

ter bis mäßiger und sogar mit einer starken Depression ist die Effektstärke des Antidepressivums im Vergleich mit Placebo gleich klinisch vernachlässigbar. Erst bei Patienten mit einer sehr schweren Depression (HAMD-Scores größer oder gleich 23) wird die Effektstärke klinisch signifikant gemäß den Kriterien des britischen NICE. Damit werden die Beobachtungen aus vorangegangenen Studien auch mit einer neuen Studie mit verfeinerter Metaanalysemethodik bestätigt.

Das Überraschende in der neuen Metaanalyse ist, dass eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo erst bei einer sehr schweren Symptomatik zu erwarten ist. Möglicherweise helfen also Antidepressiva bei einem Großteil der Patienten in ambulanter Behandlung nicht besser oder sehr viel besser als eine Placebo-Medikation. Bei der Verordnung eines Antidepressivums sollte man sich deshalb noch einmal klar machen, dass die Zulassungen für die Medikamente über-

Ein Kommentar zu dieser kontroversen Studie folgt im nächsten Heft.

wiegend auf Studien basieren, in denen meist schwer kranke Menschen behandelt wurden und in denen Placebo-Responder ausgeschlossen waren.

**Quelle**

Fournier JC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. JAMA 2010;303:47–53.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

**Individualisierte Behandlung von Depressionen**

**Störungen der Zirkadianrhythmik als therapeutisches Target**

Die Funktion der zirkadianen Rhythmen ist bei depressiven Patienten häufig gestört. Neben den Störungen des Affekts leiden die Betroffenen auch an Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit. Das Behandlungsziel ist die Rebalancierung und Synchronisation der zirkadianen Rhythmen. Mit dem melatonergen Antidepressivum Agomelatin wird das Pendel der inneren Uhr wieder angestoßen, so Prof. Dr. Göran Hajak, Regensburg, auf einer Veranstaltung der Firma Servier im Rahmen des DGPPN-Kongresses in Berlin [1]. Dadurch werden die vorher desorganisierten endogenen Rhythmen wieder normalisiert und die depressiven Symptome verbessert.

Depressive Verstimmungen sind mehr als nur ein zerebrales Defizit von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Mittlerweile weiß man, dass Depressionen auch als zirkadiane Störungen aufgefasst werden müssen. Der aktigraphisch gemessene Aktivitätslevel zeigt bei gesunden Menschen über einen Zeitraum von 24 Stunden einen biphasischen Verlauf mit hoher Aktivität am Tag und niedriger in der Nacht. Bei Patienten mit Depressionen ist diese klare Trennung von Aktivität am Tag und Ruhe in der Nacht aufgehoben. Die Desorganisation des zirkadianen Rhythmus spiegelt sich auch in den klinischen Symptomen der Depression wider, wie Schlafstörungen, affektives Morgentief mit Besserung am Abend, Vigilanz- und Antriebsstörungen, Appetitverlust auch zu physiologischen Esszeiten. Die Schwere der Depression korreliert neuen Untersuchungen zufolge mit der zirkadianen Dysregulation [2].

Depressive Patienten, die sehr ausgeprägte Störungen der Zirkadianrhythmik aufweisen, können im Sinne einer individualisierten Therapie von einer rhythmusstabilisierenden melatonergen Therapie profitieren. Mit dem Melatonin-MT1- und MT2-Rezeptoragonisten Agomelatin (Valdoxan®) steht ein Antidepressivum zur Verfügung, das die Funktion von Melatonin im Organismus verstärkt. Gleichzeitig wirkt die Substanz antagonistisch auf serotonerge 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptoren [3].

**Agomelatin – wirksam unter Alltagsbedingungen**

Agomelatin hat seine antidepressive Wirksamkeit und gute Verträglichkeit in randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Venlafaxin unter Beweis gestellt [z. B. 4–6]. Eine Bestätigung für den Einsatz unter Alltagsbedingungen geben die Interimsergebnisse der nichtinterventionellen Studie VIVALDI (Valdoxan improves depressive symptoms and normalized circadian rhythms). An der 12-wöchigen Anwendungsbeobachtung hatten 606 depressive Patienten in Facharztpraxen teilgenommen (Durchschnittsalter 49,5 Jahre). 77,6% der Patienten waren bereits mit anderen Antidepressiva vorbehandelt. Jeder zweite von ihnen wurde entweder aufgrund von mangelnder Wirksamkeit (80%) oder mangelnder Verträglichkeit (31%) auf Agomelatin umgestellt. Die depressive Symptomatik ging unter Agomelatin (25 bis 50 mg/Tag) deutlich und kontinuierlich zurück. Bei Studienende hatte jeder zweite Patient eine Remission erreicht (Tab. 1). Mithilfe eines

Tab. 1. Interimsergebnisse der nichtinterventionellen Studie VIVALDI mit Agomelatin [nach Laux]

Parameter	Studienzeitpunkt			
	Beginn	Woche 2	Woche 6	Woche 12
svMADRS-Score	30,2	23,5	17,8	14,0
Responder	–	14,1 %	42,0 %	61,2 %
Remitter	–	14,7 %	33,7 %	52,3 %
Agomelatin-Tagesdosis	25 mg: 100 %	25 mg: 67 % 50 mg: 33 %	–	25 mg: 56 % 50 mg: 44 %

svMADRS: Kurzform der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Responder: Verbesserung des svMADRS-Scores um mindestens 50%; Remitter: svMADRS-Gesamtscore ≤ 12

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Patientenfragebogens wurden außerdem die subjektiven Schlafparameter erhoben. Fast 80 % der Patienten gaben zu Therapiebeginn Schlafstörungen an. Nach der Behandlung sank diese Rate auf 12 %. Auch die Tagesschläfrigkeit konnte unter Agomelatin deutlich reduziert werden. Das Verträglichkeitsprofil entsprach den Ergebnissen der kontrollierten Studien.

