health care utilization and cost of illness]. *Der Nervenarzt*, *81*(3), 289–300. http://doi.org/10.1007/s00115-009-2888-9

Seixas, M., Weiss, M., & Müller, U. (2012). Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, *26*(6), 753–765. http://doi.org/10.1177/0269881111412095

Setyawan, J., Fridman, M., Grebla, R., Harpin, V., Korst, L. M., & Quintero, J. (2018). Variation in Presentation, Diagnosis, and Management of Children and Adolescents With ADHD Across European Countries. *Journal of Attention Disorders*, *22*(10), 911–923. http://doi.org/10.1177/1087054715597410

Setyawan, J., Guérin, A., Hodgkins, P., Gauthier, G., Cloutier, M., Wu, E., & Erder, M. H. (2013). Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. *Journal of Medical Economics*, *16*(11), 1275–1289. http://doi.org/10.3111/13696998.2013.839947

Shaw, P. (2016). Quantifying the Benefits and Risks of Methylphenidate as Treatment for Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Jama*, *315*(18), 1953–1955. http://doi.org/10.1001/jama.2016.3427

Sibley, M. H., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L. T., Owens, E. B., Stehli, A., et al. (2017). Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(6), 655–662. http://doi.org/10.1111/jcpp.12620

Sikirica, V., Fridman, M., Bruno, A., Hodgkins, P., & Erder, M. H. (2013). Concomitant pharmacotherapy of psychotropic medications in EU children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Drugs in R&D*, *13*(4), 271–280. http://doi.org/10.1007/s40268-013-0034-4

Sinha, D., & Efron, D. (2005). Complementary and alternative medicine use in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *41*(1-2), 23–26. http://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00530.x

Sonuga-Barke, E. J. S. (2015). Editorial: Diet and children's behaviour problems - disentangling urban myth from clinical reality. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(5), 497–499. http://doi.org/10.1111/jcpp.12418

Sonuga-Barke, E. J. S. (2016). Can Medication Effects Be Determined Using National Registry Data? A Cautionary Reflection on Risk of Bias in “Big Data” Analytics. *Biological Psychiatry*, *80*(12), 893–895. http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.002

Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., et al. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(3), 275–289. http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991

Steinhausen, H.-C., Nøvik, T. S., Baldursson, G., Curatolo, P., Lorenzo, M. J., Rodrigues Pereira, R., et al. (2006). Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *15 Suppl 1*, I25–9. http://doi.org/10.1007/s00787-006-1004-y

Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., et al. (2014). Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *55*(5), 416–427. http://doi.org/10.1111/jcpp.12215

Storebø, O. J., Ramstad, E., Krogh, H. B., Nilausen, T. D., Skoog, M., Holmskov, M., et al. (2015). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*(2), CD009885. http://doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub2

Swanson, J. M., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Sibley, M. H., Hechtman, L. T., Hinshaw, S. P., et al. (2017). Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(6), 663–678. http://doi.org/10.1111/jcpp.12684

Swart, E., Gothe, H., Geyer, S., Jaunzeme, J., Maier, B., Grobe, T. G., & Ihle, P. (2015). [Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): guidelines and recommendations]. *Gesundheitswesen*, *77*(2), 120–126. http://doi.org/10.1055/s-0034-1396815

Swensen, A. R., Birnbaum, H. G., Secnik, K., Marynchenko, M., Greenberg, P., & Claxton, A. (2003). Attention-deficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*(12), 1415–1423. http://doi.org/10.1097/00004583-200312000-00008

Taylor, E., Chadwick, O., Heptinstall, E., & Danckaerts, M. (1996). Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *35*(9), 1213–1226. http://doi.org/10.1097/00004583-199609000-00019

Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., et al. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *European*

Child & Adolescent Psychiatry, *13*(Suppl 1), i7–i30. http://doi.org/10.1007/s00787-004-1002-x

Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *387*(10024), 1240–1250. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X

Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(1), 3–16. http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x

The MTA Cooperative Group. (1999). A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*(12), 1073–1086. http://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073

van de Loo-Neus, G. H. H., Rommelse, N., & Buitelaar, J. K. (2011). To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *European Neuropsychopharmacology*, *21*(8), 584–599. http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.03.008

Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Holbrook, J. R., Kogan, M. D., Ghandour, R. M., et al. (2014). Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(1), 34–46.e2. http://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.001

Visser, S. N., Danielson, M. L., Bitsko, R. H., Perou, R., & Blumberg, S. J. (2013). Convergent validity of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosis: a cross-study comparison. *JAMA Pediatrics*, *167*(7), 674–675. http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2364

Vitiello, B., Severe, J. B., Greenhill, L. L., Arnold, L. E., Abikoff, H. B., Bukstein, O. G., et al. (2001). Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*(2), 188–196. http://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00013

Vohra, S., Brulotte, J., Le, C., Charrois, T., & Laeeque, H. (2009). Adverse events associated with paediatric use of complementary and alternative medicine: Results of a Canadian Paediatric Surveillance Program survey. *Paediatrics & Child Health*, *14*(6), 385–387. http://doi.org/10.1093/pch/14.6.385

Wettermark, B., Elseviers, M., Almarsdóttir, A. B., Andersen, M., Benko, R., Bennie, M., et al. (2016). Introduction to drug utilization research. In M. Elseviers, B. Wettermark, A. B. Almarsdóttir, M. Andersen, R. Benko, M. Bennie, et al. (Eds.), *Drug Utilization Research* (pp. 1–12). Chichester, UK: John Wiley & Sons.

