

Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults – health technology assessment

Abstract

Background

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a mental disorder. Symptoms include hyperactivity, lack of attentiveness, and frivolousness. This disorder always begins in childhood, but can remain through adulthood. ADHD affects all areas of life and limits the quality of life due to its symptoms and the high rate of associated disorders that can develop.

An established form of therapy is using stimulant medications, most commonly, containing Methylphenidate as the active ingredient. However, in Germany this ingredient is not approved for adults suffering from ADHD. Therefore, many adults cannot obtain appropriate medication to treat this disorder.

Objective

The following report (Health Technology Assessment [HTA]) examines the effectiveness and cost-effectiveness of the medical treatment of ADHD in adults as well as the ethical, social and legal aspects thereof.

Methods

In August 2009, a systematic literature search is performed in all relevant scientific databases. The selected citations fulfill predetermined inclusion criteria. The data in the publications is then systematically extracted, reviewed and assessed. A manual search of citations is conducted as well.

Results

Nineteen studies fulfill the inclusion criteria: nine randomised controlled studies (RCT), five meta-analyses, three economic studies and two studies relevant to the legal aspects of the HTA.

All RCT reveal that adult patients who receive medication containing a stimulant (Methylphenidate and Amphetamine) and Atomoxetine, see a reduction of ADHD symptoms compared to the placebo-treated patients. The drug response rate among the control group ranges from 7 to 42%; in the treatment group from 17 to 59.6%. The meta-analyses confirm the findings of the RCT.

In light of the control group, it can be ascertained that there are higher annual costs (both direct and indirect) for patients with ADHD. The average annual medical expenses for an adult with ADHD were 1,262 \$ in 1998 and 1,673 \$ in 2001 (the converted and inflation-adjusted rate for 2009: between 1,270 and 1,619 Euro).

The use of stimulants may impair the patient's ability to drive, travel or do sports. No relevant studies can be identified concerning the ethical, social and/or legal aspects of stimulant medication for ADHD patients.

Diana Benkert¹

Klaus-Henning Krause²

Jürgen Wasem³

Pamela Aidelsburger¹

1 CAREM GmbH, Sauerlach, Germany

2 Friedrich-Baur-Institute, Neurological Department, LMU Munich, Germany

3 Institute for Health Care Management and Research, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

Discussion/Conclusion

Medical treatment, particularly including Methylphenidate and Atomoxetine, proves to have a positive effect. In order to attain an optimal drug response, dosing must be determined on an individual basis.

There is a need of high-quality studies that directly compare various agents – an aspect which is relevant to medical effectiveness of a therapy. No definite statement can be made about the cost-effectiveness of the medical treatment of ADHD in adults. More health economic studies are therefore required.

Apart from the unquestionable mental indication, it is already recommended by health economic reasons to establish the conditions for an adequate treatment with these medicaments also for adults.

Keywords: attention deficit disorder with hyperactivity, drug therapy, methylphenidate, adult, stimulants, historical, treatment outcome, costs and cost analysis, antidepressive agents, amphetamine, bupropion, review literature as topic, attention deficit disorder, attention deficit syndrom, hyperactivity syndrom, hyperkinetic disorder, psychic, psychic disorder, behaviour disorder, behavior disorder, minimal cerebral dysfunction, psycho-organic syndrome, striatal frontal dysfunction, comorbidity, fidgety, hyperactivity, overactivity, lack of concentration, concentration disorder, learning disability, unconcentrated, pharmacotherapy, drugs, medicaments, medicine, noradrenaline reuptake inhibitors, stimulant, stimulants, behavior therapy, behaviour therapy, behavior, behaviour, therapy, treatment, add-on therapy, care, needed care, quality of life, health economics, ethics, juridical, social, economics, efficiency, efficacy, effectiveness, cost-effectiveness, costs, systematic review, HTA, Health Technology Assessment, ADHD, ADD, attention deficit hyperactivity disorder, medication therapy, pharmaceutical therapy, medical interventions, drug therapy, methylphenidate, atomoxetine, non-stimulants, ritalin, antidepressive agents, amphetamine, bupropion, adults, adulthood, review, cost analysis

Summary

Health policy background

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a mental disorder which is characterized by impulsiveness and hyperactivity. It affects all areas of life and limits the quality of life due to its symptoms and high rate of associated disorders, such as depression and anxiety. The development of associated disorders is multifaceted.

