



Übersichtsarbeit

Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen¹

Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien

Teil 2: Ein quantitativer Vergleich der langwirksamen Präparate

Tobias Banaschewski¹, David Coghill², Paramala Santosh³, Alessandro Zuddas⁴, Philip Asherson⁵, Jan Buitelaar⁶, Marina Danckaerts⁷, Manfred Döpfner⁸, Stephen V. Faraone⁹, Aribert Rothenberger¹⁰, Joseph Sergeant¹¹, Hans-Christoph Steinhausen¹², Edmund J.S. Sonuga-Barke¹³ and Eric Taylor¹⁴

¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

²Dept. of Psychiatry, University of Dundee, Dundee (SCO), UK

³Dept. of Psychological Medicine, Hospital for Children, Great Ormond Street, London, UK

⁴Pädiatrische Neuropsychiatrie, Abt. f. Neurowissenschaften, Universität Cagliari, Italien

⁵MRC Social Genetic & Developmental Research Centre, Institute of Psychiatry, Kings College London, London, UK

⁶Abteilung für Psychiatrie, Akademisches Zentrum für Kinder- und Jugend-Psychiatrie, Nijmegen, Niederlande

⁷Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, U. Z. Gasthuisberg, Leuven, Belgien

⁸Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität Köln, Deutschland

⁹Medical Genetics Research Program and Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences SUNY Upstate Medical University, Syracuse (NY), USA

¹⁰Abteilung für Kinder- und Jugend-Psychiatrie/Psychotherapie, Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

¹¹Abteilung für klinische Neuropsychologie, Fakultät für Psychologie und Erziehung, Freie Universität, Amsterdam, Niederlande

¹²Abteilung für Kinder- und Jugend-Psychiatrie, Universität Zürich, Schweiz

¹³Dept. of Psychology, University of Southampton, Southampton, UK

¹⁴Dept. of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Kings College London, UK

¹ bearbeitete deutsche Version von Banaschewski et al., Long-acting medications for the hyperkinetic disorders; Eur Child Adolesc Psychiatry (2006); mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags.

Zusammenfassung: Ein Expertengremium aus mehreren europäischen Ländern hat sämtliche verfügbaren veröffentlichten und unveröffentlichten Studienergebnisse zum Einsatz von langwirksamen Medikamenten bei ADHS und hyperkinetischer Störung analysiert und auf dieser Grundlage praktische Empfehlungen zum Einsatz dieser Arzneimittel entwickelt. Im vorliegenden Artikel werden die Ergebnisse dieser Analyse dargestellt, in der die Wirksamkeit von Stimulanzien mit retardierter Freisetzung und Atomoxetin (ATX) anhand ihrer Effektstärken und der Anzahl der notwendigen Behandlungen (Numbers-Needed-to-Treat) verglichen werden. Auf der Grundlage der Analyse wurde gefolgert, (1) Langwirksame Präparate sollten zugelassen sein und eingesetzt werden; (2) Sie sollten kurzwirksame Arzneimittel (aus Kostengründen und wegen der höheren Flexibilität der Dosierung) nicht vollständig ersetzen. Individuelle Therapieoptionen sind erforderlich. (3) Sowohl ATX als auch Stimulanzien mit retardierter Freisetzung sollten zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Leitlinien, Stimulanzien, Atomoxetin, ADHS

Summary: *Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders – A systematic review and European treatment guidelines. Part 2: A quantitative evaluation of long-acting medications*

A panel of experts from several European countries has accomplished a systematic review of published and unpublished data on the use of long-acting medications in ADHD and hyperkinetic disorders, on the basis of which practical recommendations for the application of these medications have been developed. The current article outlines results of this analysis, comparing the effect sizes and numbers-needed-to-treat for extended-release stimulant preparations and atomoxetine (ATX). It is concluded (1) that long-acting preparations should be licensed and used. (2) However, they should not completely replace short-acting medications, in view of costs as well as the greater flexibility of dosing. Individual choices of therapy are necessary. (3) Both ATX and retarded-release stimulants should be available.

Keywords: Guidelines, review, stimulants, atomoxetine, ADHD

Pharmakokinetik

Laboruntersuchungen zeigen einen engen Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen (PK) Profilen von Stimulanzien mit schneller und retardierter Freisetzung und den Wirkungsprofilen dieser Substanzen (Gonzalez et al., 2002). Die verschiedenen retardierten MPH-Präparate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer PK-Profile. Eine zu einem bestimmten Zeitpunkt festgestellte klinische Überlegenheit wird typischerweise mit derjenigen Formulierung erreicht, die dann auch die höchste MPH-Konzentration im Plasma aufweist (Sonuga-Barke et al., 2004; Swanson et al., 2000). Bei Gabe von annähernd äquivalenten Tagesdosen ist *Equasym Retard*[®] am Vormittag wirksamer als *Concerta*[®] während die Nachmittags-Effekte und die Wirkdauer insgesamt eher geringer ausfallen (Sonuga-Barke et al., 2004; Swanson et al., 2000). Abbildung 1 zeigt die typischen Verlaufsprofile der Plasmaspiegel der in dieser Übersicht berücksichtigten Präparate; die Verlaufsprofile resultieren aus den entsprechenden unterschiedlichen Anteilen von nicht-retardiertem und retardiertem MPH². Die Autoren haben alle Bioverfügbarkeitsprofile einer gemeinsamen Zeitskala angepasst (X-Achse: Stunden), um die relative Bioverfügbarkeit der verschiedenen Formulierungen im Zeitverlauf vergleichen zu können. Die verschiedenen Präparate sollten aber hinsichtlich der absoluten Plasmaspiegel (Y-Achse) nicht direkt miteinander verglichen wer-

den, da diese Plasmaspiegel dosisabhängig sind. Darüber hinaus sei darauf hingewiesen, dass die PK-Profile erhebliche interindividuelle Unterschiede aufweisen können (Kimko et al., 1999) und im Einzelfall deutlich von den durchschnittlichen Profilen abweichen können.

Die unterschiedlichen PK- und damit PD-Profile qualifizieren nicht ein bestimmtes Präparat als generell überlegen, erlauben aber dem Kliniker eine flexiblere und genauere individualisierte Anpassung der medikamentösen Therapie an die Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten, um eine angemessene Symptomkontrolle über den gesamten Tag zu gewährleisten.

