

Tagesdosis des ersten im ersten Trimenon eingelösten Topiramat-Rezepts betrug bei Epilepsie 200 mg und bei Frauen ohne Epilepsie 100 mg. Unter einer Topiramat-Monotherapie mit ≤ 100 mg lagen die RRs für orale Spalten bei 1,64; mit Dosen > 100 mg bei 5,16. Die Ergebnisse waren vergleichbar, wenn Lamotrigin als aktive Referenzgruppe eingesetzt wurde.

Diskussion

In einer großen Kohortenstudie mit über 1,3 Millionen Schwangeren ergab sich unter einer Topiramat-Einnahme im ersten Trimenon ein um das Dreifache erhöhtes Risiko für eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei den Neuge-

borenen. Das Risiko war bei Einnahme von Topiramat aufgrund einer Epilepsie mit Tagesdosen von 200 mg deutlich erhöht gegenüber einer Einnahme von Topiramat bei Einnahme beispielsweise wegen einer Bipolarstörung mit Tagesdosen von 100 mg und weniger. Allerdings sind die Risikoschätzungen bei den niedrigen Dosen aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht ganz so robust wie die Schätzungen für die hohen Topiramat-Dosen.

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse decken sich mit denen aus anderen Studien. Inwieweit die Epilepsie selbst ein Risikofaktor für die oralen Missbildungen ist, kann auch diese Studie nicht gänzlich beantworten. Doch

selbst wenn ein ganz geringes Risiko bestehen würde – was die meisten Studien allerdings verneinen – dürfte es sich insgesamt kaum auf die vorliegenden Ergebnisse ausgewirkt haben, so die Autoren. Insgesamt sollten die Ergebnisse damit nochmals Anlass sein, bei Schwangeren im ersten Trimenon Topiramat mit Vorsicht und in einer möglichst geringen Dosis einzusetzen.

Quelle

Hernandez-Diaz S, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts. A pregnancy cohort study. *Neurology* 2018;90:e1–e10.

*Dr. Barbara Kreuzkamp,
Hamburg*

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Lisdexamfetamin: Eine effektive Therapieoption ebenso für Erwachsene

Zum fünfjährigen Jubiläum von Lisdexamfetamin (LDX; Elvanse®) diskutierten Experten aktuelle Studienergebnisse und Herausforderungen innerhalb der Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), insbesondere bei Patienten in der Übergangsphase zum Erwachsenenalter. Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren sowie Erwachsene mit ADHS, bei denen sich eine Therapie mit Methylphenidat als unzureichend herausgestellt hat, können von Lisdexamfetamin profitieren.

Stärkste Reduktion der ADHS-Kernsymptomatik

Im Jahr der Einführung von LDX wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Wirkstoffen zur ADHS-Therapie anhand von 36 randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 3500 Patienten (Kinder und Jugendliche) analysiert worden war [1]. Verglichen wurden Monotherapien mit LDX, Methylphenidat (MPH, in unretardierter [MPH-IR] und retardierter Form [MPH-ER]), Guanfacin retard (GXR) und Atomoxetin (ATX). Innerhalb der Metaanalyse erreicht LDX über alle ausgewerteten Studien hinweg im Mittel die stärkste Reduktion der ADHS-Kernsymptomatik (ADHD-RS-IV) mit

–14,98 (MPH-ER: –9,33, GXR: –8,68 und ATX: –6,88) [1].

Präferenzielles Ansprechen auf unterschiedliche Stimulanzien

Für eine individuelle und erfolgreiche Therapie ist es sehr wichtig, verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl zu haben, wie Prof. Dr. Benno Schimmelmann betonte. Denn Patienten mit ADHS zeigen ein unterschiedliches Ansprechen auf unterschiedliche Stimulanzien wie MPH und Amfetamin (AMF). Das verdeutlichte er anhand eines vergleichenden Reviews von sechs Cross-over-Studien, die insgesamt 174 ADHS-Patienten einschlossen [2]. Des Weiteren bestätigen Langzeitdaten die Wirksamkeit und das

Verträglichkeitsprofil von LDX über einen Zeitraum von zwei Jahren [3]. Als Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen werden sehr häufig verminderter Appetit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme berichtet [4]. Rebound-Effekte werden unter LDX nur vereinzelt beobachtet [5].

Das Prodrug-Stimulans LDX wird primär in den Erythrozyten durch enzymatische Hydrolyse aktiviert. Durch Abspaltung von Lysin entsteht der aktive Wirkstoff Dexamfetamin. Die damit einhergehende, allmähliche Wirkstofffreisetzung bewirkt einen gleichmäßigen, über den Tag anhaltenden Plasmaspiegel.

Veränderte Therapiebedürfnisse in der Übergangsphase

In der Übergangsphase ins Erwachsenenalter verändern sich die Bedürfnisse und Erwartungen der Patienten an die ADHS-Therapie. So wird unter Umständen die Motivation des jugendlichen Patienten geringer oder wechselhafter, eine multimodale Therapie aus Psychoedukation, verhaltenstherapeutischen Interventionen (z. B. Verhaltenstherapie) und medikamentöser Therapie in Anspruch zu nehmen. Daher ist es besonders wichtig, Patienten in dieser

Lebensphase die bewährte Unterstützung zu bieten, so Prof. Peter Greven. Das Aufgreifen altersspezifischer Anliegen an die medikamentöse Therapie, wie beispielsweise eine erwünschte längere Wirkdauer und/oder Dosisanpassungen, kann für eine kontinuierliche gute Adhärenz förderlich sein.