ADHD begins in childhood but can continue through adulthood. The incidence of ADHD among adults is between 2 and 5%. ADHD appears more frequently among men than women.

There are several medications available for treating ADHD however, in Germany these medications are currently only approved for children. Furthermore, statutory health insurance only reimburses this medication when prescribed to children.

Scientific background

For many years, ADHD was falsely classified as a psychiatric disorder among children and teens. Yet, these symptoms can persist during adulthood. The persistence rate found in studies varies considerably, ranging from 4 to 66%. Although, the rate is consistently higher for men compared to women.

ADHD affects many areas of life such as school, work and leisure time. The symptoms of ADHD change as the child reaches adulthood. For the most part, adults show reduced hyperfunction.

However, motor skills or activities generally decrease with age and adults find ways of concealing this. Yet, just as in children, symptoms such as attention deficit, hyperactivity, impulsiveness, lack of organization, emotional disorders as well as difficulty in handling stress appear in adults.

The diagnosis of ADHD is based on the international classification system of mental disorders. A central aspect of the diagnosis is a precise anamnesis. Since the core ADHD symptoms are already apparent in childhood, adults must have shown these symptoms before the age of seven in order to be diagnosed with ADHD. Further validation of the diagnosis can be performed using various methods such as self-evaluation or third party assessment.

The diagnosis of ADHD does not automatically mean that treatment is necessary. Treatment is based upon the degree of the disorder as well as the associated mental and social limitations.

If treatment of ADHD is deemed necessary, various methods can be used (psychotherapy, training, pharmacotherapy). In pharmacotherapy, stimulants (Methylphenidate [MPH], Amphetamine Sulfate), norepinephrine uptake inhibitor (Atomoxetine [ATX]) and other anti-depressives (Bupropion, Venlafaxine) can be used. According to the guidelines for adult ADHD, the German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Alternative Neural Medi-

cine recommends stimulant medications containing MPH as the preferred treatment. Stimulants have a central excitatory effect on an organism. ATX regulates the neurotransmitters in the brain without causing stimulation.

Due to its excitatory effect, stimulants are subject to particular prescription requirements (German Narcotics Law, Appendix 3). Currently, adult patients in Germany can only receive treatment through off-label prescriptions containing stimulants, since medicinal products for ADHD have been solely approved for children and youth. Therapies containing ATX are approved for adults and can be reimbursed by health insurances if the individual received treatment for ADHD during his/her childhood or youth.

ADHD is associated with other mental diseases. Numerous studies show a strong correlation between ADHD and drug abuse as well as anxiety, affective disorders and personality disorders.

Research questions

The effectiveness and cost-effectiveness of the medical treatment of ADHD, in adults, in Germany, will be evaluated by a systematic assessment of all available evidence. In addition to medical and economic aspects, the ethical, social and legal aspects will be considered.

Study questions regarding the clinical effectiveness of medical treatment of ADHD in adults are as follows:

1. What is the effectiveness of medical treatment compared to no treatment at all?
2. Are there variations in the effectiveness of different medical treatments?
3. What is the effectiveness of behavioural therapy in combination with medical treatment compared to no treatment at all?
4. What is the effectiveness of behavioural therapy in combination with medical treatment compared to only medical treatment?

Study questions regarding an economic evaluation are as follows:

1. What are the annual costs incurred for the medical treatment of adult ADHD patients, either in combination with behavioural therapy or as a stand-alone or monotherapy?
2. What can be said about the cost-effectiveness of the medical treatment of adult ADHD patients, either in combination with behavioural therapy or as a monotherapy?

Further research questions include:

1. Which ethical, social and legal aspects should be taken into account in respect to the medical treatment of ADHD?
2. How do these aspects influence an evaluation of the health economics of this therapy?
3. Is there a willingness to treat from the side of the patients/general public?