Methodik der Übersicht: Zielsetzung und Vorgehensweise

Idealerweise würde sich eine Beurteilung der relativen Wirksamkeit der verschiedenen langwirksamen Formulierungen auf veröffentlichte Daten aus methodisch adäquaten Vergleichsstudien stützen, die leider weitgehend fehlen. Die vorliegenden Vergleichsstudien erlauben aufgrund methodischer Mängel (z. B. zu kurze Studiendauer, problematische Ausschlusskriterien) kaum sichere Schlussfolgerungen bezüglich der relativen Wirksamkeit der Präparate. Um die relative Wirksamkeit zu beurteilen, wurden daher aus den vorhandenen Studien Wirksamkeits-Indizes (siehe unten), nämlich Effektstärken (ein Indikator für das Ausmaß der Besserung) sowie die präparate-spezifische Anzahl der notwendigen Behandlungen (ein Indikator für das Behandlungsergebnis) berechnet. Eine Arbeitsgruppe (TB, DC, SP, AZ) erstellte eine systematische Übersicht über die veröffentlichten und die von den pharmazeutischen Firmen zur Verfügung gestellten unveröffentlichten Daten aus kli-

2 Das Bioverfügbarkeitsprofil für nicht-retardierte MPH zweimal täglich gegeben sowie für *Medikinet Retard*[®] wurde von Medice, das Profil für *Adderall XR* von Shire zur Verfügung gestellt; das Profil für *Ritalin LA* ist der Publikation von Markowitz et al. (2003), die Profile für *Concerta XL* und *Equasym Retard*[®] sind der Publikation von Gonzalez et al. (2002) entnommen.

nischen Studien. Eingeschlossen wurden ausschließlich randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien, in denen Non-Responder nicht a priori ausgeschlossen und Mittelwerte sowie Standardabweichungen für Veränderungs- oder Endpunkt-Werte berichtet wurden.

Effektstärken der Behandlungen im Vergleich

Durch eine Berechnung der Effektstärken werden die Veränderungen unter der Behandlung standardisiert, so dass ein Unterschied um eine Effektstärke von 1 angibt, dass sich die Experimental- und die Kontrollgruppe bezüglich der Messgröße um 1 Standardabweichung voneinander unterscheiden. Dies ermöglicht einen indirekten Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Behandlungen, die in unterschiedlichen Studien untersucht wurden. Ein häufig verwendeter Effektstärke-Index ist die standardisierte mittlere Differenz (SMD), d.h. der Mittelwertsunterschied der Veränderungen in Experimental- und Kontrollgruppe dividiert durch die gepoolte Standardabweichung (beider Gruppen am Ende der Behandlung). Im Idealfall sollten nur Studien mit identischen Studiendesigns (z.B. identische Ziel-Parameter, Beurteiler, Behandlungsdauer, Dosierungen) verglichen werden, da sich solche Merkmale auf das gemessene Ausmaß der Veränderung durch die Behandlung auswirken können und ein Vergleich von Effektstärken dann fragwürdig wird. Die vorhandenen placebokontrollierten Doppelblind-Studien unterschieden sich hinsichtlich dieser Merkmale z. T. gravierend. Daher wurden die Wirksamkeits-Indizes separat nach Beurteiler (Eltern, Lehrer, Kli-

niker) und erhobenen Zielparametern (ADHS-Gesamtsymptomatik, Symptome der Aufmerksamkeitsstörung, Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität) aufbereitet.

Falls in einer Studie mehrere Dosierungen eingesetzt wurden, wurde für die Berechnung der SMDs die wirksamste Dosis (üblicherweise die höchste) herangezogen³. Entsprechende Effektstärken verschiedener Studien wurden gewichtet gemittelt. Für *Medikinet Retard*®, *Strattera*®, *Adderall XR*® wurden von den Unternehmen zur Verfügung gestellte Berechnungen berücksichtigt. SMDs für *Concerta*® wurden auf Grundlage einer veröffentlichten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie berechnet (Wolraich et al., 2001); zwei weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit *Concerta*® (Perwien et al., 2004; Swanson et al., 2003) wurden nicht berücksichtigt, da in diese Studien ausschließlich MPH-Responder eingeschlossen waren. Die SMD-Berechnungen für *Equasym Retard*® beruhen auf Daten aus randomisierten, placebokontrollierten Studien, welche von UCB zur Verfügung gestellt wurden (Greenhill et al., 2002; Findling et al., 2006; Swanson et al., 2000).

In den Tabellen 1–3 sind die mittleren Effektstärken (SMDs) auf unterschiedliche Symptombereiche für jedes Präparat nach Beurteiler inklusive der Anzahl der den Berechnungen zugrunde liegenden Studien und der angewandten Beurteilungsskalen (indiziert) aufgeführt. Während die verschiedenen langwirksamen Stimulanzien

3 Ausnahme: für *Adderall XR* ergab sich eine nichtlineare Dosis-Wirkungs-Beziehung (20 mg: 1,2, 30 mg: 0,9, 40 mg: 0,9) für die Besserung der ADHS-Gesamtsymptomatik bei Jugendlichen.

Tabelle 1

Mittlere Effektstärken der Präparate (SMDs) auf ADHS-Gesamtsymptomatik nach Präparat und Beurteiler

ADHS Gesamt	Eltern		Lehrer		Kliniker		Literatur
	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	
Adderall XR®	0,9 ^{a*}	1	1,1 ^{b*}	1	1,2 ^{c**}	1	Datenquelle: Shire
Concerta®	1,0 ^d	1	1,0 ^d	1			Wolraich et al. 2001
Equasym Retard®	0,6 ^f	2	0,9 ^{d,f}	1	1,8 ^{c***}	1	Greenhill et al. 2002 Swanson et al. 2004 Findling et al. 2006
Medikinet Retard®	1,0 ^g	1	1,0 ^g	1	0,9 ^{c,***}	1	Döpfner et al. 2003, 2004
Ritalin LA®			1,0 ^h	1			Biederman et al. 2003
ATX	0,7 ⁱ	6			0,7 ^c	11	Datenquelle: Eli Lilly

Beurteilungsskalen:

