

Was bringt die medikamentöse Langzeittherapie wirklich?

Neue Erkenntnisse aus der MTA-Studie

Manfred Döpfner

Es gibt eine gute und eine schlechte Nachricht aus den jüngsten Ergebnisse zur Multimodal Treatment Study (MTA) zu den Drei-Jahres-Katamnesen zu vermelden, die gerade im Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry publiziert wurden:

... zuerst die gute Nachricht:

Über den Zeitraum von drei Jahren ist eine erhebliche Verbesserung der ADHS-Symptomatik und anderer begleitender Störungen festzustellen.

... und nun die schlechte:

Diese Veränderungen sind weitgehend unabhängig vom Behandlungsstatus, d.h. die Überlegenheit medikamentöser Therapie, die vor allem 14 Monate und auch noch 24 Monate nach Behandlungsende belegt werden konnte, ist nicht mehr nachweisbar.

Die Ergebnisse im Detail:

In zwei Artikeln werden die Effekte der Behandlungen über den Zeitraum von drei Jahren vorgestellt:

- Jensen et al. (2007) analysieren die Effekte in den ursprünglich zugewiesenen (randomisierten) Behandlungsgruppen
- Swanson et al. (2007a) untersuchten die Effekte in den sich nach Ende der ersten 14 Monaten gebildeten Behandlungsgruppen, da danach keine Behandlungsvorgaben mehr gemacht wurden.

In zwei weiteren Artikeln werden die Effekte der Behandlung auf das Längenwachstum (Swanson et al., 2007b) und die Auswirkungen auf dissoziales Verhalten und auf Substanzmissbrauch (Brooke et al., 2007) untersucht. In unserem Leseservice (*Für Sie gelesen*) stellen wir die einzelnen Artikel noch einmal vor. Hier möchte ich die Ergebnisse zusammenfassen und die Schlussfolgerungen diskutieren:

Verlauf in den ursprünglich zugewiesenen Gruppen (Jensen et al., 2007)

Zu Beginn der Studie an 579 Kindern im Alter von 7 bis 9 Jahren wurden die Kinder einer von vier Behandlungsgruppen per Zufall zugewiesen:

- Medikation (Med), d.h. fast ausschließlich Methylphenidat-Behandlung nach einem sehr genauen Austestschema;
- Verhaltenstherapie (Beh), die sehr umfassend angelegt war mit Elterntraining, Interventionen in der Schule und beim Patienten;
- Kombinierte Therapie (Comb), in der beide Behandlungen kombiniert durchgeführt wurden;
- Routinetherapie (CC, Community Care), bei der die Patienten zur Behandlung vor Ort verwiesen wurden. Rund 60% dieser Patienten erhielten eine Pharmakotherapie.

485 Patienten (84% der Ausgangsstichprobe) konnten bei der Dreijahres-Untersuchung erneut untersucht werden. Abbildung 1 zeigt den Verlauf der von Eltern und Lehrern beurteilten ADHS-Symptomatik 14, 24 und 36 Monate nach Behandlungsbeginn (siehe Jensen et al., 2007a). Man sieht deutlich, dass 14 Monate nach Behandlungsbeginn die beiden Gruppen, die nach den Vorgaben der MTA-Gruppe medikamentös behandelt wurden (Comb und Med), am meisten von der Therapie profitierten, während ausschließliche Verhaltenstherapie und Routinetherapie deutlich schlechtere Effekte hatten. Diese Effekte sind teilweise noch nach 24 Monaten zu erkennen aber nach 36 Monaten nicht mehr nachweisbar.