4. Is there a willingness to treat from the side of the providers and what consequences might this have for patients and providers?
5. Is there a willingness to treat from the side of those bearing the costs and what consequences might this have for patients and providers?

Methods

In August 2009, a systematic literature search was performed in all relevant scientific databases. A manual search of citations is conducted as well. The identified citations are selected by two people independently from each other of the research according to predetermined inclusion criteria. Only literature from 2000 or later is included and the publication language is not considered a limitation. The data in the publications are then systematically extracted, reviewed and assessed in regard to quality.

Results

Nineteen studies fulfill the inclusion criteria: nine randomised controlled trials (RCT), five meta-analyses, three economic studies and two studies relevant to the legal aspects of the HTA.

RCT

In all RCT, the treatment group receives medical treatment of ADHD and the control group receives a placebo. The active ingredients and the dosing vary considerably in the treatment groups. Four out of nine publications use the active ingredient MPH for the treatment and a placebo for the control. The remaining studies explore other agents such as ATX, Bupropion, Paroxetine, Dextroamphetamine and a substance labeled as NS2359. There is no standardized method for measuring the reduction of symptoms across all studies. In the majority of the studies, the Attention Deficit Hyperactivity Rating Scale (ADHD-RS) as well as the Conners' self-reporting or third party reporting scales, are used.

The inclusion criteria of the studies are formulated differently, some more concrete than others. While some authors require the absence of further mental illnesses, others are more precise in their specifications and explicitly exclude participants with schizophrenia and/or affective disorders. Three of the studies exclude patients who are non-responsive to the ingredient under investigation. None of the studies allow persons with current drug or alcohol abuse to participate, nor do they allow pregnant or nursing women to be in the study.

All studies show a reduction of ADHD symptoms in the treatment groups, according to the given scale (ADHD-RS, Conners Scale, Clinical Global Impressions Scale). Overall, the group differences in the MPH studies are subject to a broader range of deviation than those in the ATX studies.

Dextroamphetamine, as a monotherapy, as well as in combination with Paroxetine, significantly reduces the ADHD symptoms ($p < 0.012$). Both Bupropion and NS2359 show a statistically-proven, positive therapeutic effect compared to the placebo. However, since only one adult ADHD study is available for each of the aforementioned agents, this does not make a strong case for evidence. The response rates of the studies lie between 7 and 42% in the control group and between 17 and 59.6% in the treatment group. Neither ATX study provides a response rate in percent.

One study emphasizes that the response can be dependent upon the ADHD subtype. A subtype is a further classification of ADHD e.g. a predominantly hyperactive ADHD subtype. In this study, patients with combined ADHD subtypes (subtypes classified according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders) had a higher response to the placebo (42%) than to NS2359 (30%). However, patients with a predominantly inattentive ADHD subtype show a significantly higher response rate ($p < 0.001$) in the treatment group (7% vs. 41%).

Systematic reviews with meta-analyses

The systematic literature search in relevant databases identified five relevant systematic reviews with meta-analyses. The predefined reasons for inclusion and exclusion are reported in each study. In two of the systematic reviews with meta-analyses, the process of data extraction and the quality of the underlying studies are described. Only one meta-analysis specifies the inclusion and exclusion criteria concerning patients with co-morbid mental disorders.

The quality of the systematic reviews varies considerably. All of the meta-analyses have pronounced shortcomings, some more than others. Among the shortcomings, are the lack of sub-group analyses according to individual active ingredients or underlying study design.

The results of all systematic reviews with meta-analyses reveal that the active ingredient under investigation (MPH, ATX) is more effective for treating ADHD symptoms than placebo.

Economic studies

Three publications related to the economic aspects of ADHD in adulthood can be identified.

In light of the control group, it can be ascertained that there are higher direct (e.g. medications) and indirect (e.g. loss of earnings) annual costs for patients with ADHD. The average costs of medication for adults with ADHD range between 1,270 and 1,619 Euro (converted and inflation-adjusted). It should however be noted that since the calculation is based on different years of reference, the basis of comparison is somewhat limited. In summary, ADHD in adulthood results in higher direct and indirect costs – the latter of which far exceed the direct costs.