^a Conners' Global Index Scale-Parent Version (CGIS-P) (10 Items); ^b Conners' Global Index Scale-Teacher Version (CGIS-T) (10 Items); ^c *ADHD-Rating Scale*; ^d Inattention/Overactivity with Aggression (IOWA) Conners Scale; ^e Swanson, Kotkin, Alger, M-Flynn and Pelham (SKAMP) Scale; ^f Swanson, Nolan And Pelham (SNAP) IV Questionnaire; ^g Fremdbeurteilungsbogen-HKS (deutsche Fassung der *ADHD-Rating Scale*); ^h Conners' ADHD/DSM-IV Scale-Teacher Version (CADS-T) (27 Items); ⁱ Revised Conners' Parent Rating Scale (27 Items)

* Nur Kinder untersucht

** Nur Jugendliche untersucht; zwischen Dosis und Ansprechen wurde eine nichtlineare Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt (20 mg: 1,2, 30 mg: 0,9, 40 mg: 0,9)

*** Studie an Laborschule

entsprechend ihren PK- und PD-Profilen Unterschiede aufweisen (siehe oben), sind ihre SMDs auffällig ähnlich und entsprechen den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse; zwischen schnell freisetzungsfähigen und langwirksamen Stimulanzien wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer Effektstärken gefunden (Faraone et al., 2003; Faraone et al., 2006a). Die SMDs für die Wirksamkeit von MPH mit schneller Freisetzung auf die Kernsymptome der ADHS liegen in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Kindern zwischen 0,8 bis 1 (Faraone et al., 2003; 2006a; King et al., 2004); die stärksten Effekte

betreffen die Aufmerksamkeit, Ablenkbarkeit und Impulsivität und das Sozialverhalten im Klassenzimmer. Für die Wirksamkeit von MPH zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter berechneten Faraone et al. (2004) auf Grundlage von sechs Studien (insgesamt 140 mit MPH und 113 mit Placebo behandelte Erwachsenen) eine mittlere SMD von 0,9, die bei optimaler Titration bis auf 1,3 gesteigert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass langwirksame Stimulanzien ähnliche SMDs aufweisen wie nicht-retardierte Stimulanzien (*Evidenzstufe Ia*), während

Tabelle 2

Mittlere Effektstärken der Präparate (SMDs) auf Symptome von Aufmerksamkeitsstörung nach Präparat und Beurteiler (n = Anzahl der Studien)

Aufmerksamkeitsstörung	Eltern		Lehrer		Kliniker		Literatur
	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	
Adderall XR®				Keine Angabe	1,2 ^{a*}	1	Datenquelle: Shire
Concerta®							
Equasym Retard®	0,7 ^d	2	0,8 ^{b,d}	1	1,8 ^{c***}	1	Greenhill et al. 2002 Swanson et al. 2004 Findling et al. 2006
Medikinet Retard®	1,0 ^e	1	1,1 ^e	1	0,8 ^{c**}	1	Döpfner et al. 2003, 2004
Ritalin LA®			0,9 ^f	1			Biederman et al. 2003
ATX					0,6 ^a	10	Datenquelle: Eli Lilly

Beurteilungsskalen:

^a *ADHD-Rating Scale*; ^b Inattention/Overactivity with Aggression (IOWA) Conners Scale; ^c Swanson, Kotkin, Alger, M-Flynn and Pelham (SKAMP) Scale; ^d Swanson, Nolan And Pelham (SNAP) IV Questionnaire; ^e Fremdbeurteilungsbogen-HKS (deutsche Fassung der *ADHD-Rating Scale*); ^f Conners' ADHD/DSM-IV Scale-Teacher Version (CADS-T) (27 Items);

* Nur Jugendliche untersucht; SMD bei 40 mg betrug 1,8

** Studie an Laborschule

Tabelle 3

Mittlere Effektstärken der Präparate (SMDs) auf Symptome von Hyperaktivität/Impulsivität nach Präparat und Beurteiler (n = Anzahl der Studien)

Hyperaktivität/Impulsivität	Eltern		Lehrer		Kliniker		Literatur
	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	SMD	Anzahl Studien (verwendete Beurteilungsskalen)	
Adderall XR®				Keine Angabe	1,1 ^{a*}	1	Datenquelle: Shire
Concerta®							
Equasym Retard®	0,6 ^d	2	0,9 ^{b,d}	1			Greenhill et al. 2002 Swanson et al. 2004 Findling et al. 2006
Medikinet Retard®	1,0 ^e	1	1,1 ^e	1	0,7 ^{c**}	1	Döpfner et al. 2003, 2004
Ritalin LA®			0,9 ^f	1			Biederman et al. 2003
ATX					0,6 ^a	10	Datenquelle: Eli Lilly

Beurteilungsskalen:

^a *ADHD-Rating Scale*; ^b Inattention/Overactivity with Aggression (IOWA) Conners Scale; ^c Swanson, Kotkin, Alger, M-Flynn and Pelham (SKAMP) Scale; ^d Swanson, Nolan And Pelham (SNAP) IV Questionnaire; ^e Fremdbeurteilungsbogen-HKS (deutsche Fassung der *ADHD-Rating Scale*); ^f Conners' ADHD/DSM-IV Scale-Teacher Version (CADS-T) (27 Items);

* Nur Jugendliche untersucht

** Studie an Laborschule

die SMDs von Nichtstimulanzien etwas geringer sind (Faraone et al., 2003; Faraone et al., 2006a). Obwohl Effektstärken keine definitiven Leitlinien für die klinische Praxis darstellen, so liefern sie dennoch für die Behandlungsplanung nützliche Informationen (Faraone & Biederman, 2004; Faraone et al., 2003; Faraone et al., 2006a). Zu beachten ist, dass verschiedene Einflussfaktoren wie unterschiedliche Gruppencharakteristika (Verteilung diagnostischer Subtypen, Geschlecht und Alter), Studiendesign (Parallelgruppen- vs. Cross-over-Design; Laborschul-Setting vs. naturalistisches Setting; voraus laufende Placebobehandlung (ja/nein)), Art der Zielparame-ter (Veränderungsmessung vs. Endpunktmessung), Beurteilungsquellen⁴, Art der Dosierung (fixe Dosierung vs. individuelle Titration) hinsichtlich ihrer Auswirkung aufgrund der spärlichen Studienlage nicht kontrolliert werden konnten.

