

Ergebnisse

An der Studie nahmen 458 Patienten teil, von denen 77,3 % schließlich eine Thrombektomie erhielten. Die Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt und 53 % waren Frauen. Der mittlere Wert auf der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale; Spanne 0–42) betrug 12. Bei 50 % der Patienten lag ein proximaler Verschluss der A. cerebri media vor. 228 Patienten erhielten Tenecteplase und 230 Placebo. Die mediane Zeit zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt gesund gesehen wurde, und der Randomisierung betrug in der Tenecteplase-Gruppe etwa 12 Stunden und in der Placebo-Gruppe etwa 13 Stunden.

Der Medianwert auf der modifizierten Rankin-Skala lag nach 90 Tagen in beiden Gruppen bei 3 (moderate Beeinträchtigung). Für Tenecteplase im Vergleich zu Placebo gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (Odds-Ratio 1,13; 95%-Konfidenzintervall 0,82–1,57; $p=0,45$). In der Sicher-

heitspopulation betrug die Sterblichkeit nach 90 Tagen 19,7 % in der Tenecteplase-Gruppe und 18,2 % in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenz symptomatischer intrakranieller Blutungen lag bei 3,2 % bzw. 2,3 %.

Kommentar

Diese randomisierte Studie zeigt keinen therapeutischen Nutzen der Thrombolyse mit Tenecteplase bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Zeitfenster zwischen 4,5 und 24 Stunden. Der Löwenanteil der Patienten in dieser Studie erhielt eine mechanische Thrombektomie. Die fehlende Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Tenecteplase ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass zwischen dem Schlaganfall und dem Beginn der Thrombolyse und der Thrombektomie zu viel Zeit verging. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse der Gabe von Alteplase vor einer mechanischen Thrombektomie zeigte, dass diese nur wirksam ist, wenn die Gabe innerhalb von zwei bis drei Stunden nach Beginn

der Symptomatik durchgeführt wird [2]. Jenseits dieses Zeitfensters bestand kein zusätzlicher Nutzen einer Thrombolyse bei mechanischer Thrombektomie.

Quelle

Albers GW, et al. for the TIMELESS investigators. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2024;390:701–11, DOI: 10.1056/NEJMoa2310392.

Literatur

1. Chen J, et al. Direct endovascular thrombectomy or with prior intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:752698.
2. Kaesmacher J, et al. Time to treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy and functional outcomes in acute ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2024:e240589. doi: 10.1001/jama.2024.0589. Online ahead of print.
3. Kobeissi H, et al. Tenecteplase vs. alteplase for treatment of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front Neurol* 2023;14:1102463.
4. Wardlaw JM, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9834):2364–72.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Geringes Risiko für Entwicklungsstörungen durch ADHS-Medikamente in der Schwangerschaft

Tabea Krause, Stuttgart

Die Einnahme von Stimulanzien bei Schwangeren mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist in den USA steigend. Ob die Anwendung mit einem erhöhten Risiko für neuronale Entwicklungsstörungen bei den Kindern assoziiert werden kann, untersuchten Suarez et al. anhand Daten des US-amerikanischen Gesundheitssystems.

In verschiedenen US-amerikanischen Studien konnte ein Anstieg der Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) beobachtet werden. Zur Therapie eignen sich stimulierende (Amphetamin/Dex-

amphetamin, Methylphenidat) und nichtstimulierende (Atomoxetin, Guanfacin) Arzneistoffe. Unter den privatversicherten Frauen im gebärfähigen Alter hat sich die Zahl der Stimulanzien-Anwenderinnen im Zeitraum von 2003 bis

2015 verdreifacht. 2013 gaben 1,2 % der Schwangeren an, ADHS-Medikamente einzunehmen. Am häufigsten wurden Psychostimulanzien angewendet, nichtstimulierende Arzneistoffe waren weniger gebräuchlich.

Da die Psychostimulanzien die Plazentaschranke überwinden können, ist auch ein Anstieg der Noradrenalin- und Dopamin-Konzentration im Kind möglich. Studien mit Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft missbräuchlich Metamphetamin konsumiert haben, zeigten, dass diese Kinder häufiger von Angststörungen, Depressionen und emotionalen sowie Entwicklungsstörungen betroffen sind als nicht exponierte Kinder. Die Datenlage über den Effekt auf die Kinder bei medizinischer Anwendung ist heterogen. In der Kohortenstudie von Suarez et al. sollte eine mögliche Assoziation zwischen

der Einnahme von Psychostimulanzien in der Schwangerschaft aufgrund einer ADHS-Erkrankung und der neuronalen Entwicklung der Kinder untersucht werden, insbesondere hinsichtlich der Einwicklung von Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) und ADHS bei den Kindern.