Der Wirkstoff LDX bietet Patienten in der Übergangsphase ins Erwachsenenalter die erforderliche Therapiestabilität und kann zu besseren Zukunftsperspektiven beitragen. Das stellte Dr. Klaus-Ulrich Oehler an einem Patientenbeispiel dar: Durch die Umstellung der

Weitere Informationen zur ADHS-Therapie

... finden Sie auf Seite 199 ff. im Beitrag über Stimulanzien im Rahmen der Serie *Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie*.

Medikation von unretardiertem MPH auf LDX im Alter von 16 Jahren konnte bei dem beschriebenen, heute 19-jährigen Patienten eine Verbesserung der Kernsymptomatik und eine Stabilisierung seiner emotionalen Situation erreicht werden, sodass sein schulischer und beruflicher Werdegang nach seinen individuellen Vorstellungen verläuft.

Gemäß der Fachinformation [4] ist eine Weiterverordnung von Elvanse® nach Vollendung des 18. Lebensjahres möglich, wenn:

- die *ADHS-Symptome* des Patienten im Erwachsenenalter *fortbestehen*.
- Betroffene eindeutig von der *Therapie mit LDX* profitiert haben.
- LDX nach Vollendung des 18. Lebensjahrs *nicht erfolgreich abgesetzt* werden konnte.
- der behandelnde Arzt *jährlich überprüft*, ob die Weiterbehandlung tatsächlich notwendig ist.

Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, können Patienten auch über das 18. Lebensjahr hinaus zulassungskonform von Elvanse® profitieren.

Quelle

Prof. Dr.med. Benno Schimmelmann, Hamburg, Prof. Dr.med. Peter Greven, Berlin, Dr.med. Klaus-Ulrich Oehler, Würzburg, Pressekonferenz: „5 Jahre Elvanse® bei ADHS: Bilanz und Perspektiven für die Praxis“, Frankfurt a. M., 16. März 2018, veranstaltet von Shire Deutschland GmbH.

Literatur

1. Alain J, et al. Eur Child Adolesc Psychiatry 2013;26:875–97.
2. Arnold LE, et al. J Atten Disord 2000;3:200–11.
3. Coghill D, et al. CNS Drugs 2017;31:625–38.
4. Fachinformation Elvanse®, Stand: Dezember 2017.
5. López FA, et al. J Atten Disord 2017;21:52–6.

Dr. rer. nat. Christine Willen,
Köln

Cannabiskonsum

Auswirkungen auf geistige Leistungsfähigkeit gering und reversibel

Jugendliche und junge Erwachsene, die Cannabis konsumieren, weisen zwar signifikant, aber nur geringfügig schlechtere kognitive Fähigkeiten auf. Eine längere Abstinenzzeit scheint den negativen Effekt wieder rückgängig zu machen. Das ergab eine Metaanalyse von 69 Studien.

Im März 2017 trat das sogenannte Cannabis-Gesetz in Kraft. Gesetzlich Versicherte haben dadurch nun die Möglichkeit, medizinisches Cannabis und Cannabisprodukte auf Kassenrezept zu erhalten. Voraussetzung ist, dass andere therapeutische Alternativen nicht zur Verfügung stehen oder diese mit nicht tolerierbaren Nachteilen einhergehen. Nicht erst seitdem werden die Vor- und Nachteile des Cannabiskonsums in den Medien und der Wissenschaft diskutiert. Neben möglichen positiven Wirkungen z.B. in der Schmerztherapie stehen auch negative Effekte wie die Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit im Fokus. Besonders negativ soll sich der Cannabiskonsum auswirken, wenn bereits in der Jugend

damit begonnen wurde, da in dieser Zeit kritische Entwicklungsprozesse im Gehirn stattfinden.

Wohl unbestreitbar beeinträchtigt Cannabis während der akuten Intoxikation, also im Rauschzustand, die Denkleistung. Ob die Schäden auch nach längerer Abstinenzperiode bestehen bleiben, ist allerdings immer noch unklar. Zwar deuten einige Studien einen Zusammenhang zwischen chronischem Cannabiskonsum und nachlassenden kognitiven Eigenschaften wie Aufmerksamkeit oder der Gedächtnisleistung an, jedoch sind die Ergebnisse sehr inkonsistent und von vielfältigen Variablen beeinflusst – darunter auch die Abstinenzzeit.

Studiendesign

Um den Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und exzessivem Cannabiskonsum zu evaluieren, untersuchte das Team um Scott et al. die bisher erschienenen Studien in einer Metaanalyse. Eingeschlossen wurden Beobachtungsstudien

- mit Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter 26 Jahre oder jünger)
- mit problematischem Cannabiskonsum als festgelegtem Hauptkriterium,
- mit mindestens einem standardisierten neurokognitiven Test und
- mit einer angemessenen Vergleichsgruppe.

Da sich Cannabis auf die einzelnen kognitiven Leistungsfelder unterschiedlich auswirkt, unterschieden die Autoren bei der Auswertung zwischen den Effekten auf die einzelnen Domänen Aufmerksamkeit, Lernen, Erinnerungsvermögen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Sprache, räumliche Wahrnehmung, motorische Fähigkeiten und exekutive Funktionen. Letztere wurde noch mal in die Felder kognitive Flexibilität, Arbeitsgedächtnis und Reaktionshemmung unterteilt.