Normalisierungsraten und Anzahl der notwendigen Behandlungen im Vergleich

Normalisierungsraten sind definiert als prozentualer Anteil der Patienten, bei denen durch die Behandlung eine Normalisierung eingetreten ist, d.h. höchstens «leichte» Probleme fortbestehen (d.h. Conners Skala T-Werte < 63 oder SNAP Skala < 1/Item). Die vorliegenden Daten wurden – außer für *Concerta*[®] – von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt. Normalisierungsraten für *Concerta*[®] werden lediglich in der Studie von Stein et al. (2003) berichtet; bei dieser Studie handelte es sich allerdings nicht um ein angemessenes Doppelblind-Design⁵ (unterschiedliches Aussehen von Placebo und OROS), so dass die gefundene Normalisierungsrate für *Concerta*[®] im Vergleich zu Placebo wahrscheinlich inflationiert ist. Anhand der Normalisierungsraten lässt sich die Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) errechnen (siehe unten). Die NNT gibt die Anzahl der Patienten an, die behandelt werden müssen, um im Vergleich zu Placebo (oder einer anderen Behandlungsmethode) einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen. Im Gegensatz zur SMD, einer Messgröße für die durch die Behandlung erzielte Veränderung, stellt die NNT einen üblichen Parameter für das Behandlungsergebnis dar. Die NNT wird wie folgt berechnet:

Konfidenzintervalle (KI) für NNT werden wie folgt berechnet:

$$KI = \pm 1,96 \times \text{Quadratwurzel} \left[\left\{ \frac{(\text{Normalisierungsrate} \times (1 - \text{Normalisierungsrate}))}{n \text{ Placebo}} \right\} + \left\{ \frac{(\text{Normalisierungsrate} \times (1 - \text{Normalisierungsrate}))}{n \text{ Behandlungsgruppe}} \right\} \right]$$

Obwohl die Vergleichbarkeit angesichts verschiedener Zielparame-ter und unterschiedlicher Definitionen von Normalisierung (zum Beispiel SNAP-Werte $\leq 1/\text{Item}$ vs. ADHS-Beurteilungsskala (T-Wert 63) eingeschränkt, lässt sich schlußfolgern, dass die Unterschiede zwischen den untersuchten langwirksamen Präparaten hinsichtlich der NNT geringer ausfallen als hinsichtlich der SMDs. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz der Einschätzung der relativen Wirksamkeit von *Strattera*[®] aufgrund von SMDs bzw. NNTs könnte darin bestehen, dass Patienten mit stärker ausgeprägter ADHS-Symptomatik (bei denen die Behandlung zu einer Besserung, aber nicht zur vollständigen Normalisierung führt) relativ stärker von retardierten Stimulanzien als von *Strattera*[®] profitieren. Diese Hypothese bedarf weiterer Untersuchungen (Tab. 4).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Effektstärken und NNTs der hier diskutierten Präparate deutlich günstiger sind, als die Wirkungs-Indizes, die für andere Psychopharmaka (allerdings bei anderen Indikationen) gefunden wurden⁶. Beispielsweise bewegen sich die Effektstärken und NNTs von Antidepressiva zur Behandlung von Depression im Erwachsenenalter oder von Zwangsstörungen im Bereich von 0,5 bzw. 9 (Geddes & Butler, 2002; Soomro, 2002); die Effektstärken und NNTs von atypischen Antipsychotika zur Behandlung von Schizophrenie liegen bei rund 0,25 bzw. 20 (Leucht et al., 1999).

Lebensqualität

Die Messung der Auswirkung der Behandlung auf die Verbesserung der Lebensqualität wäre in klinischen Studien wünschenswert, wurde aber bislang nicht häufig bzw. in hinreichend großen Stichproben erhoben (Clarke & Eiser, 2004). Daher konnte keine entsprechende systematische Übersicht erstellt werden. Daten des Child Health Questionnaire Fragebogen, der psychosoziale Defizite bei ADHS erfasst (Klassen et al., 2004) und in randomisierten Doppelblind-Studien (n = 747) verwendet wurde, zeigen einen günstigen Effekt von *Strattera*[®] (Matza et al., 2004; Perwien et al., 2004). Offene Studien mit *Strattera*[®] an insgesamt 921 Studienteilnehmern (Rentz et al., 2005) lassen auf eine SMD von etwa 1,0 bezüglich der Verbesserung des

4 An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Beurteilungen durch Kliniker auf unterschiedlichen Informationsquellen beruhten. In den Studien mit *Medikinet Retard*[®] und *Equasym Retard*[®] wurden direkte Beobachtungen herangezogen (Beurteilungen in der Laborschule). In den Studien mit *Strattera* wurden die klinischen Prüfer speziell angewiesen, als Beurteilungsgrundlage keine anderen Informationen zu verwenden als Elternbefragungen (Mehrzahl der Studien mit *Strattera*) bzw. Lehrerberichte (eine Studie mit *Strattera* (Weiss et al., 2005)).

5 Placebo und *Concerta XL* sahen unterschiedlich aus, es handelte sich also nicht um eine verblindete Studie.

6 Zu berücksichtigen ist allerdings, dass beim Vergleich kontrollierter klinischer Studien die NNTs streng genommen nur dann sinnvoll verglichen werden können, wenn die Ausgangsrisiken vergleichbar sind (Anlauf, 2006).

