

Wirkt Methylphenidat bei Vorschulkindern?

Bisher gibt es nur wenige Studien über Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Methylphenidat-Therapie bei ADHS-Patienten unter sechs Jahren. Aus diesem Grunde wurde 2005 eine multizentrische prospektive randomisierte doppelblinde Studie mit Cross-over-Design gestartet. Die Ergebnisse liegen jetzt vor.

Eine US-amerikanische Studie, die vom National Institute of Mental Health finanziert wurde, evaluierte sowohl die kurzfristige (nach fünf Wochen) als auch die langfristige (nach 40 Wochen) Wirkung und Nebenwirkung der medikamentösen Therapie bei Vorschulkindern mit ADHS. 303 Kinder im Alter von drei bis fünf Jahren mit der Diagnose ADHS gemäß der DSM-IV-Klassifikation wurden in der Studie mit Methylphenidat behandelt.

Die Probanden durchliefen sieben Phasen der Studie.

Phase 1: Screening, Diagnose ADHS auf der Basis der Connor Rating Scale für Eltern und Erzieher; Ausschlusskriterien waren Minderbegabung, psychische Störungen sowie Tic-Erkrankung.

Phase 2: zehnwöchiges Elterstraining

Phase 3: erneute Beurteilung der ADHS-Kriterien mit den Connor Rating Scale sowie den Global Impression-Improvement Scales (CG-I)

Phase 4 und 5: Nach einer offenen Titration mit Methylphenidat (um die Verträglichkeit zu erkennen) wurde die Doppelblind-Titration von Methylphenidat versus Plazebo über fünf Wochen begonnen. Die Dosis wurde dreimal täglich verabreicht beginnend mit einer Einmaldosis von 1,25 mg und wöchentlicher Steigerung bis 7,5 mg.

Phase 6: Kinder, die positiv auf die Stimulanzientherapie reagierten, wurden doppelblind über vier Wochen in eine Verum- und eine Plazebo-Gruppe randomisiert.

Phase 7: Alle Kinder wurden in einer jetzt offenen Studie über 40 Monate mit der für sie wirksamsten Therapie weiterbehandelt, die in monatlichen Abständen kontrolliert und adaptiert wurde. Nach der 5. und nach der 6. Phase gaben Eltern und Erzieher mit Fragebögen ihre Beurteilung über das Verhalten ihres Kindes ab. 183 Kinder mit ADHS wurden in die Studie aufgenommen, 165 Kinder erreichten die Phase 5, nur 95 Kinder vollendeten die 70 Wochen bis zum Studienende. Bei einer mittleren Methylphenidat-Dosis von $14,2 \text{ mg/d} \pm 8,1 \text{ mg/d}$ konnte im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Besserung der Kernsymptomatik des ADHS beobachtet werden. Die Effektstärke bei den Vorschulkindern war mit 0,4–0,8 jedoch deutlich geringer als bei den Schulkindern mit 0,6–1,3. 11% der Kinder brachen die Studie wegen Nebenwirkungen aufgrund der Medikation ab. 30% der Eltern berichteten über vorübergehende Nebenwirkungen wie emotionale Labilität, Irritabilität, Stereotypien sowie über Einschlafstörungen und Appetitmangel. Bei vier Kindern trat die Tic-Symptomatik zum ersten Mal auf. Ein Kind litt unter einem Hautausschlag nach der Medikamenteneinnahme. Herzfrequenz und Blutdruck blieben bei allen Probanden unverändert. Die Wachstumsgeschwindigkeit war bis zu 20% reduziert ($1,38 \text{ cm/Jahr}$), die Gewichtszunahme um 55% ($1,32 \text{ kg/Jahr}$) geringer.

DNA-Untersuchungen der Studienkinder ergaben eine Assoziation zwischen Wirkung und Varianten des Dopamin Receptor (DRD4) Promoter sowie dem Synaptosomal-associated Protein 25 (SNAP25). Nebenwirkungen wie Tics und Irritabilität und buccolinguale Bewegungsauffälligkeiten waren assoziiert mit Veränderungen in SNAP25. Irritabilität und soziale Störungen bei Dosissteigerung waren dagegen assoziiert mit DRD4-Varianten.

Kommentar: Das Ergebnis entspricht den klinischen Erfahrungen: Die Stimulanzientherapie wirkt auch bei Vorschulkindern, aber nicht so sicher wie bei älteren Kindern. Möglicherweise spielt hier aber auch ein Dosiseffekt mit Unterdosierung eine Rolle. In der Studie zeigten die Kinder mit der höchsten Dosis (3 x 7,5 mg) die höchste Effektstärke. Wichtig ist die Beobachtung, dass mit einer niedrigen Dosis dreimal täglich begonnen werden sollte, mit langsamer Steigerung.

Die Verträglichkeit der Stimulanzien ist bei jüngeren Kindern geringer als bei Schulkindern. Bei 11% kam es zu einem Abbruch der Therapie. Der Einfluss auf das Längenwachstum (um 1,38 cm geringeres Wachstum pro Jahr) macht deutlich, dass bei allen Kindern unter Stimulanzientherapie – aber vor allem bei Kindern unter sechs Jahren – das Längenwachstum sorgfältig kontrolliert werden muss. Trotzdem ist es zu früh, um von einer bleibenden Wachstumsstörung zu sprechen: Das Wachstum der Kinder der Studie wurde nicht mit einer Kontrollgruppe sondern mit Normperzentilen verglichen und der Zeitraum von einem Jahr ist noch zu kurz, um von einer Reduzierung der Endlänge zu sprechen.

Interessant sind die molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse: Sie erklären die individuell so unterschiedliche Wirkung beziehungsweise das Nebenwirkungsspektrum. Hier wird in der Zukunft sicher noch viel Forschungsarbeit stattfinden.

Dr. Kirsten Stollhoff, Hamburg Kollins S et al., Greenhill L et al., Wigal T et al., Swanson J et al., McGough J et al. Preschool ADHD Treatment Study (PATS). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 1275–322