

figes und quälendes neuropsychologisches Begleitsymptom der MS, für das bisher keine spezifische medikamentöse Therapie zur Verfügung steht. Doch der Immunmodulator Teriflunomid beeinflusst nach vorliegenden Studienergebnissen nicht nur die Schubrate, die Behinderungsprogression, die MRT-Parameter und die Hirnatrophierate günstig, sondern bessert auch die Fa-

tigue und die kognitiven Beeinträchtigungen.

Quelle

Prof. Mathias Mäurer, Würzburg, Prof. Jürgen Köhler, Passau, Pressekonferenz „Fatigue und Teriflunomid – Mehr Lebensqualität bei konsistenter Wirksamkeit“, München, 2. März 2017, veranstaltet von Sanofi Genzyme.

Literatur

1. O'Connor P, et al. N Engl J Med 2011;365: 1293–303.
2. Confavreux C, et al. Lancet Neurol 2014;13: 247–56.
3. Macdonell R, et al. Mult Scler J 2013;19: 74–558; Poster P1095.
4. Coyle P, et al. ECTRIMS 2015, Barcelona, Spain, Poster P562.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Dasotralin verringert den Schweregrad der Symptome bei Erwachsenen

In einer vierwöchigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dasotralin, eines Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers, im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen mit ADHS untersucht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Gesamtscores der ADHD Rating Scale, Version IV, vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 4). Zu den sekundären Parametern zählte die Änderung des Scores der Clinical Global Impression Scale, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Nach vier Wochen hatten sich unter 8 mg/Tag Dasotralin beide Scores im Vergleich zu Placebo signifikant gebessert. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Insomnie, verminderter Appetit, Übelkeit und Mundtrockenheit.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. D. Angersbach, Wolfratshausen

Gewöhnlich wird die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Grundschulalter diagnostiziert, dauert aber häufig bis in das Erwachsenenalter fort. Die bisher zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der ADHS sind zunächst in Studien mit Kindern und Jugendlichen entwickelt und zu deren Behandlung zugelassen worden, bevor ihre Wirksamkeit bei Adulten untersucht wurde (z. B. Methylphenidat, Atomoxetin). Die Wirksamkeit von *Dasotralin* wurde in der vorliegenden Studie erstmals klinisch untersucht. Dasotralin, ein Stereoisomer von Desmethyl-Sertralin, ist ein potenter Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ($IC_{50}=3$ bzw. 4 nmol/l) und ein weniger potenter Hemmer des Serotonintransporters ($IC_{50}=15$ nmol/l). In pharmakokinetischen Untersuchungen [1] lag die Resorptionsdauer bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) bei 10 bis

12 Stunden und die apparente Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei 47 Stunden. Die Plasmakonzentration erreichte ein Steady State nach 10 Tagen. Primäres Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Dasotralin bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS, sekundäres Ziel unter anderen die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit. Die Studie wurde von Dezember 2012 bis November 2013 von 30 Zentren in den USA durchgeführt.

Methoden

Eingeschlossen wurden ambulante Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit einer Diagnose einer ADHS nach DSM-IV-TR. Die Patienten mussten bereits mit wenigstens einem gegen diese Störung zugelassenen Arzneimittel behandelt worden sein und bei Einschluss einen Score auf der ADHD-Rating Scale von ≥ 26 (von maximal 54)

und einen CGI-S-Score von ≥ 4 (mindestens mäßig krank) haben. Ausgeschlossen waren unter anderen Patienten mit krankhaften Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchung und EKG-Messung sowie Patienten mit psychotischen Erkrankungen (wie Schizophrenie, bipolarer Störung) in der Vorgeschichte.

Die Studie bestand aus drei Phasen: der Screening-Phase (max. 27 Tage), einer vierwöchigen doppelblinden Behandlungsperiode und einer zweiwöchigen Auswaschphase. In der Screening-Phase wurden die medizinischen Untersuchungen durchgeführt und die bisherigen ADHS-Medikamente abgesetzt. Bei Einschluss wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit jeweils einmal täglich 4 mg oder 8 mg Dasotralin oder Placebo zugeteilt. Nach der 4-wöchigen Behandlung wurde die Studienmedikation abrupt abgesetzt.

Primärer Wirksamkeitsparameter war der Gesamtscore der ADHD-Rating Scale, Version IV, mit 18 Items (jeweils 9 Items in zwei Subskalen „Hyperaktivität, Impulsivität“ und „Unaufmerksamkeit“). Sekundäre Wirksamkeitsparameter waren die Scores der CGI-S und der Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale. Mithilfe der Brief Psychiatric Rating Scale wurde der Schweregrad psychotischer Symptome beurteilt. Die Wirksamkeit wurde wöchentlich ermittelt.

Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch körperliche Untersuchungen, Hämatologie, Laboruntersuchungen und die Registrierung unerwünschter Ereignisse kontrolliert. Schlafstörungen wurden mithilfe des Insomnia Seve-

riety Index, Absetzsymptome mit der Physician Withdrawal Checklist und das Missbrauchspotenzial mithilfe des Abuse Potential Monitoring Plan bewertet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 341 Patienten randomisiert den drei Behandlungsarmen zugeteilt: Placebo (n=110), 4 mg/Tag Dasotralin (n=116), 8 mg/Tag Dasotralin (n=115). Unter Placebo schlossen 90,9% der Patienten die Studie nach 4 Wochen ab, unter 4 mg/Tag Dasotralin waren es 82,8% und unter 8 mg/Tag Dasotralin 51,3%. Die Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse waren 1,8% in der Placebo-Gruppe und 10,3% beziehungsweise 27,8% in den beiden Dasotralin-Gruppen. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Einschluss war 34 Jahre.