Tabelle 4

Normalisierungsraten und Anzahl der notwendigen Behandlungen (Numbers Needed to treat) nach Präparat und Beurteiler (95%-KI für NNT)

Normalisierung und Anzahl der notwendigen Behandlungen	Eltern				Eltern und Lehrer				Lehrer				Kliniker (Eltern) ^a				Kliniker (Lehrer) ^f			
	% Normalisierung		% Verum		% Normalisierung		% Verum		% Normalisierung		% Verum		% Normalisierung		% Verum		% Normalisierung		% Verum	
	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI	Anzahl der notwendigen Behandlungen	95%-KI
MPH IR ^b	41	20	4,8 (± 0,15)	29	2,9 (± 0,16)	64	29	2,9 (± 0,16)	54	36	5,6 (± 0,15)									
Adderall XR ^{bc}	51	25	3,8 (± 0,14)																	
Concerta ^{cd}	66 ^d	14 ^d	1,9 ^d (± 0,20)																	
Equasym Retard ^{de}	39	20	5,3 (± 0,15)	58	29	3,5 (± 0,16)			72	26	2,2 (± 0,19)									
Medikinet Retard ^{de}	49	12	2,7 (± 0,18)																	
Ritalin LA ^e	Keine Angabe																			
ATX ^f	42,3	18,5	4,2 (± 0,07)						45,5	22,5	4,4 (± 0,05)						42,9	3,8 (± 0,21)		

^a Beurteilung durch den Kliniker ausschließlich auf Grundlage der Berichte von Eltern bzw. Lehrern; klinische Prüfer wurden speziell angewiesen, keine anderen Informationen heranzuziehen; ^b Findling et al. (2006); durchschnittliche SNAP-IV-Scores ≤ 1/Item (Eltern und Lehrer)^c Spencer et al. (2004); mittlere SNAP-Scores ≤ 1/Item; ^d Stein et al. (2003); mittlerer ADHD-IV-Score ≤ 1/Item; (54 mg Concerta[®] versus Placebo); Placebo und Concerta[®] sahen unterschiedlich aus (d.h. keine verblindete Studie), weshalb der Unterschied zwischen Placebo und OROS hinsichtlich der Normalisierung künstlich erhöht sein könnte; daher können diese Werte nicht direkt mit den Werten anderer Produkte verglichen werden; ^e Döpfner et al. (2003); Sinzig et al. (2004); mittlerer FBB-HKS-Score ≤ 1/Item; ^f Das Unternehmen Lilly stellte eine Tabelle mit den Normalisierungsraten auf Basis aller Studien zur Verfügung; CPRS-ADHD-Index-T-Score ≤ 63; ADHD-RS-Total-T-Score ≤ 63 (Eltern); ADHD-RS-Total-T-Score ≤ 63 (Lehrer)

psychosozialen Funktionsniveaus, der Qualität der Familienaktivitäten und der elterlichen emotionalen Belastung schließen. Im Rahmen einer offenen Langzeitstudie, in der QoL Enjoyment and Satisfaction Fragebogen (Q-LES-Q) eingesetzt wurde, zeigte sich unter *Adderall XR*[®] in der Elternbeurteilung nach einjähriger Behandlung eine Verbesserung der Lebenszufriedenheit um 15% (Lopez et al., 2003b). Für *Concerta*[®] konnten positive Effekte im Sinne einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Familie, der sozialen Interaktionen, der akademischen Funktionsfähigkeit und einer Verringerung der Belastung der Eltern nachgewiesen werden (Perwien et al., 2004; Steele et al., 2006; Swanson et al., 2003).

Forschungsdesiderata

Die Datenlage ist hinsichtlich aller Aspekte (außer dem Vergleich der Arzneimittel mit Placebo anhand symptomspezifischer Beurteilungsskalen (nach wie vor relativ begrenzt). Einer weiteren Untersuchung bedürfen insbesondere: Effekte auf die Lebensqualität oder andere Zielparameter; Studien, die verschiedene Präparate direkt vergleichen; Wirksamkeit bei ADHS-Subtypen (wie hyperkinetische Störung und verschiedene Komorbiditäten); Studien zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen; gesundheitsökonomische Analysen, etwa zur Kosteneffektivität. Studien zur Langzeitsicherheit sind dringend erforderlich.

Zusammenfassung und Fazit

Die hier vorgestellte Übersichtsarbeit hat ergeben, dass langwirksame Präparate zur Behandlung von ADHS wirksam sind und eine sinnvolle Erweiterung des klinischen Repertoires darstellen. Die vorliegenden Studien deuten darauf hin, dass retardierte Stimulanzien in ihrer Wirksamkeit der Mehrfachgabe von nicht-retardierten MPH entsprechen. Während die Effektstärken für *Strattera*[®] etwas geringer ausfallen als für retardierte Stimulanzien, sind Wirksamkeitsunterschiede gemessen an der Anzahl notwendiger Behandlungen eher vernachlässigbar; *Strattera*[®] ist eine wirksame Substanz zur Behandlung der ADHS. Die verschiedenen retardierten MPH-Präparate weisen Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirkung im Tagesverlauf auf. Die verschiedenen Substanzklassen sind mit unterschiedlichen Risiken verbunden. Das Missbrauchspotential scheint bei allen untersuchten Wirkstoffen gering zu sein, wobei die Missbrauchswahrscheinlichkeit unter den zugelassenen Arzneimitteln bei *Strattera*[®] am geringsten, bei Dexamfetamin am höchsten sein dürfte. Allerdings ist auf diesem Gebiet weitere Forschung nötig, vor allem hinsichtlich der Missbrauchsraten unter Jugendlichen. Eine Behandlung im Erwachsenenalter erscheint ange-

messen, wohingegen bei Vorschulkindern höchste Vorsicht geboten ist. Die Kosten sind unterschiedlich und die Berechnungen zur Kosteneffektivität eignen sich noch nicht als Leitlinie für die Auswahl einer Substanz in der alltäglichen Praxis.

Im Besonderen gelten folgende Empfehlungen:

- Langwirksame Präparate sollten zur Verfügung stehen und eingesetzt werden.
- Sie sollen kurzwirksame Arzneimittel nicht ersetzen (welche bei vielen Kindern aus Kostengründen und angesichts der Flexibilität der Dosierung als initiale Behandlung zum Einsatz kommen). Die Möglichkeit zu einer individuellen klinischen Auswahl ist erforderlich.
- Sowohl ATX (*Strattera*®) als auch Retardformulierungen von Stimulanzien sollten in Europa zur Verfügung stehen. Für die Auswahl des konkreten Präparates sollten folgende Empfehlungen berücksichtigt werden:
- Wenn die Therapie mit einer langwirkenden Medikation eingeleitet wird, sollte mit MPH als Retardformulierung begonnen und die Behandlung bei mangelndem Erfolg auf *Strattera*® umgestellt werden. Die Auswahl eines spezifischen retardierten MPH-Präparates hängt vom gewünschten Tageswirkungsprofil, aber auch von der Verfügbarkeit der Substanz ab. *Strattera*® kann das Arzneimittel der ersten Wahl sein, wenn Substanzmissbrauch oder komorbide Tics ein Problem darstellen, die Familie ausdrücklich ein Nichtstimulans bevorzugt, eine Wirkung über 24 Stunden besonders wünschenswert ist oder eine komorbide Angststörung vorliegt.
- Wenn ein Kind auf ein nicht-retardiertes Stimulans gut angesprochen hat, können dennoch Gründe für eine Umstellung auf eine Retardformulierung vorliegen, zum Beispiel um eine Stigmatisierung oder Unannehmlichkeiten durch die Notwendigkeit wiederholter Anwendungen zu vermeiden. In solchen Fällen sollte eine Retardformulierung von MPH eingesetzt werden.
- Wenn es bei einem Kind unter nicht-retardiertem MPH zu unerwünschten Wirkungen gekommen ist, empfiehlt sich zumeist eine Umstellung auf *Strattera*®.
- Wenn sich bei einem Kind unter schnell freisetzendem MPH kein Ansprechen gezeigt hat, und zwar wegen fehlender Wirksamkeit und nicht wegen unerwünschter Wirkungen, kann entweder auf Dexamfetamin oder auf *Strattera*® umgestellt werden.