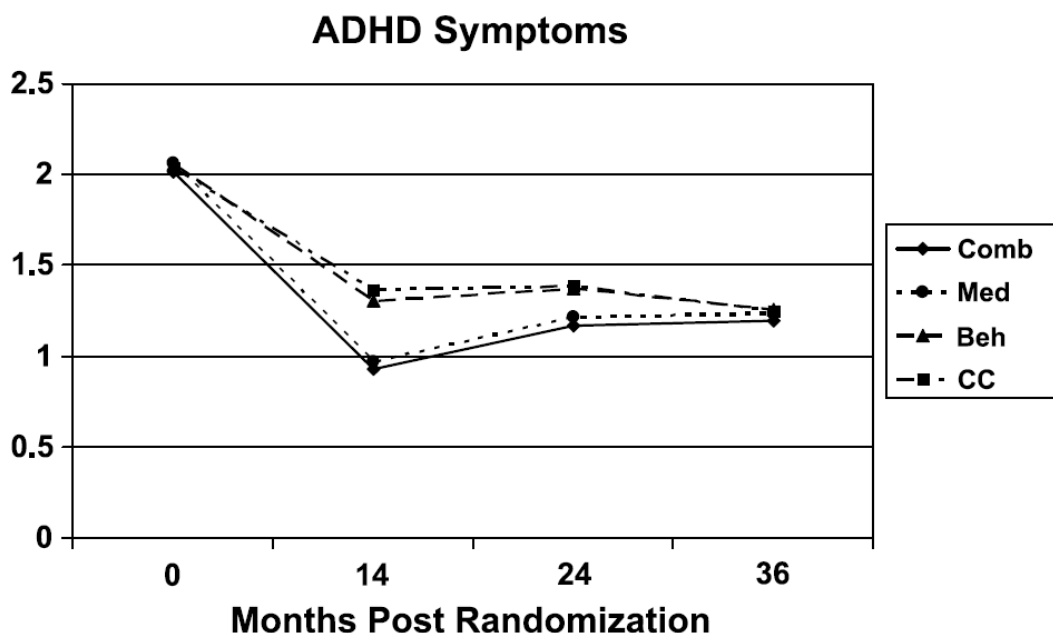


Abb. 1: Veränderungen der ADHS-Symptomatik in den zugewiesenen Behandlungsgruppen (Jensen et al., 2007)

Vergleichbare Ergebnisse fanden die Autoren auch für die Veränderungen von oppositionellen Verhaltensauffälligkeiten sowie in der globalen Funktionsfähigkeit. Allerdings muss man bei der Interpretation dieser Ergebnisse berücksichtigen, dass die Analysen in den zugewiesenen Gruppen durchgeführt wurden (sogenannte Intent-to-treat-Analysen) und nicht die realen Behandlungsbedingungen widerspiegeln. Abbildung 2 zeigt, den Anteil der Patienten in den einzelnen Gruppen, die tatsächlich eine medikamentöse Therapie zu den einzelnen Zeitpunkten erhalten haben.