WHO (2003) Introduction to Drug Utilization Research. Retrieved August 2, 2019, from https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf

WHO (2016) International statistical classification of diseases and related health problems – 10th revision, Fifth edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

WHO (2019) Child and adolescent mental health. Retrieved August 5, 2019, from https://www.who.int/mental_health/maternal-child/child_adolescent/en/

Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(9), 655–679. http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018

Wolraich, M. L. (1999). Attention deficit hyperactivity disorder: The most studied and yet most controversial diagnosis. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *5*(3), 163–168. http://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2779(1999)5:3<163::AID-MRDD1>3.0.CO;2-T

Yang, R.-W., & Li, R. (2019). Complementary and alternative medicine in ADHD treatment: more soundly designed clinical trials needed. *World Journal of Pediatrics : WJP*, *15*(5), 516–519. http://doi.org/10.1007/s12519-019-00227-5

Young, S., Taylor, E., & Gudjonsson, G. (2016). Childhood Predictors of Criminal Offending: Results From a 19-Year Longitudinal Epidemiological Study of Boys. *Journal of Attention Disorders*, *20*(3), 206–213. http://doi.org/10.1177/1087054712461934

Zito, J. M., & Burcu, M. (2017). Stimulants and Pediatric Cardiovascular Risk. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *27*(6), 538–545. http://doi.org/10.1089/cap.2015.0239

9 Anhang

9.1 Publikationen

Diese kumulative Dissertation umfasst die folgenden wissenschaftlichen Fachartikel, die im Zuge der Publikation an einem internationalen Peer-Review-Verfahren teilgenommen haben. Alle Publikationen weisen Impact-Faktoren auf.

P1 Langner I., Haug U., **Scholle O.**, Lindemann C., Schröder C., Riedel O. (2019).

Potential explanations for increasing methylphenidate use in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany from 2004 to 2013.

Journal of Clinical Psychopharmacology, 39(1), 39–45. [https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000980].

P2 **Scholle O.**, Banaschewski T., Enders D., Garbe E., Riedel O. (2018).

Use and Characteristics of Antipsychotic/Methylphenidate Combination Therapy in Children and Adolescents with a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 28(6), 415–422. [https://doi.org/10.1089/cap.2018.0024].

P3 **Scholle O.**, Fegert J. M., Kollhorst B., Öztürk E. E., Riedel O., Kölch M. (2020).

Predictors for receiving medication and/or psychotherapy in children newly diagnosed with ADHD: A longitudinal population-based cohort study.

Journal of Attention Disorders, 24(2), 255–264. [https://doi.org/10.1177/1087054718816172].

P4 **Scholle O.**, Jilani H., Riedel O., Banaschewski T., Hadjigeorgiou C., Hunsberger M., Iguacel I., Molnár D., Pala V., Russo P., Veidebaum T., Zaqout M., Pohlabeln H., on behalf of the I.Family Consortium (2019).

Use of nutritional supplements in youth with medicated and unmedicated attention-deficit/hyperactivity disorder.

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 29(1), 58–65. [https://doi.org/10.1089/cap.2018.0060].

Aus urheberrechtlichen Gründen sind die Volltexte der vorstehend genannten Publikationen in der Online-Version dieser Arbeit nicht enthalten.

9.2 Erklärung über den Eigenanteil an den Publikationen

Gemäß § 6 (2) Punkt 2 und 4 der Promotionsordnung der Universität Bremen für die Verleihung des Grades Dr. rer. nat. im Fachbereich 11 vom 06.07.2011 werden im Folgenden die Eigenleistungen an den Publikationen mit Erstautorenschaft des Kandidaten dargestellt.

Tabelle 1. Eigenanteil des Kandidaten an den Publikationen

	Publikation mit Erstautorenschaft		
Arbeitsschritt	P2	P3	P4
Theoretische Konzeption (inklusive Fragestellung)	vollständig	vollständig	vollständig
Literaturrecherche	vollständig	vollständig	vollständig
Studienplanung	vollständig	vollständig	vollständig
Datenerhebung[a]	—	—	—
Datenauswertung	vollständig	vollständig	vollständig
Diskussion und Interpretation	überwiegend	überwiegend	überwiegend
Manuskripterstellung	überwiegend	überwiegend	überwiegend
Revision	vollständig	vollständig	vollständig

Bedeutung von „vollständig“: alle Arbeitsschritte im regelmäßigen Austausch mit Kollegen; „überwiegend“: die Mehrheit der Arbeitsschritte eigenständig; „gleichwertig“: zu gleichen Teilen vom Doktoranden und von Koautorinnen bzw. Koautoren.

[a] Bei allen für diese kumulative Dissertation verwendeten Publikationen lagen die Daten (Routine- und Fragebogendaten) bereits vor; es hat somit keine Datenerhebung im engeren Sinne stattgefunden. Das Datenmanagement, die Programmierung der Analysedatensätze und deren statistische Auswertung sind im Arbeitsschritt „Datenauswertung“ erfasst.

9.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich

1. diese Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe,
2. keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe und
3. die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Oliver Scholle Bremen, 24.03.2020