Danksagung

Die Zusammenkunft der Autoren wurde durch gleich hohe Beiträge mehrerer Unternehmen finanziert. Die den Autoren entstandenen Reisekosten wurden bezahlt, sie erhielten jedoch keine Vergütung. Bei manchen Autoren lagen mögliche Interessenkonflikte vor, die gesondert aufgeführt sind (Anhang 2).

Literatur

- Anlauf, M. (2006). Beurteilung von Therapien mit der «number needed to treat». *Deutsches Ärzteblatt*, 48, B2831–B2835.
- Biederman, J., Quinn, D., Weiss, M., Markabi, S., Weidenman, M., Edson, K., Karlsson, G., Pohlmann, H. & Wigal, S. (2003). Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatric Drugs*, 5, 833–841.
- Clarke, S. A. & Eiser, C. (2004). The measurement of health-related quality of life (QoL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 66.
- Döpfner, M., Banaschewski, T., Schmidt, J., Uebel, H., Schmeck, K., Gerber, W. D., Günther, M., Knölker, U., Gehrke, M., Häßler, F., Resch, F., Brünger, M., Ose, C., Fischer, R., Poustka, A., Rothenberger, A. & Lehmkuhl, G. (2003). Langzeitwirksames Methylphenidat bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörungen. *Nervenheilkunde*, 22, 85–92.
- Döpfner, M., Gerber, W. D., Banaschewski, T., Breuer, D., Freisleder, F. J., Gerber-von Muller, G., Gunter, M., Hassler, F., Ose, C., Rothenberger, A., Schmeck, K., Sinzig, J., Stadler, C., Uebel, H. & Lehmkuhl, G. (2004). Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *European Child Adolescent Psychiatry*, 13(Suppl 1), I93–I101.
- Faraone, S. V. & Biederman, J. (2004). *Using meta-analysis to draw conclusions about ADHD medication effects*. 17th ECNP Congress. Stockholm.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Aleardi, M. & META-ANALYSIS CTEOMFAU (2006a). Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Medscape General Medicine*, 8, 4.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Aleardi, M. & Pagano, C. (2003). *Using a meta-analysis to draw conclusions about ADHD medication effects (Poster)*. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, California.
- Faraone, S. V., Spencer, T., Aleardi, M., Pagano, C. & Biederman, J. (2004). Metaanalysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 24–29.
- Findling, R. L., Quinn, D., Hatch, S., Cameron, S., DeCory, H. & McDowell, M. (2006). Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym® XL with placebo in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Child Adolescent Psychiatry*, 15(8), 450–459.
- Geddes, J. & Butler, R. (2002). Depressive disorders. *Clinical Evidence*, 7, 867–882.
- Gonzalez, M. A., Pentikis, H. S., Anderl, N., Benedict, M. F., DeCory, H. H., Dirksen, S. J. & Hatch, S. J. (2002). Methylphenidate bioavailability from two extended-release formulations. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*, 40, 175–184.
- Greenhill, L. L., Findling, R. L. & Swanson, J. M. (2002). A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 109, E39.
- Kimko, H. C., Cross, J. T. & Abernethy, D. R. (1999). Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clinical Pharmacokinetics*, 37, 457–470.
- King, S., Griffin, S., Hodges, Z., Weatherly, H., Asseburg, C., Richardson, G., Golder, S., Taylor, E., Drummond, M. & Riemsma, R. (2004). *Methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children (commercial in confidence information removed)*; produced by the Centre for Reviews and Dissemination (CRD). http://www.nice.org.uk/pdf/ADHD_assessment_report.pdf.