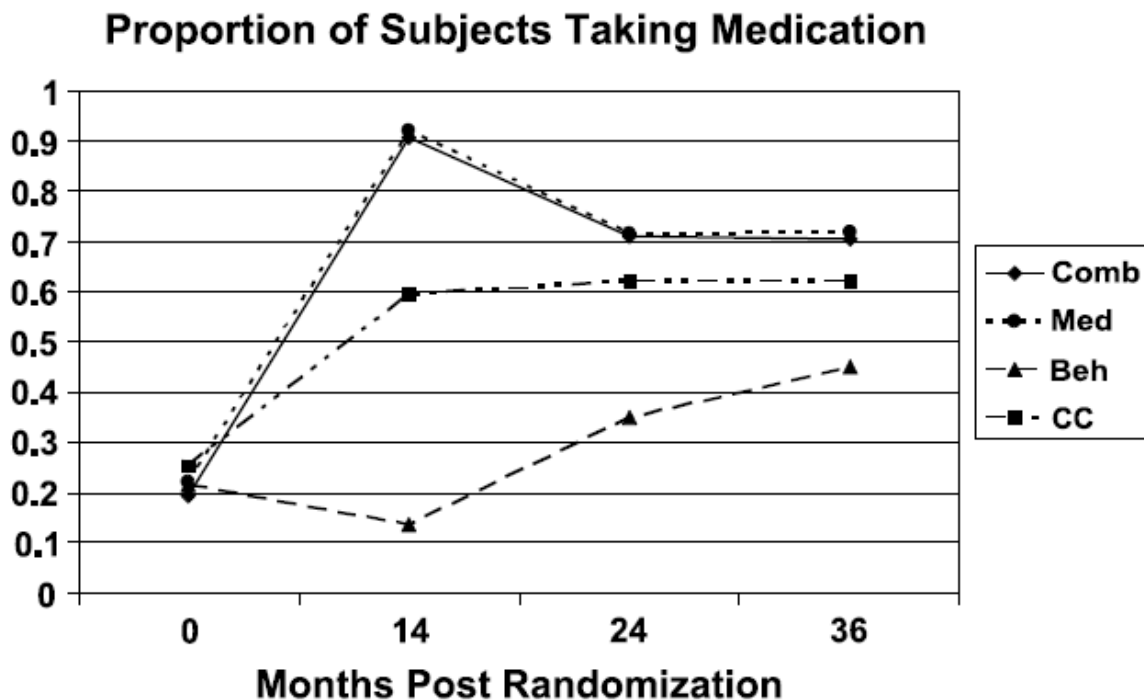


Abb. 2: Veränderungen des Anteils medikamentös behandelter Patienten in den zugewiesenen Behandlungsgruppen (Jensen et al., 2007)

14 Monate nach Beginn der Therapie, d.h. zum Zeitpunkt der Beendigung der zugewiesenen Behandlung, bekamen rund 90% der Patienten in den Gruppen der kombiniert und der medikamentös Behandelten tatsächlich auch eine Medikation; in der Gruppe mit Routinetherapie waren es 60% und bei den verhaltenstherapeutisch Behandelten rund 10%. Zu den beiden folgenden Messzeitpunkte stieg der Anteil der medikamentös behandelten in der Verhaltenstherapiegruppe bis auf 45% und bei

den Patienten mit zugewiesener medikamentöser und kombinierter Therapie sank der Anteil auf 71%. Es gab damit aber auch 36 Monate nach Therapiebeginn zwischen einzelnen Behandlungsgruppen ein Unterschied im Anteil der medikamentös Behandelten. Man hätte also ein Vorteil in den Gruppen, in denen 60 bis 70% der Patienten noch medikamentös behandelt werden, gegenüber der Verhaltenstherapiegruppe mit nun 45% medikamentös Behandelten erwarten müssen. Dieses konnte nicht nachgewiesen werden.

Allerdings konnte gezeigt werden, dass über einen Zeitraum von 3 Jahren sich in allen Gruppen nicht nur die ADHS-Symptomatik erheblich verminderte, sondern auch die oppositionelle Symptomatik und die Funktionsbeeinträchtigung.

Selbstselektion und differenzielle Verläufe (Swanson et al., 2007a)

Die Ergebnisse der Hauptanalysen (Jensen et al., 2007) regten zwei Hypothesen an, die in der Arbeit von Swanson et al. (2007a) genauer untersucht wurden:

1. *Selbst-Selektion*: Möglicherweise bestand bei schwerer gestörten Patienten oder bei Patienten mit einem ungünstigeren Verlauf die Tendenz zur medikamentösen Therapie und dadurch sind die fehlenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erklären.
2. *Differenzielle Verläufe*: Möglicherweise gibt es Gruppen (so genannte latente Klassen) mit unterschiedlich günstigen Verläufen und möglicherweise gibt es in diesen Gruppen Unterschiede im Medikationsstatus.

Diese Analysen dienten dazu, um möglicherweise verdeckte Medikamenteneffekte zu identifizieren. Dazu wurden komplexe multivariate statistische Verfahren durchgeführt. Die Selbst-Selektionshypothese konnte nicht bestätigt werden, d.h. es war nicht so, dass schwerer gestörte Patienten oder Patienten mit einem ungünstigeren Verlauf sich von den anderen Patienten im Medikationsstatus unterschieden. Bei den Analysen zu den differenziellen Verläufen konnten drei Verlaufsgruppen identifiziert werden:

- 1) sich über drei Jahre kontinuierlich verbessernde Patienten (34% der Stichprobe);
- 2) Patienten mit einer starken Verbesserung innerhalb der ersten 14 Monate und einer Stabilisierung der Effekte (52%);

- 3) Patienten mit einer starken Verbesserung innerhalb der ersten 14 Monate und einem vollständigen Verlust der Effekte in der Folgezeit (14%)

Nur in Gruppe 1, der sich kontinuierlich verbessernden Patienten konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Therapie mit einer stärkeren Verbesserung einhergeht. Dieser Effekt war allerdings gering.