#### Quellen

1. Prof. Dr. Göran Hajak, Regensburg, Prof. Dr. Gerd Laux, Wasserburg/Inn, Satellitensympo-

sium „Individualisierte Arzneimitteltherapie der Depression – the right drug for the right patient“, veranstaltet von Servier anlässlich des DGPPN-Kongresses, Berlin, 26. November 2009.

2. Emens J, et al. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009;168:259–61.
3. Millan MJ, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine-2C-receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:954–64.
4. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depres-

sive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:661–73.

5. Lemoine P, et al. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723–32.
6. Kennedy SH, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329–33.

Abdol A. Ameri,  
Weidenstetten

## Pädiatrie

### ADHS – Langzeitauswirkungen der medikamentösen Therapie und Komorbiditäten

**Methylphenidat zählt aktuell bei Schulkindern und Jugendlichen zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Bei Langzeitanwendung kann auch bei angemessener Dosierung eine Wachstumsverzögerung und reduzierte Gewichtszunahme als Nebenwirkung auftreten. Auf der Jahrestagung 2009 der Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin wurden dazu Daten von jungen Erwachsenen unter Methylphenidat-Medikation vorgestellt. Daneben konnte die bisher wenig bekannte Komorbidität von Epilepsie und ADHS beleuchtet werden.**

#### Hintergrund

Bereits 1954 wurde Methylphenidat auf dem deutschsprachigen Markt eingeführt. Zunächst rezeptfrei abgegeben, unterliegt es seit 1971 dem Betäubungsmittelgesetz. Das Hauptanwendungsgebiet von Methylphenidat ist die medikamentöse Therapie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS). Die Krankheit ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Hierzulande sind rund 6 % der Kinder und Jugendlichen betroffen. Jungen leiden drei- bis neunmal häufiger daran als Mädchen. Bei 50 bis 80 % aller Fälle bestehen Komorbiditäten.

Die Ursachen des ADHS sind noch nicht endgültig geklärt. Sowohl genetische, neurobiologische als auch psychosoziale Faktoren scheinen zusammen mit Umwelteinflüssen eine Rolle zu spielen. Die Krankheit hat Auswirkungen auf das gesamte familiäre und schulische Umfeld der Betroffenen.

Nebenwirkungen der ADHS-Therapie mit Stimulanzien, wie retardiertes Wachstum und mangelnde Gewichtszunahme, bringen das ADHS immer wieder in die Diskussion. Eine Untersuchung des Universitätsklinikums Erlangen an jungen Erwachsenen ergab dazu überraschenderweise, dass Patienten nach mehrjähriger Methylphenidat-Medikation in Bezug auf Größe und Gewicht keine Unterschiede gegenüber Personen ohne ADHS aufwiesen. Nach Beginn einer Langzeittherapie mit Methylphenidat wurde in den ersten drei Jahren ein signifikanter Wachstumsrückstand der Patienten gegenüber der Kontrollpopulation festgestellt, der aber nach sieben Jahren wieder eingeholt werden konnte. Sind Kinder beim Therapiestart im Vergleich mit dem Altersdurchschnitt kleiner oder sogar sehr viel kleiner, kann sich ihr Wachstum länger verzögern als die für die gesamte Studienpopulation festgestellten ersten drei Therapiejahre. Aber auch diese Pa-

tienten hatten nach sieben Jahren den Wachstumsrückstand im Vergleich zur Kontrollgruppe wieder aufgeholt.

Beim Gewicht erwachsener ADHS-Patienten ist zwar statistisch gesehen kein Unterschied zur Normalpopulation feststellbar, es wurde aber von einer Neigung zu Übergewicht berichtet.

Kritisch sahen die Experten die festgestellten sozialen Faktoren bei ADHS-Patienten. So waren in dieser Patientengruppe trotz vergleichbarer Intelligenz mehr Hauptschüler und Schulabbrecher als bei Heranwachsenden ohne ADHS zu finden. Es traten häufiger Frühschwangerschaften und schwere Verkehrsunfälle auf; daneben wurden häufiger Probleme im Umgang mit Geld genannt. Die Rate der Suchtentwicklung lag bei ADHS-Patienten nicht höher als im Durchschnitt, eine Abhängigkeit war bei dieser Gruppe aber schneller erreicht. Besonders Alkohol und Nicotin spielten hier eine Rolle – die sogenannten Designerdrogen dagegen kaum.

ADHS wächst sich nicht aus – fast die Hälfte der Patienten der Erlanger Erhebung gab an, auch als Erwachsener unter dieser Störung zu leiden. Knapp ein Drittel nahm weiter Medikamente zur Symptomkontrolle ein, obwohl die Medikation nach Vollendung des 18. Lebensjahres in Deutschland unter den Off-Label-Use fällt.

#### ADHS und Epilepsie

Bisher war über die Komorbidität von ADHS und Epilepsie noch wenig bekannt. Metaanalysen und Praxisdaten zeigen jedoch ein drei- bis fünffach er-