- Klassen, A. F., Miller, A. & Fine, S. (2004). Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 114, e541–e547.
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D. & Kissling, W. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*, 35, 51–68.
- Lopez, F. A., Chandler, M. C., Biederman, J., Spencer, T., Mays, D. A., Michaels, M. A. & Tulloch, S. J. (2003b). *Long-term Adderall XR treatment improves quality of life in ADHD children*. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, California.
- Markowitz, J. S., Straughn, A. B., Patrick, K. S., DeVane, C. L., Pestreich, L., Lee, J., Wang, Y. & Muniz, R. (2003). Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. *Clinical Pharmacokinetics*, 42, 393–401.
- Matza, L. S., Rentz, A. M., Secnik, K., Swensen, A. R., Revicki, D. A., Michelson, D., Spencer, T., Newcorn, J. H. & Kratochvil, C. J. (2004). The link between health-related quality of life and clinical symptoms among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 25, 166–174.
- Perwien, A. R., Faries, D. E., Kratochvil, C. J., Sumner, C. R., Kelsey, D. K. & Allen, A. J. (2004). Improvement in health-related quality of life in children with ADHD: an analysis of placebo controlled studies of atomoxetine. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 25, 264–271.
- Rentz, A. M., Matza, L. S., Secnik, K., Swensen, A. & Revicki, D. A. (2005). Psychometric validation of the child health questionnaire (CHQ) in a sample of children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Quality of Life Research*, 14, 719–734.
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (2004). *A guidelines developer's handbook*. SIGN, Edinburgh.
- Sonuga-Barke, E. J., Swanson, J. M., Coghill, D., DeCory, H. H. & Hatch, S. J. (2004). Efficacy of two once-daily methylphenidate formulations compared across dose levels at different times of the day: preliminary indications from a secondary analysis of the COMACS study data. *BMC Psychiatry*, 4, 28.
- Soomro, G. M. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *Clinical Evidence*, 7, 896–905.
- Spencer, T., Biederman, J., Abikoff, H. B., Pliszka, S. R., Boellner, S. W., Lopez, F. A., Read, S. C., Tulloch, S. J. (2004). *Safety and efficacy of mixed amphetamine salts extended release in children and adolescents with oppositional defiant disorder (ODD)*. 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York.
- Steele, M., Weiss, M., Swanson, J., Wang, J., Prinzo, R. & Binder, C. (2006). A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in ADHD. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 13, e50–62.
- Stein, M., A., Sarampote, C. S., Waldman, I. D., Robb, A. S., Conlon, C., Pearl, P. L., Black, D. O., Seymour, K. E. & Newcorn, J. H. (2003). A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 112, e404.
- Swanson, J., Greenhill, L., Pelham, W., Wilens, T., Wolraich, M., Abikoff, H., Atkins, M., August, G., Biederman, J., Bukstein, O., Conners, C. K., Efron, L., Fiebelkorn, K., Fried, J., Hoffmann, M., Lambrecht, L., Lerner, M., Leventhal, B., McBurnett, K., Morse, E., Palumbo, D., Pfiffner, L., Stein, M., Wigal, S. B. & Winans, E. (2000). Initiating Concerta TM (Oros_methylphenidate HCl) in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Research*, 3, 59–76.
- Swanson, J., Gupta, S., Lam, A., Shoulson, I., Lerner, M., Modi, N., Lindemulder, E. & Wigal, S. (2003). Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attentiondeficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Archives of General Psychiatry*, 60, 204–211.
- Swanson, J. M., Wigal, S. B., Wigal, T., Sonuga-Barke, E., Greenhill, L. L., Biederman, J., Kollins, S., Nguyen, A. S., DeCory, H. H., Hirsch, S. J. & Hatch, S. J. (2004). A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*, 113, e206–e216.
- Weiss, M., Tannock, R., Kratochvil, C., Dunn, D., Velez-Borras, J., Thomason, C., Tamura, R., Kelsey, D., Stevens, L. & Allen, A. J. (2005). A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44, 647–655.
- Wolraich, M. L., Greenhill, L. L., Pelham, W., Swanson, J., Wilens, T., Palumbo, D., Atkins, M., McBurnett, K., Bukstein, O. & August, G. (2001). Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108, 883–892.

Prof. Dr. Dr. Tobias Banaschewski

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des
Kindes und Jugendalters
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
DE-68159 Mannheim

Anhang 1

Auszüge aus «SIGN 50: A guideline developers' handbook Section 6: Forming guideline recommendations» (SIGN, 2004):

Diese Auszüge sollen dem Leser das Verständnis des in dieser Leitlinie verwendeten Einstufungssystems erleichtern. Sie sind nicht als Ersatz für die vollständigen Richtlinien des SIGN zu verstehen. Falls weitergehende Informationen zu diesem Thema gewünscht werden, so verweisen die Autoren an dieser Stelle auf die vollständigen Richtlinien (SIGN, 2004):

«Leitlinienempfehlungen werden einer Einstufung unterzogen, um zwischen Empfehlungen auf Grundlage von starker bzw. schwacher Evidenz unterscheiden zu können. Die jeweilige Entscheidung basiert auf einer (objektiven) Beurteilung von Design und Qualität jeder einzelnen Studie sowie auf einer (vielleicht subjektiveren) Bewertung der Konsistenz, klinischen Relevanz und der externen Validität der gesamten Evidenz. Das Ziel besteht in der Entwicklung einer Empfehlung, die auf Evidenz beruht, aber für das Gesundheitssystem relevant und damit *implementierbar* ist.

Es muss betont werden, dass sich die Einstufung nicht auf die *Wichtigkeit* der Empfehlung, sondern auf die Stärke der unterstützenden Evidenz und insbesondere auf die Vorhersagekraft des Designs der Studien bezieht, aus denen die Daten stammen. Somit zeigt die einer Empfehlung zugewiesene Einstufung die Wahrscheinlichkeit an, mit der im Fall einer Implementierung der Empfehlung das vorhergesagte Behandlungsergebnis erreicht wird.»

Gelegentlich kommt es vor, dass Leitliniengruppen einen bedeutsamen praktischen Aspekt hervorheben möchten, für den jedoch (wahrscheinlich) keinerlei wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Dies ist typischerweise der Fall, wenn ein bestimmter Aspekt der Behandlung insoweit als vernünftige klinische Praxis gilt, dass er wahrscheinlich von niemandem in Frage gestellt wird. Solche Aspekte wurden in den Leitlinien als «gute Praxis» hervorgehoben und sind angezeigt. Es wird betont, dass es sich hierbei *nicht* um eine Alternative zu evidenzbasierten Empfehlungen handelt und von dieser Möglichkeit nur Gebrauch gemacht werden sollte, wenn der jeweilige Aspekt nicht auf andere Weise hervorgehoben werden kann.

Einstufungssystem des SIGN

Beurteilung des Evidenzgrades

-
- 1++ Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten über randomisierte kontrollierte Studien (RKS) oder RKS mit sehr geringem Bias-Risiko.
 - 1+ Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten über RKS oder RKS mit geringem Bias-Risiko.
 - 1– Metaanalysen, systematische Übersichten über RKS oder RKS mit hohem Bias-Risiko.
 - 2++ Qualitativ hochwertige systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen-, Bias- oder Zufalls-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit von ursächlichen Zusammenhängen.
 - 2+ Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen-, Bias- oder Zufalls-Risiko und mäßiger Wahrscheinlichkeit von ursächlichen Zusammenhängen.
 - 2– Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit hohem Störgrößen-, Bias- oder Zufalls-Risiko und einem signifikanten Risiko nichtursächlicher Zusammenhänge.
 - 3 Nichtanalytische Studien, z. B. Fallstudien, Fallserien.
 - 4 Expertenmeinung.
-

