

pie, die in mehr als 80 % der Fälle aus Zwei- und Dreifachkombinationen bestand, wurde eine stärkere Anfallsreduktion erreicht als durch Zusatz von Placebo. Die Add-on-Medikation führte zu Responderaten (mindestens 50%ige Anfallsreduktion) von 39 % (600 mg/Tag), 47 % (900 mg/Tag) und 56 % (1 200 mg/Tag) –  $p < 0,01$  bis  $p < 0,001$  versus Placebo-Gabe (Responderate 19 % bzw. 23 %).

Die aufgetretenen Nebenwirkungen hingegen vorwiegend mit der Dämpfung der neuronalen Erregbarkeit zusammen, wie Müdigkeit oder Schwindel. Weil

Kanäle mit  $K_v7.3$ - und  $K_v7.5$ -Untereinheiten auch in der urogenitalen und gastrointestinalen Muskulatur exprimiert werden, wurde in den Studien sehr sorgfältig auf Beschwerden in diesen Bereichen geachtet. Dabei wurden Blasenentleerungsstörungen aufgrund einer Beeinträchtigung der Detrusoraktivität bei rund 5 % der Patienten gesehen (Placebo: 3 %). Kardiovaskuläre Komplikationen sind dagegen nach heutigem Kenntnisstand unwahrscheinlich, da Retigabin nicht an die im Herzen vorrangig exprimierte Untereinheit  $K_v7.1$  bindet [1].

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

### Methylphenidat wirkt bei Erwachsenen in einem breiten Dosisbereich

**In einer siebenwöchigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Dosis eines Methylphenidat-Retardpräparats innerhalb der ersten fünf Wochen bis zum Auftreten einer Response in 18-mg-Schritten von 36 mg/Tag auf 108 mg/Tag gesteigert. Unter Methylphenidat nahm bei den erwachsenen Patienten der Gesamtscore der Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (AISRS) signifikant stärker ab als unter Placebo ( $p = 0,012$ ). Auch der Score der Clinical Global Impression Scale, Teil Verbesserung (CGI-I), war am Ende der Studie unter Methylphenidat signifikant niedriger als unter Placebo ( $p = 0,008$ ). Viele Patienten sprachen bereits auf die niedrigste Dosis (36 mg/Tag) der aktiven Behandlung an.**

Am häufigsten wird die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern im Grundschulalter gestellt. Auch wenn die Symptome mit zunehmendem Alter unauffälliger werden, dauert die Erkrankung häufig bis in das Erwachsenenalter an. So wurde in einer neueren US-amerikanischen Studie in einer Gruppe von 18- bis 44-Jährigen eine Prävalenz der ADHS von 4,4 % gefunden [1]. Die Symptome bei Erwachsenen sind wie bei Kindern und Jugendlichen unter anderem Unaufmerksamkeit, Konzentrationsstörungen und Schwierigkeiten, das Temperament zu kontrollieren.

Während für die Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Methylphenidat-Präparate zugelassen sind, sind diese für die Behand-

lung der ADHS bei Erwachsenen nicht zugelassen. Eine Behandlung mit einem nicht zugelassenen Medikament zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse ist laut einem Urteil des Bundessozialgerichts jedoch dann möglich, wenn aufgrund der Datenlage eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht, die Lebensqualität durch die Erkrankung auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt ist und keine andere Therapie zur Verfügung steht [2]. Die Daten zur Behandlung der ADHS bei Erwachsenen sind zwar begrenzt, doch es gibt Studien, in denen gezeigt wurde, dass Methylphenidat die Symptome auch bei Erwachsenen signifikant reduziert [3]. Die vorliegende Studie [4] ist eine der wenigen großen Placebo-kontrollierten Untersuchungen und die erste mul-

#### Quellen

1. Prof. Dr. med. Holger Lerche, Tübingen, Satellitensymposium „Schwer zu behandelnde Epilepsien – Definition und Therapie neu durchdacht“, veranstaltet von GlaxoSmithKline im Rahmen der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Wiesbaden, 29. April 2010.
2. French JA, et al. Retigabine 1200 mg/day as adjunctive therapy in adults with refractory partial-onset seizures. Poster 2405 beim 13<sup>th</sup> EFNS Congress 2009; Eur J Neurol 2009;16(Suppl 3):472.
3. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. Neurology 2010; Epub ahead of print (DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fd6170)