Results of the ethical and social review

No relevant studies can be identified – either through the systematic literature research in databases or manually – concerning the ethical and/or social aspects of stimulant medication for ADHD patients. Therefore, it is not possible to provide an evaluation based on scientific publications.

Results of the legal review

Two publications are identified which address the legal aspects of ADHD in adults and the treatment thereof. These publications are non-systematic studies, for example, which examine legal aspects that might influence the quality of life.

The legal issues related to ADHD, generally, revolve around the use of stimulant medication, since stimulants fall under the category of narcotics. Particularly the legal aspects of stimulant use in regards to driving, traveling, performing military service and doing competitive sports must be considered.

Results pertaining to society and care

No relevant sources of literature can be identified – either through the systematic literature review or manually – pertaining to society and/or care.

Nevertheless, the lack of available drug therapies for adults with ADHS does not only affect social and legal aspects. Due to the fear of law suits, doctors prescribe medication less often for adult ADHS-patients who then go without necessary treatment.

Discussion

The social drawbacks and high costs for the public make ADHD a highly relevant topic in terms of health and economics. ADHD can lead to substantial mental and social difficulties which affect many areas of daily life. Additionally, ADHD is connected with a high risk of associated mental illnesses. Adequate medical treatment can reduce the signs of illness for ADHD patients so that symptoms such as lack of concentration can be improved.

The RCT used for the evaluation fulfill a minimum standard of qualitative methods; there are various shortcomings in the design, implementation and reporting of some studies. In studies with high drop-out rates, results must be interpreted carefully. The drop-out rates, although relatively inconsistent, generally exceed 20%.

Another major problem is the inconsistent measurement of the responses to the medication. Currently, no uniform or standardized method such as the Hamilton Depression Scale used to measure depressive illnesses, exists for measuring the reduction of ADHD symptoms. The quantitative assessment of ADHD symptoms is based upon self-evaluation and third-party evaluation scales – both are subjective, situational and can greatly differ from one another.

The results of the identified studies must be tested for their applicability to the German health care system. For example, one way in which the study results may not transfer one-to-one to Germany is the difference in patient characteristics such as lower or higher body mass indexes (BMI).

Clearly the costs do not apply to the German health care system since reimbursement plans and prices of medication (fixed and discount contracts in Germany) vary in different health systems. It is not possible to state how these diverse factors impact the costs.

Conclusions/Recommendations

Early medical treatment of ADHD is highly relevant for health policy and for economics due to:

- the social drawbacks that impact many areas of daily life
- the high risk of developing further mental illnesses and
- the costs to society.

Apart from the unquestionable mental clinical picture, it is already recommended by health economic reasons to establish the conditions for an adequate treatment with these medicaments also for adults.

Based on the literature, evidence shows that active ingredients MPH, Dextroamphetamine and ATX have a positive effect in treating ADHD in adults. Furthermore, there are indications of a dose-effect relationship. In order to attain an optimal drug response, dosing must be determined on an individual basis.

The conclusions are based upon nine RCT, five meta-analyses and three economic studies, as described in this report.

Generally, the study duration is a few weeks, which is too short to determine any long term effects. Therefore, negative long term effects of medical treatment cannot be excluded. Further research in this field is necessary. Moreover, active ingredients are only tested against placebos. There is a need of high-quality studies that directly compare various agents – an aspect which is relevant to medical effectiveness of a therapy.

In order to determine the cost-effectiveness of the medical treatment of adult ADHD, further economic studies are necessary. These studies should be applicable to the German health care system.

