

Studiendesign

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie wurde der Einfluss von 3 mg Melatonin pro Nacht auf die Entwicklung eines Delirs und auf objektive und subjektive Schlafparameter von Patienten ab 65 Jahre untersucht. Die Patienten waren auf die innere Station (Nicht-Intensivstationen) aufgenommen worden mit einem voraussichtlichen Aufenthalt von mindestens 48 Stunden. 636 Patienten wurden auf ihre Eignung geprüft. Letztlich wurden 87 Patienten randomisiert und in die Intent-to-treat (ITT)-Analyse einbezogen (Melatonin-Gruppe: 43 Patienten, Placebo-Gruppe: 44 Patienten). Die Per-Protocol-Gruppe (PPG) umfasste 69 Patienten (36 in der Melatonin-Gruppe und 33 in der Placebo-Gruppe).

Die Delir-Inzidenz wurde von Krankenschwestern am Krankenbett unter Verwendung der „Confusion Assessment Method“ (CAM) gemessen. Objektive Schlafmessungen (nächtliche Schlafdauer, Gesamtschlafdauer pro

24 Stunden und Schlafragmentierung, Letztere bestimmt anhand der durchschnittlichen Länge der Schlafphasen) wurden mittels Aktigraphie vorgenommen. Die subjektive Schlafqualität wurde mit dem Richards Campbell Sleep Questionnaire bestimmt.

Studienergebnisse

Ein Delir trat bei 8 von 36 Studienteilnehmern in der Melatonin-Gruppe auf (22,2%); in der Placebo-Gruppe waren es 3 von 33 (9,1%) ($p=0,19$). Melatonin veränderte weder die Ergebnisse der objektiven noch die der subjektiven Schlafmessungen signifikant. Die nächtliche Schlafdauer und die gesamte Schlafzeit unterschieden sich nicht zwischen den Patienten, die ein Delir hatten, und denen ohne Delir. Patienten mit Delir hatten mehr Schlafunterbrechungen (Länge der Schlafphasen $7,0 \pm 3,0$ vs. $9,5 \pm 5,3$ min; $p=0,03$).

Fazit der Studienautoren

Dosis, Dauer und Timing der Melatonin-Gabe sind entscheidend für das

Triggern des endogenen zirkadianen Rhythmus. Die Autoren schreiben, dass eine kleinere Dosis (z. B. 0,5 mg) ausreichend gewesen wäre, um den zirkadianen Rhythmus zu triggern. Basierend auf ihrer Hypothese des Wirkungsmechanismus der Melatonin-verbesserten Schlafdauer wählten die Autoren eine höhere Dosis.

Als nächtliche Dosis von 3 mg gegeben, konnte Melatonin die Entwicklung eines Delirs nicht verhindern. Weder der subjektive noch der objektive Schlaf der Studienteilnehmer verbesserte sich mit der Medikation.

Quelle

Jaiswal SJ, et al. Melatonin and sleep in preventing hospitalized delirium: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2018 May 3. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.009.

Literatur

1. Salluh JI, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538.

Dr. Maja M. Christ,
Stuttgart

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Neue Leitlinie, neue Perspektiven

In Berlin fand Ende April die 12. International Conference on ADHD statt. Zentrales Thema der Veranstaltung war die neue deutsche S3-Leitlinie zu Diagnose und Therapie von Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Diskutiert wurde darüber hinaus die ADHS-Therapie der Zukunft. Nach Ansicht der Experten geht auch bei dieser Erkrankung die Entwicklung in Richtung personalisierte Medizin.

Die Erstellung der S3-Leitlinie erwies sich als Mammutaufgabe, denn es galt, unter insgesamt 26 Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Arbeitsgemeinschaften einen weitestmöglichen Konsens herzustellen in Bezug auf Diagnostik und Therapie der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, berichtete Prof. Dr. Manfred Döpfner, Köln. Ein wichtiger Punkt in dieser Publikation betrifft die Frage, wer die Diagnose stellen sollte. Nach übereinstimmender

Expertenmeinung sind dies bei Kindern und Jugendlichen die Kinder- und Jugendpsychiater, Kinder- und Jugendpsychotherapeuten beziehungsweise Kinderärzte mit spezieller Expertise. Bei Erwachsenen nennt die Leitlinie Psychiater, Neurologen, Fachärzte für Psychosomatik oder Psychotherapeuten.

Am Beginn des Therapiealgorithmus bei Kindern und Jugendlichen steht die Psychoedukation, das heißt Aufklärung, Beratung, Führung von Patienten,

Eltern und Pädagogen. Im Weiteren orientiert sich das Vorgehen an der Schwere der Erkrankung, wobei Kinder unter sechs Jahren primär psychosozial und Kinder unter drei Jahren in jedem Fall ohne Medikamente behandelt werden sollten. Bei den Älteren wird zwischen leichter, moderater und schwerer Symptomatik unterschieden. Bei leichten Verläufen wird primär zu psychosozialer Intervention auf verhaltenstherapeutischer Basis geraten. Diese Option bietet sich in intensiverer Form auch bei der moderaten ADHS, allerdings kommt hier bereits die Pharmakotherapie als mögliche Alternative oder Ergänzung ins Spiel. Schwere Verläufe bedingen auf jeden Fall die medikamentöse Behandlung.