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

tizentrische Studie mit flexiblen Dosen der Osmotic-Release-Oral-System (OROS<sup>®</sup>)-Retardformulierung von Methylphenidat. Das Besondere an dieser Galenik ist, dass ein Teil des Wirkstoffs im leicht löslichen (schnell freisetzenden) Überzug der Tablette enthalten ist und ein weiterer Teil des Wirkstoffs aus dem Inneren der Tablette (osmotisch kontrolliert durch ein winziges Loch) über mehrere Stunden hinweg kontinuierlich freigesetzt wird. Die Tablette wird einmal täglich morgens eingenommen und wirkt über bis zu 12 Stunden (bei Kindern/Jugendlichen). Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Methylphenidat-Formulierung im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS. Dabei wurde überprüft, ob die individuell niedrigste wirksame Dosis von Methylphenidat besser wirksam ist als Placebo.

#### Methoden

Die Studie wurde von Mai bis November 2006 an 27 Zentren in den USA durchgeführt. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren (durchschnittlich 39 Jahre) mit der DSM-IV-Diagnose einer ADHS, wobei alle drei Subtypen der Erkrankung eingeschlossen wurden: vorwiegend unaufmerksamer Typus, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus und Mischtypus. Auf der Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (AISRS, Skala von

**Tab. 1. Häufigkeitsverteilung der Methylphenidat-Enddosen (N=110) [4]**

Enddosis	Häufigkeit [n (%)]
36 mg/Tag	36 (32,7)
54 mg/Tag	16 (14,5)
72 mg/Tag	19 (17,3)
90 mg/Tag	16 (14,5)
108 mg/Tag	23 (20,9)

0 bis 54) hatten die Patienten einen Score von mindestens 27. Die AISRS beurteilt 18 Merkmale mit den Schweregraden 0 (fehlend) bis 3 (schwerwiegende Ausprägung). Der Score auf der Global Assessment of Function Scale lag zwischen 41 und 60 (100–91: hervorragende Leistungsfähigkeit; 1–10: wiederholte Gewaltanwendung, ernsthafte Suizidversuche). Unter den zahlreichen Ausschlusskriterien waren Angststörung, Depression, Substanz-/Alkoholmissbrauch sowie psychische Störungen, die nach Meinung des Prüfärzts die Eignung des Patienten hätten einschränken können.

Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Methylphenidat (n=110) oder Placebo (n=116) zugeteilt. Die Methylphenidat-Therapie wurde mit 36 mg/Tag begonnen und konnte bis Woche 5 wöchentlich um 18 mg/Tag bis zu einer Maximaldosis von 108 mg/Tag gesteigert werden (Tab. 1). Die individuelle Dosis war erreicht, wenn der AISRS-Score um mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert abgefallen war und der CGI-I-Score mit 1 (sehr stark gebessert)

oder 2 (stark gebessert) beurteilt wurde. Eine weitere Aufdosierung wurde dann nicht mehr vorgenommen. Die Behandlung dauerte protokollgemäß sieben Wochen. Arztbesuche waren zum Screening, zum Einschluss, wöchentlich nach den Behandlungswochen 1 bis 5 sowie nach Woche 7 vorgesehen.

Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des AISRS-Scores vom Einschluss bis zum Studienende (Woche 7). Sekundäre Endpunkte waren die Änderung des CGI-I-Scores vom Einschluss bis Woche 7 und die Analyse der Responder nach AISRS ( $\geq 30\%$  Reduktion des Scores) in Verbindung mit dem CGI-I (1 oder 2=sehr stark oder stark gebessert).

**Wirksamkeit**

Verglichen mit Placebo führte die Behandlung mit Methylphenidat zu einem signifikant größeren Abfall des mittleren AISRS-Scores ( $p=0,012$ ; Abb. 1), also zu einer größeren Verbesserung der Symptome. Der mittlere CGI-I-Score war unter Methylphenidat ebenfalls signifikant niedriger als unter Placebo ( $p=0,008$ ). Statistisch signifikant war auch der Unterschied in der Responder-Analyse (Methylphenidat 36,9%; Placebo 20,9%;  $p=0,009$ ). Die bessere Wirksamkeit von Methylphenidat zeigte sich durchgehend bei allen Visiten.

