

wert ist, dass das Fortschreiten der Erkrankung durch Nusinersen offenbar nicht nur bei einem Teil der Patienten angehalten wurde, sondern dass es bei zwei Drittel der Betroffenen zu einer Besserung der motorischen Funktionen kam. Mit Nusinersen wird nun eine bisher nicht therapierbare, stetig progrediente und zum vorzeitigen Tod führende, schwerwiegende muskuläre

Erkrankung behandelbar. Ob mit dieser Therapie auch die Lebenserwartung verbessert werden kann, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt. Ein Wermutstropfen bei dieser Therapie sind die erheblichen Kosten. Dies führt dazu, dass die Behandlung nur dann durchgeführt werden kann, wenn eine entsprechende Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse vorliegt.

**Quelle**

Mercuri E, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625–35.

**Literatur**

1. Finkel RS, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723–32.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen*

**Lippen-Kiefer-Gaumenspalten**

**Risiko nach Topiramat im ersten Trimenon vor allem bei 200 mg/Tag deutlich erhöht**

**Topiramat im ersten Trimenon eingenommen erhöht das Risiko für eine orale Spalt-Missbildung bei den Neugeborenen insgesamt um das Dreifache. Aufgeschlüsselt nach Tagesdosen liegen die Risiken bei einer Exposition von täglich 200 mg, beispielsweise im Rahmen einer Epilepsitherapie, deutlich höher als bei Exposition von täglich 100 mg, beispielsweise im Rahmen einer Migräne-Prophylaxe.**

Das Antikonvulsivum Topiramat ist teratogen. Während der Frühschwangerschaft eingenommen steigert es das Risiko für orale Spalt-Missbildungen bei den Neugeborenen um das 2- bis 5-Fache, so die Ergebnisse mehrerer Studien. Die in diese Studien eingeschlossenen Frauen erhielten Topiramat meist aufgrund einer Epilepsiediagnose und damit in der Regel in vergleichsweise hohen Dosen. In niedrigerer Dosierung wird Topiramat aber auch in der Migräneprophylaxe eingesetzt. Zusätzlich ist es in niedriger Dosierung Bestandteil eines in den USA neu zugelassenen Präparats zur Gewichtsabnahme (Phentermin/Topiramat), dem in Europa allerdings 2013 die Zulassung versagt wurde.

Vermutlich ist der teratogene Effekt von Topiramat dosisabhängig. Um genauere Daten zur Risikoabschätzung zu erhalten, wurde eine Beobachtungsstudie initiiert, die groß genug ist, zuverlässige Informationen zu den mit relativ niedriger Inzidenz auftretenden oralen Spalten zu generieren. Die Daten sollten

zusätzlich auf wichtige konfundierende Faktoren adjustiert und in einem anschließenden Vergleich von exponierten versus nicht exponierten Frauen sowie versus Lamotrigin als aktivem Vergleich mithilfe der Propensity-Score-Methode ausgewertet werden.

**Methodik**

Einbezogen in die populationsbasierte Kohortenstudie waren 1 360 101 Frauen, deren medizinische Daten im Rahmen des US-amerikanischen Medicaid-Analytic-eXtract-(MAX-)Projekts in den Jahren 2000 bis 2010 gesammelt worden waren und die in dieser Zeit

ein lebendes Kind geboren hatten. Die Gruppe der im ersten Trimenon Topiramat-exponierten Frauen/Kinder wurde mit der Gruppe der nicht exponierten Frauen/Kinder sowie der Gruppe der im ersten Trimenon Lamotrigin-exponierten Frauen/Kinder verglichen. Untersucht wurde das Auftreten von oralen Spalt-Missbildungen bei den Neugeborenen. Die Statistiker schätzten die Risk-Ratios (RRs) anhand von linearen Modellen mit einer Stratifizierung im behandlungsbezogenen Propensity-Score und führten dann ebenfalls stratifizierte Vergleiche hinsichtlich von Indikation und eingesetzter Dosis durch.

**Ergebnisse**

Das Risiko für eine orale Spalt-Missbildung bei den insgesamt 2425 Topiramat-exponierten Neugeborenen bezifferte sich auf 4,1/1000 verglichen mit 1,1/1000 bei den unexponierten Neugeborenen (RR 2,90) (**Tab. 1**). Das RR von Missbildungen bei den Kindern von Schwangeren mit einer Epilepsiediagnose lag bei 8,30, in der Gruppe mit anderen Indikationen wie Bipolarstörungen bei 1,45. Die mediane

**Tab. 1. Risiko für orale Spalten nach Topiramat-Exposition im ersten Trimenon [nach Hernandez-Diaz et al. 2018]**

	Adjustiertes Risk-Ratio für orale Spalt-Missbildung vs. keine Exposition	95%-Konfidenzintervall
Topiramat-Exposition	2,90	1,56–5,40
• Epilepsiediagnose	8,30	2,65–26,07
• Bipolarstörung	1,45	0,54–3,86
• Exposition ≤ 100 mg	1,64	0,53–5,07
• Exposition > 100 mg	5,16	1,94–13,73

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

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

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  $\leq 100$  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