Effekte von Langzeitmedikation auf Wachstum und Gewicht (Swanson et al., 2007b)

In seiner Analyse der Wachstums- und Gewichtsverläufe von Kindern, die über drei Jahren hinweg konstant medikamentös behandelt wurden im Vergleich zu Kindern, die nach 14 Monaten konstant medikamentös behandelt wurden, sowie zu Patienten die konstant nicht medikamentös oder über den Zeitraum hinweg inkonsistent behandelt wurden, konnten Swanson et al. (2007b) zeigen, dass im Verlauf der Stimulanzientherapie eine Wachstumsminde rung und eine Verzögerung der Gewichtszunahme eintritt. Nach 36 Monaten zeigte sich eine durchschnittliche Längenminderung um 2 cm und ein Gewichtsunterschied von 2,7 kg. Allerdings lagen Gewicht und Körpergröße zu Behandlungsbeginn über der Norm. Es gab jedoch kein Hinweis, dass Gewichts- und Wachstumsverzögerung nur ein initialer Behandlungseffekt sind.

Delinquentes Verhalten und Substanzmissbrauch (Molina et al., 2007)

Molina und Mitarbeiter untersuchten den Verlauf von delinquentem Verhalten und legalen sowie illegalem Substanzmissbrauch (inklusive Alkohol und Zigaretten). Bei der 36-Monate Nachuntersuchung waren die Patienten 10 bis 13 Jahre, im Durchschnitt 11,7 Jahre alt. Kinder der MTA-Studie zeigten 36 Monate nach Behandlungsbeginn signifikant höhere Delinquenzraten im Vergleich zu einer repräsentativen Kontrollgruppe (27.1% vs. 7.4%) und signifikant erhöhte Raten an Substanzmissbrauch (17.4% vs. 7.8%). Kinder, die eine intensive Verhaltenstherapie erhalten hatten, zeigten 24 Monate nach Beginn der Therapie einen geringeren Substanzmissbrauch. Darüber hinaus konnten keine weiteren Effekte der initialen Behandlungszuweisung gefunden werden. 24 und 36 Monate nach Behandlungsbeginn waren intensivere medikamentöse Therapie mit stärkerer Delinquenz assoziiert. Die Ursachen-Wirkungsbeziehungen sind dabei allerdings unklar.

Konsequenzen für die Praxis

Welche Konsequenzen haben die genannten Ergebnisse für die Therapie:

- 1) *Insgesamt verbessern sich die ADHS-Symptomatik* und damit einhergehende Probleme im Verlauf von drei Jahren und zwar weitgehend unabhängig von der durchgeführten Behandlung. Das ist zunächst wichtig festzustellen, weil mitunter suggeriert wird, dass es sich bei ADHS automatisch um eine lebenslängliche Problematik handeln muss. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der Kölner Multimodalen Therapiestudie, die mittlerweile einen Zeitraum von 8½ Jahren überblicken kann (Döpfner et al., 2007). Wir können den Patienten also Hoffnung machen, was natürlich nicht heißt, dass jeder Patient einen günstigen Verlauf nehmen wird.
- 2) 52% der ursprünglich behandelten Patienten konnten die durch medikamentöse oder Verhaltenstherapie erzielten Therapieeffekte der ersten 14 Monate gut stabilisieren, unabhängig davon, ob sie (weiterhin) Medikamente erhielten oder nicht. Auch das ist eine sehr positive Botschaft.
- 3) Weitere 34% der Patienten zeigten eine kontinuierliche Verbesserung über drei Jahre. In dieser Gruppe hatten jene Patienten mit kontinuierlicher medikamentöser Therapie einen gewissen Vorteil.
- 4) Die Ergebnisse zur Wachstumsreduktion brauchen uns nicht in Panik zu versetzen, sie weisen aber darauf hin, dass Wachstumsstörungen wahrscheinlich sind, dass sie nicht nur ein initiales Behandlungsproblem sind und sich eben nicht automatisch nach ein bis zwei Jahren geben, sondern dass kontinuierliche Kontrollen indiziert sind und es auch einzelne Fälle mit erheblichen Wachstumsstörungen geben kann, die klinisch bedeutsam sind.
- 5) Die Ergebnisse zu Substanzmissbrauch und Delinquenz sind erst einmal zurückhaltend zu interpretieren, weil die Patienten erst am Beginn der Adoleszenz stehen. Wir können aber nicht ableiten, dass Medikation mit hoher Wahrscheinlichkeit einen günstigen Einfluss auf Delinquenz oder Substanzmissbrauch zu Beginn der Adoleszenz hat.
- 6) Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die ursprünglich von Teilen der MTA-Gruppe ausgesendeten Botschaften, dass letztendlich Medikation das alleinige Mittel der Wahl sei, deutlich zurückgenommen werden muss: Es gibt auch jenseits der medikamentösen Therapie sehr günstige Verläufe und eine