Studiendesign

Für die Kohortenstudie wurden die Datenbanken der US-amerikanischen Krankenversicherung Medicaid und Merative MarketScan Research Databases verwendet, die Daten über staatlich und privat Krankenversicherte enthalten. Eingeschlossen wurden Schwangere zwischen 12 und 55 Jahren, die eine Verordnung über Amphetamin/Dexamphetamin oder Methylphenidat hatten. Primärer Expositionszeitraum war die Zeit von der 19. Schwangerschaftswoche bis zur Entbindung, da dies die Hochphase der Synaptogenese ist. Als sekundärer Expositionszeitraum wurde der Zeitraum bis zur 19. SSW gewählt.

Die Kinder wurden ab dem Tag der Geburt bis zum Erreichen eines Endpunkts, dem Ende des Untersuchungszeitraums oder der Studienperiode oder bis zum Versterben beobachtet. Endpunkt war die Diagnose von vorab definierten Entwicklungsstörungen wie ADS, ADHS, spezifischen Lern-, Sprach- oder Verhaltensstörungen oder intellektueller Behinderung. Für die staatlich versicherten Frauen wurden Daten von 2000 bis 2018 und für die der privaten Krankenversicherungen von 2003 bis 2020 verwendet.

Tab. 1. Bereinigte Hazard-Ratios (HR) für neuronale Entwicklungsstörungen

Endpunkt	Hazard-Ratio (95%-KI)	
	Exposition nach 19. SSW	Exposition vor 19. SSW
Amphetamin/Dexamphetamin		
■ Autismus-Spektrum-Störungen	0,80 (0,56–1,14)	0,82 (0,65–1,03)
■ ADHS	1,07 (0,89–1,28)	0,98 (0,87–1,10)
■ Neuronale Entwicklungsstörungen gesamt	0,91 (0,81–1,01)	0,92 (0,86–0,99)
Methylphenidat		
■ Autismus-Spektrum-Störungen	1,06 (0,62–1,81)	1,18 (0,89–1,58)
■ ADHS	1,43 (1,12–1,82)	1,28 (1,11–1,47)
■ Neuronale Entwicklungsstörungen gesamt	1,15 (0,97–1,36)	1,16 (1,05–1,27)

KI: Konfidenzintervall; SSW: Schwangerschaftswoche

Ergebnisse

Unter den staatlich versicherten Frauen konnten etwa 2,5 Millionen Schwangerschaften eingeschlossen werden, bei den privat Versicherten waren es knapp 1,8 Millionen. Bei den staatlich Versicherten wurde bei 4693 Schwangerschaften im primären Expositionszeitraum Amphetamin/Dexamphetamin eingenommen und bei 786 Methylphenidat. Bei den privat Versicherten waren es 2372 und 377 Schwangerschaften.

In den unbereinigten Analysen verdoppelte eine Amphetamin/Dexamphetamin-Einnahme in der zweiten Schwangerschaftshälfte das Risiko für ASD, ADHS oder insgesamt neuronale Entwicklungsstörungen. Nach Bereinigung der Ergebnisse, unter anderem für Alter, psychiatrische Diagnosen und sozioökonomischen Status der Mutter, zeigte sich kein erhöhtes Risiko für exponierte Kinder gegenüber den nichtexponierten Kindern (Tab. 1). Bei einer Methylphenidat-Einnahme war das unbereinigte

Risiko zwei- bis dreifach höher für die exponierten Kinder, aber auch hier zeigte sich nach Bereinigung der Ergebnisse kein Unterschied hinsichtlich der Endpunkte zwischen den Kindern (Tab. 1).

Fazit der Autoren

Die Ergebnisse lassen annehmen, dass eine therapeutische Einnahme von Amphetamin/Dexamphetamin oder Methylphenidat während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko für neuronale Entwicklungsstörungen bei den Kindern einhergeht. Gleichzeitig kann es schwangere Frauen beruhigen, die zur Symptomkontrolle auf die Einnahme ihrer Medikamente angewiesen sind.

Quelle

Suarez EA, et al. Prescription stimulant use during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in children. JAMA Psychiatry Published online January 24, 2024. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5073.