Stimulanzien als medikamentöser Goldstandard

In der neuen Leitlinie stehen Stimulanzien an erster Stelle bei allen Formen

der ADHS: ADHS mit/ohne koexistierende Störungen, mit Verhaltensstörung und oppositionell aggressivem Verhalten, mit Tics, Angststörungen oder mit Substanzmissbrauch. Als Mittel der Wahl bietet sich Methylphenidat (zum Beispiel Medikinet® retard, Medikinet® adult oder Kinecteen®) als auch (Dex-)Amfetamin-Präparate (zum Beispiel Attentin®) an. Als weitere Option nennt die Leitlinie auch Guanfacin. Nicht empfohlen wird der Einsatz von Antipsychotika, Antidepressiva oder Cannabis.

Optimales Therapiemanagement für längerfristig gute Wirkung

Pro und contra Langzeiteffekte der Stimulanzientherapie diskutierten Prof. Dr. David Coghill, Melbourne, und Prof. Michael Huss, Mainz. Nach Ansicht von Coghill liegt mittlerweile ausreichend Evidenz vor, die einen längerfristigen Nutzen der Pharmakotherapie bestätigt. Voraussetzung sei allerdings, dass die Medikation kontinuierlich und zuverlässig eingenommen wird. Huss hingegen verwies darauf, dass wirkliche Langzeitdaten aus Studien über

mehr als 14 Monaten bisher nicht vorlägen. Beide waren sich jedoch einig über die Bedeutung eines optimalen Therapiemanagements mit ausreichender Dosierung und guter Compliance.

Personalisierte Therapie, die Strategie der Zukunft?

Zunehmend bedeutsamer wird in Zukunft auch bei der ADHS die personalisierte Medizin werden, weg von „one fits all“ hin zu einer Medizin, die sich neben klinischen Faktoren an individuellen genetischen/genomischen Biomarkern orientiert. In diesem Zusammenhang berichtete Prof. Dr. Jan Buitelaar, Nijmegen, über eine Pilotstudie, bei der ADHS-Patienten mit bestimmten Genvarianten, die die glutamaterge Neurotransmission stören, mit einem Aktivator des metabotropen Glutamaterezeptors behandelt wurden. Bei diesen Patienten wurde die ADHS-Symptomatik signifikant gebessert. Bei Patienten ohne diese Genvarianten zeigte sich diese Wirkung dagegen nicht (siehe **Kasten**).

Pilotstudie mit mGluR-Aktivator Fasoracetam

Die offene, einfachblinde Pilotstudie mit 30 jugendlichen ADHS-Patienten diente primär der Ermittlung von pharmakokinetischen und Sicherheitsdaten. Daneben wurden auch verschiedene Wirksamkeitsparameter erhoben (Clinical global impression – improvement [CGI-I], Clinical global impression – severity [CGI-S], Vanderbilt-Skala u. a.). Zudem erfolgte doppelblind eine genetische Testung auf Kopienzahlvariationen (CNV; Deletionen, Duplikationen) bei Genen aus dem mGluR-Netzwerk, die in unterschiedlichem Maß für ADHS prädisponieren. Bei 17 Probanden lag eine von 79 CNV mit bekannt enger Assoziation zu ADHS (Rang 1) vor. CNV mit weniger enger Assoziation fand man bei sieben Probanden (Rang 2; rund 200 CNV) bzw. sechs Probanden (Rang 3; rund 600 CNV in Nicht-mGluR-Genen).

Im Vergleich zur einleitenden einwöchigen Placebo-Phase führte die vierwöchige Einnahme von Fasoracetam (50–800 mg/Tag) zu einer statistisch signifikanten Besserung der Wirksamkeitsparameter. Die genetisch stratifizierte Analyse ergab, dass der Effekt für CGI-I und CGI-S auf Probanden mit Rang-1- und Rang-2-CNV beschränkt war. Eine Besserung der Vanderbilt-Skala fand sich nur bei Probanden mit eng ADHS-assoziierten Genvarianten (Rang 1).

[Elia J, et al. Nat Commun 2018;9:4.]

Quelle

12th International Conference on ADHD „Pharmacotherapy of ADHD within a multimodal treatment approach“, Berlin, 21. April 2018; veranstaltet von MEDICE.

Martin Bischoff, Planegg

Die Psychopharmakotherapie im Internet: <http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Volltextsuche – Termine – Autorenhinweise
Für Abonnenten mit Volltextzugriff auf alle Ausgaben seit 2005!