kontinuierliche über viele Jahren hinweg andauernde medikamentöse Therapie ist längst nicht in jedem Fall indiziert. Die in den deutschen Behandlungsleitlinien ausgesprochenen Empfehlungen einer schrittweisen Behandlungsstrategie, bei der Beratung und Psychoedukation sowie Verhaltenstherapie eine wichtige Rolle neben der medikamentösen Therapie haben und die Empfehlung von jährlichen Auslassversuchen ist damit voll bestätigt. Es wird mit diesen Ergebnissen unterstrichen, dass bei Auslassversuchen die Wahrscheinlichkeit einer Stabilisierung der Effekte nach zwei bis drei Jahren sogar recht groß ist.

Müssen wir also unsere Praxis ändern? Eigentlich nicht, wenn wir ein adaptives multimodales Therapiekonzept verfolgen, d.h.

- Medikation nicht bei allen, sondern dann, wenn Beratung und Verhaltenstherapie nicht helfen oder die Problematik sehr massiv ausgeprägt ist;
- Medikation nur so viel wie nötig, gut austesten und immer wieder die Notwendigkeit fortgesetzter Medikation kontrollieren und die Medikation an die jeweiligen Ergebnisse anpassen (oder sie auch absetzen).

Literatur

- Döpfner, M., Schürmann, S. & Frölich, J. (2007). *Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten (THOP)*. (4. Aufl.). Weinheim: Beltz, Psychologie Verlags Union.
- Jensen, P. S., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Vitiello, B., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L., Hechtman, L., Hinshaw, S. P., Pelham, W. E., Wells, K. C., Conners, C. K., Elliott, G. R., Epstein, J. N., Hoza, B., March, J. S., Molina, B. S., Newcorn, J. H., Severe, J. B., Wigal, T., Gibbons, R. D. & Hur, K. (2007). 3-Year Follow-up of the NIMH MTA Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8), 989-1002.
- Molina, B. S., Flory, K., Hinshaw, S. P., Greiner, A. R., Arnold, L. E., Swanson, J. M., Hechtman, L., Jensen, P. S., Vitiello, B., Hoza, B., Pelham, W. E., Elliott, G. R., Wells, K. C., Abikoff, H. B., Gibbons, R. D., Marcus, S., Conners, C. K., Epstein, J. N., Greenhill, L. L., March, J. S., Newcorn, J. H., Severe, J. B. & Wigal, T. (2007). Delinquent Behavior and Emerging Substance Use in the MTA at 36 Months: Prevalence, Course, and Treatment Effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8), 1028-1040.
- Swanson, J. M., Elliott, G. R., Greenhill, L. L., Wigal, T., Arnold, L. E., Vitiello, B., Hechtman, L., Epstein, J. N., Pelham, W. E., Abikoff, H. B., Newcorn, J. H., Molina, B. S., Hinshaw, S. P., Wells, K. C., Hoza, B., Jensen, P. S., Gibbons, R. D., Hur, K., Stehli, A., Davies, M., March, J. S., Conners, C. K., Caron, M. & Volkow, N. D. (2007b). Effects of Stimulant Medication on Growth Rates Across 3 Years in the MTA Follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8), 1015-1027.
- Swanson, J. M., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Gibbons, R. D., Marcus, S., Hur, K., Jensen, P. S., Vitiello, B., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L., Hechtman, L., Pelham, W. E., Wells, K. C., Conners, C. K., March, J. S., Elliott, G. R., Epstein, J. N., Hoagwood, K., Hoza, B., Molina, B. S., Newcorn, J. H., Severe, J. B. & Wigal, T. (2007a). Secondary Evaluations of MTA 36-Month Outcomes: Propensity Score and Growth Mixture Model Analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8), 1003-1014.