**Verträglichkeit**

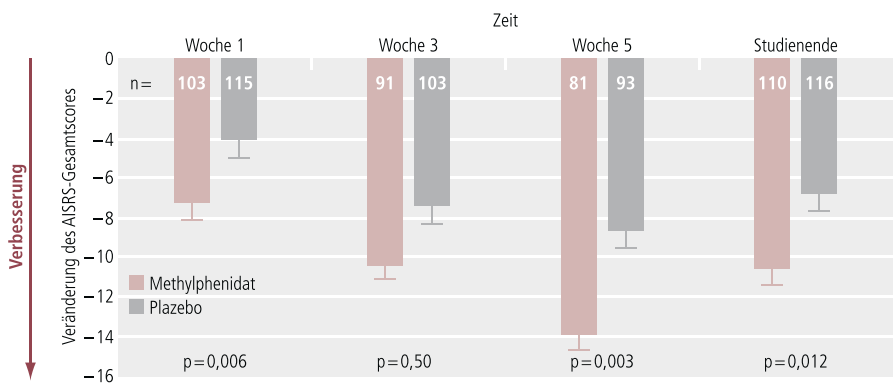
Unerwünschte Ereignisse wurden von 84,5% der Patienten unter Methylphenidat und von 63,8% der Patienten unter Placebo berichtet. Wegen unerwünschter

Ereignisse brachen 14,5 % der Patienten in der Methylphenidat-Gruppe und 5,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe die Studie vorzeitig ab (Studienabbruch insgesamt: 37,2% versus 22,4%). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Methylphenidat waren Appetitlosigkeit (25,5%), Kopfschmerz (25,5%), Mundtrockenheit (20,0%) und Angst (16,4%). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer, als schwer wurden unter anderen Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Asthenie, Angst und Reizbarkeit beurteilt. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Todesfälle auf. Die Vitalparameter veränderten sich unter der Behandlung nur unwesentlich. Die Methylphenidat-Patienten nahmen (vermutlich wegen einer häufig auftretenden Appetitlosigkeit) leicht ab ( $-2,2 \pm 2,33$  kg).

Die Autoren sehen die Ergebnisse dieser Untersuchung als Bestätigung früherer Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat bei Erwachsenen mit ADHS sowie bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen wurde.

**Kommentar**

Die Angaben zur Dosierung von Methylphenidat der Hersteller in den Fach- und Gebrauchsinformationen gelten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen. Es ist daher verdientvoll, den Dosisbereich für die Wirksamkeit bei Erwachsenen zu untersuchen. Dies wurde in der vorliegenden Studie recht behutsam vorgenommen: sobald sich unter der gegebenen Dosis ein Ansprechen auf die Therapie (Response) zeigte, wurde eben diese Dosis beibehalten. Das Studiendesign sah also nicht vor, die optimale, also die bei zufriedenstellender Verträglichkeit am besten wirksame Dosis zu finden. Ob die in dieser Studie untersuchten Dosen dem wirksamen Dosisbereich entsprechen, bleibt offen, denn zum einen wurde die Wirksamkeit niedrigerer Dosen (z. B. 18 mg/Tag) nicht untersucht, zum anderen ist die Wirk-



**Abb. 1. Änderung des Gesamtscores der Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (AISRS) vom Einschluss bis zur letzten Visite unter Methylphenidat und Placebo (Analyse der beobachteten Fälle bei den Visiten nach Woche 1, 3 und 5 sowie LOCF[Last observation carried forward]-Analyse zur Abschlussvisite), nach [4]**

samkeit der höchsten untersuchten Dosis (108 mg/Tag) unklar, da der AISRS-Score in diesem Dosisbereich kaum mehr abnimmt (die Autoren geben dazu keinen Kommentar). Eine eindeutige Wirksamkeit wurde daher nur im Bereich zwischen 36 und 90 mg/Tag gezeigt.

Ein Problem dieser Studie sind die sehr weitreichenden Ausschlusskriterien. ADHS-Patienten haben häufig weitere psychische Erkrankungen wie Substanzmissbrauch/-abhängigkeit,

Angst oder Depression. Da aber Patienten mit diesen Erkrankungen ausgeschlossen waren, beziehen sich die gewonnenen Daten nur auf Patienten, die neben der ADHS keine weiteren psychischen Erkrankungen haben.