Wirksamkeit: Nach 4 Wochen hatte sich der Gesamtscore der ADHD-Rating Scale im Vergleich zu Placebo unter 8 mg/Tag Dasotralin signifikant verbessert (p=0,019; Effektstärke =0,41; **Abb. 1**). Unter 4 mg/Tag Dasotralin war die Verbesserung numerisch, aber nicht signifikant größer als unter Placebo (p=0,076; Effektstärke=0,25). Auch die Scores der beiden Subskalen waren unter 8 mg/Tag Dasotralin signifikant von Placebo verschieden („Hyperaktivität“: p=0,027; „Unaufmerksamkeit“: p=0,016). Unter 4 mg/Tag Dasotralin hatten sich die Subcores numerisch, nicht aber signifikant gebessert. Die Verbesserungen auf der CGI-S-Skala waren nach 4 Wochen in beiden Dasotralin-Gruppen signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (4 mg/Tag: p=0,021; 8 mg/Tag: p=0,013). Der Score der Wender-Reimherr-Skala sank

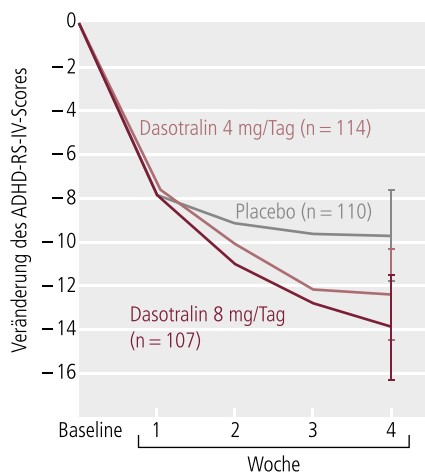


Abb. 1. Änderung des mittleren Gesamtscores der ADHD Rating Scale, Version IV, vom Einschluss bis zur Woche 4 [mod. nach Koblan et al.]

in beiden Dasotralin-Gruppen numerisch, aber nicht signifikant.

Sicherheit und Verträglichkeit: Die häufigsten unerwünschten Wirkungen zeigt **Tabelle 1**. Die meisten Ereignisse wurden als mild bis mäßig beurteilt. Von vier Patienten wurden fünf ernsthafte unerwünschte Ereignisse berichtet: von zwei in der 4-mg/Tag-Gruppe (Eileiterschwangerschaft, psychotische Störung) und zwei in der Gruppe mit 8 mg/Tag Dasotralin (Mediastinitis und Bakteriämie bei einem Patienten sowie Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung). Die psychotische Störung wurde als möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängend eingestuft.

Es wurden keine Absetzsymptome und keine Anzeichen für Medikamentenmissbrauch gefunden. Die mittlere Änderung des Körpergewichts betrug in der 4-mg/Tag-Gruppe -1,07 kg und in der 8-mg-Gruppe -2,90 kg (Placebo: +0,24 kg).

Tab. 1. Häufigkeit unerwünschter Ereignisse [%]

	Placebo (n=111)	Dasotralin 4 mg/Tag (n=116)	Dasotralin 8 mg/Tag (n=111)
Schlaflosigkeit	15,5	34,5	45,0
Verminderter Appetit	2,7	10,3	22,5
Mundtrockenheit	2,7	7,8	17,1
Angst	1,8	9,5	9,0
Übelkeit	2,7	6,0	9,9
Schwindel	0,9	6,9	8,1

Die Autoren finden zusammenfassend, dass in dieser ersten Studie mit Dasotralin die Behandlung mit 8 mg/Tag wirksam und meist verträglich war, und empfehlen daher eine weitere Untersuchung dieser Substanz.

Kommentar

Diese ersten Daten sprechen dafür, dass eine Dosis von 8 mg/Tag Dasotralin mit einer Effektstärke von 0,41 nicht wirksamer ist als eine entsprechende Dosis von Methylphenidat. Auch scheint diese Dosis nicht verträglicher zu sein als vergleichbare wirksame Behandlungen. Ähnlich wie Methylphenidat hemmt auch Dasotralin die Dopamin- und Serotonin-Wiederaufnahme, hat also keine neuartigen Wirkungsmechanismen. Der wichtigste pharmakologische Unterschied beider Substanzen liegt in ihrer verschiedenen Pharmakokinetik. Während Methylphenidat eine Resorptionsdauer bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) von 1 bis 2 Stunden und eine Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von 2 Stunden hat [2], verläuft der Stoffwechsel von Dasotralin wesentlich langsamer (t_{max} = 10 bis 12 h, t_{1/2} = 47 h), sodass unter Dasotralin geringe Schwankungen in der Höhe der Plasmaspiegel und eine gleichmäßige, langandauernde Wirksamkeit zu erwarten sind. Dieses günstige pharmakokinetische Profil wird auch im Zusammenhang mit dem geringen Abhängigkeits-/Missbrauchspotenzial von Dasotralin gesehen. Man darf auf weitere Daten gespannt sein.

Quelle

Koblan KS, et al. Dasotraline for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in adults. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2745–52.

Literatur

- Hopkins SC, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationships of dasotraline in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Clin Drug Investig* 2016;36:137–46.
- Fachinformation Ritalin® 10 mg Tabletten, Oktober 2014.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfartshausen

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

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