Beurteilung der Stärke der Empfehlungen

-
- A Mindestens eine Metaanalyse, systematische Übersicht oder randomisierte kontrollierte Studien (RKS) der Evidenzstufe 1++ und direkt auf Zielpopulation anwendbar.
Oder: Eine systematische Übersicht über RKS oder Evidenz prinzipiell aus Studien der Evidenzstufe 1+; direkt auf Zielpopulation anwendbar und mit insgesamt konsistenten Studienergebnissen.
 - B Evidenz aus Studien der Evidenzstufe 2++; direkt auf Zielpopulation anwendbar und mit insgesamt konsistenten Studienergebnissen.
Oder: Schlussfolgerung aus Studien der Evidenzstufen 1++ oder 1+.
 - C Evidenz aus Studien der Evidenzstufe 2+; direkt auf Zielpopulation anwendbar und mit insgesamt konsistenten Studienergebnissen.
Oder: Schlussfolgerung aus Studien der Evidenzstufe 2++.
 - D Evidenzstufe 3 oder 4.
Oder: Schlussfolgerung aus Studien der Evidenzstufe 2+.
-

Good practice points (gute Praxis; praktische Handlungsempfehlungen ohne wissenschaftliche Evidenz)

☒ Von der Leitliniengruppe empfohlene, klinisch begründete beste Praxis.

Anhang 2**Mögliche Interessenskonflikte**

	UCB		Lilly		Janssen/ McNeil		Medice		Shire		Cephalon		Novartis	
	A/C	Sonst.	A/C	Sonst.	A/C	Sonst.	A/C	Sonst.	A/C	Sonst.	A/C	Sonst.	A/C	Sonst.
Asherson				×	×	×								
Banaschewski	×		×	×	×	×	×	×	×					
Buitelaar	×	×	×	×	×	×		×	×					
Coghill	×	×	×	×	×	×			×		×			
Danckaerts	×		×	×	×	×					×		×	×
Döpfner	×	×	×	×		×	×	×	×		×			
Faraone			×	×	×	×			×	×		×	×	×
Rothenberger	×		×	×	×	×	×	×			×			
Santosh	×		×	×		×								
Sergeant			×	×	×	×	×		×					
Sonuga-Barke	×	×	×	×		×			×					
Steinhausen	×		×	×										
Taylor														
Zuddas	×		×	×	×	×			×		×			×

Anmerkung

– A/C = Nahm entweder persönlich oder für den Arbeitgeber eine beratende oder gutachterliche Funktion ein. Hierzu zählt auch eine Mitgliedschaft im Aufsichtsrat.

– Sonstige = Hat eine finanzielle Vergütung für einen öffentlichen Vortrag oder eine Mitwirkung bei Kongressen, nicht zweckgebundene Forschungsgelder oder eine Zuwendung für Kongresse oder Konferenzen erhalten.

Anhang 3

Multiple-Choice Fragen zum Erwerb von CME-Punkten zum Artikel Banaschewski et al.: «Langwirksame Medikamente zur Behandlung der Hyperkinetischen Störungen – eine systematische Übersicht und Europäische Behandlungsleitlinien. Teil 2: Ein quantitativer Vergleich der langwirksamen Präparate»

1. Welche Aussage ist falsch (eine Antwort)?

- Kurzwirksame Präparate sind aus Kostengründen gerechtfertigt.
- Langwirksame Präparate sollten eingesetzt werden.
- Atomexetin mit retardierter Freisetzung sollte zur Verfügung stehen.
- Langwirksame Präparate sind in der Regel kurzwirksamen Präparaten unterlegen.
- Kurzwirksame Präparate sind wegen der höheren Flexibilität der Dosierung gerechtfertigt.

2. Die stärksten Effekte der langwirksamen Präparate betreffen die folgenden Symptome (eine Antwort ist falsch):

- Impulsivität
- Hypermotorisches Verhalten
- Aufmerksamkeit
- Sozialverhalten im Klassenzimmer
- Ablenkbarkeit

3. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) ist definiert als (eine Antwort ist richtig):

- Anzahl der Tage, die behandelt werden muss, um einen Behandlungserfolg zu erzielen.
- Anzahl der Präparate, mit denen behandelt werden muss, um einen Behandlungserfolg zu erzielen.
- Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um im Vergleich zu Placebo einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen.

- d) Zahl der übrigen Parameter für ein Behandlungsergebnis.
 e) Der Begriff ist nicht definiert.
4. Für *Concerta*® konnte für folgende Bereiche eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (eine Antwort ist falsch):
 a) Verbesserung der akademischen Funktionsfähigkeit
 b) Verbesserung der Impulsivität
 c) Verringerung der Belastung der Eltern
 d) Verbesserung der sozialen Interaktionen
 e) Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Familie
5. Es gelten folgende Empfehlungen (eine Antwort ist falsch):
 a) Die Auswahl eines spezifischen retardierten MPH-Präparates hängt u. a. vom gewünschten Tageswirkungsprofil ab.
 b) Bei unerwünschten Wirkungen unter nicht-retardiertem MPH empfiehlt sich zumeist eine Umstellung auf Strattera®.
 c) Langwirksame Präparate machen kurzwirksame Arzneimittel generell überflüssig.
 d) Bei Einleitung einer Therapie mit einer langwirkenden Medikation sollte mit MPH als Retardformulierung begonnen werden.
 e) Die Auswahl eines spezifischen retardierten MPH-Präparates hängt u. a. von der Verfügbarkeit der Substanz ab.

Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (mind. 3 richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen **mit einem frankierten Rückumschlag** bis zum 30. 4. 2008 an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten können nicht berücksichtigt werden.

Herr Professor Dr. Gerd Lehmkuhl
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln
 Robert Koch-Straße 10
 DE-50931 Köln

FORTBILDUNGSZERTIFIKAT

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit 1 Fortbildungspunkt an.

Stempel

Zeitschrift für
**Kinder- und Jugend-
 psychiatrie und
 Psychotherapie**
 2/2008

HUBER



DATUM

UNTERSCHRIFT

«Langwirksame Medikamente zur Behandlung der Hyperkinetischen Störungen – eine systematische Übersicht und Europäische Behandlungsleitlinien. Teil 2: Ein quantitativer Vergleich der langwirksamen Präparate»

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

	1	2	3	4	5
a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name

Berufsbezeichnung, Titel

Straße, Nr.

PLZ, Ort