#### Quellen

1. Kessler RC, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716–723.

2. Bundessozialgericht Urteil vom 19.3.2002, B 1 KR 37/00 R.
3. Brummer D, et al. Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter. *Nervenheilkunde* 2010;29:38–42.
4. Adler LA, et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:239–47.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,  
Wolfratshausen

## Antidepressiva in der Schwangerschaft

### Risiko für Spontanabort erhöht

**In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie war die Anwendung von Antidepressiva in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine spontane Fehlgeburt assoziiert. Das Risiko war dabei vor allem unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern sowie unter einer Kombination verschiedener Substanzklassen erhöht.**

Antidepressiva werden auch bei Schwangeren zur Behandlung verschiedener Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und Schmerzen eingesetzt. Nach einer Untersuchung von Ramos et al. nahmen in Quebec zwischen Januar 1998 und Dezember 2002 3,7% der Schwangeren im ersten Trimenon wenigstens einmal ein Antidepressivum ein [1]. Doch nicht nur die Einnahme von Antidepressiva ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, sondern auch das Absetzen der Medikation, denn dies kann einen Rückfall depressiver Episoden zur Folge haben, die sowohl die Mutter als auch das Ungeborene gefährden können.

In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie wurde der Einfluss der Einnahme von Antidepressiva auf das Risiko für eine spontane Fehlgeburt untersucht [2]. Hierfür wurden Daten aus dem Schwangerschaftsregister des kanadischen Bundesstaats Quebec (Quebec Pregnancy Registry) ausgewertet. Das Register ist mit drei weiteren Datenbanken verknüpft, so dass es möglich

war, Arzneimittelverordnungen, Erkrankungen und andere Parameter von Frauen zu analysieren, die eine spontane Fehlgeburt erlitten hatten.

Ausgewertet wurden die Daten von 5 124 Frauen mit einem klinisch nachgewiesenen Spontanabort zwischen dem ersten Tag und der zwanzigsten Woche der Schwangerschaft. Jeder Frau mit einer Fehlgeburt wurden von den verbleibenden Frauen im Register zehn Kontrollen mit identischer Schwangerschaftsdauer gegenübergestellt, die bis zum entsprechenden Zeitpunkt der Schwangerschaft keine Fehlgeburt hatten (n=51 240). Die Anwendung eines Antidepressivums war definiert als das Einlösen mindestens einer ärztlichen Verordnung eines Antidepressivums, die Einnahme einer Kombination von Antidepressiva als das Einlösen einer Verordnung von zwei oder mehr Antidepressiva.

Analysiert wurde der Einfluss verschiedener Wirkstoffe, Wirkstoffklassen und Dosierungen. Dabei wurden diverse Faktoren berücksichtigt, die das Ergeb-

nis beeinflussen können, wie soziodemographische Charakteristika und chronische Erkrankungen der Schwangeren, die Einnahme anderer Arzneistoffe, die im Verdacht stehen, abortiv wirken zu können, sowie die Einnahme von Antidepressiva und die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens (vor allem zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen) im Jahr vor der Schwangerschaft.

#### Studienergebnis

Im Vergleich zu den Kontrollen waren die Frauen mit Fehlgeburt älter, lebten häufiger in städtischer Umgebung, erhielten häufiger soziale Unterstützung, hatten häufiger Depressionen, Angststörungen, Diabetes mellitus und Asthma bronchiale. Im Jahr vor der Schwangerschaft nahmen sie vermehrt Gesundheitsdienste in Anspruch (Konsultation eines Arztes oder speziell eines Psychiaters) und nahmen länger Antidepressiva ein.

Insgesamt nahmen Frauen mit Fehlgeburten etwa doppelt so häufig Antidepressiva während der Schwangerschaft ein wie die Kontrollen: 284 Frauen (5,5%) mit einem Spontanabort erhielten mindestens einmal eine ärztliche Verordnung für ein Antidepressivum gegenüber 1 401 (2,7%) der entsprechenden Kontrollen (Odds-Ratio [OR] 2,09; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,83–2,38). Nach Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren zeigte sich, dass sowohl die Einnahme von Antidepressiva als auch eine vorbestehende De-