Corresponding author:

Dr. med. Pamela Aidelsburger, MPH
CAREM GmbH, Mühlweg 2c, D-82054 Sauerlach,
Germany, Phone: +49 (0)8104/6289-3
p.aidelsburger@carem.de

Please cite as

Benkert D, Krause KH, Wasem J, Aidelsburger P. Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults – health technology assessment. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc13.
DOI: 10.3205/hta000091, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000910

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000091.shtml>

Published: 2010-09-07

The complete HTA Report in German language can be found online at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta267_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Benkert et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Medikamentöse Behandlung der ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter in Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um eine psychische Störung. Die betroffenen Personen sind in der Regel überaktiv, unachtsam und leichtfertig. Diese Erkrankung beginnt immer im Kindesalter, kann aber bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben. Sie wirkt sich für die Betroffenen in nahezu allen Lebensbereichen aus. Die Lebensqualität ist häufig infolge der typischen Symptome und der hohen Rate an Begleiterkrankungen eingeschränkt. Eine bewährte Form der Therapie ist die Behandlung mit anregend wirkenden Arzneimitteln. In erster Linie wird der Wirkstoff Methylphenidat eingesetzt. Er ist für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter in Deutschland nicht zugelassen. Das führt dazu, dass viele betroffene Erwachsene keine entsprechende Medikation erhalten.

Forschungsfrage

In dem vorliegenden Bericht (Health Technology Assessment [HTA]) werden die gewünschte Wirkung (Effektivität), die Wirkung in Zusammenhang mit den Kosten (Kosten-Effektivität) sowie ethische, soziale und rechtliche Gesichtspunkte bei der medikamentösen Behandlung von Erwachsenen mit einer ADHS betrachtet.

Methodik

In wissenschaftlichen Datenbanken wird im August 2009 eine systematische Literatursuche durchgeführt. Gefundene Literaturstellen müssen vorab definierten Kriterien entsprechen. Die Daten der Literaturstellen werden gezielt herausgesucht, bewertet und zusammenfassend beurteilt. Ergänzend wird eine Handsuche durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllen 19 Studien, davon neun kontrollierte Studien, mit zufälliger Verteilung der Versuchspersonen bezüglich der Behandlung, fünf Metaanalysen (Untersuchung von zusammengefassten Einzelstudien), drei Studien zu wirtschaftlichen und zwei zu rechtlichen Gesichtspunkten die vorgegebenen Einschlusskriterien.

Alle bewerteten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zeigen, dass unter medikamentöser Behandlung vor allem mit Arzneimitteln mit anregender Wirkung (Methylphenidat und Amphetaminen) und Atomoxetin eine Verbesserung der ADHS-Symptome bei Erwachsenen im Vergleich zu einer Placebobehandlung auftritt. Die Ansprechraten belaufen sich in den Kontrollgruppen zwischen 7% und 42%, in den Behandlungsgruppen zwischen 17% und 59,6%. In den Metaanalysen werden die Ergebnisse aus den RCT bestätigt.

Insgesamt lassen sich für Patienten mit ADHS hohe jährliche direkte (z.B. für Medikamente) und indirekte (z.B. für Verdienstausschlag) Kosten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe feststellen. Die durchschnittlichen Medikamentenkosten für Erwachsene mit ADHS betragen zwischen

Diana Benkert¹

Klaus-Henning Krause²

Jürgen Wasem³

Pamela Aidelsburger¹

1 CAREM GmbH, Sauerlach, Deutschland

2 Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik der LMU München, Deutschland

3 Lehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

1.262 US-Dollar im Jahr 1998 und 1.673 US-Dollar im Jahr 2001 (Währung und Inflation berücksichtigt: für 2009 zwischen 1.270 und 1.619 Euro).

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln mit stimulierenden Wirkung können Betroffene in den Bereichen Straßenverkehr, Reisen und Sport eingeschränkt sein. Für ethische und soziale sowie für rechtliche Aspekte in Bezug zur medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit einer ADHS werden keine entsprechenden Studien gefunden.

Diskussion/Schlussfolgerung

Insbesondere bei Methylphenidat und Atomoxetin sind positive Effekte der medikamentösen Therapie nachweisbar. Dabei muss eine Dosiseinstellung abgestimmt auf die jeweilige betroffene Person erfolgen, um ein optimales Ansprechen der Medikamente zu erreichen.

Um genauere Aussagen über die Kosten-Wirkung der medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit einer ADHS zu treffen, sind weitere gesundheitsökonomische Studien erforderlich.

Abgesehen vom zweifelsfrei psychiatrischen Krankheitsbild wird allein schon aus gesundheitsökonomischen Gründen empfohlen, die Voraussetzungen für eine angemessene Versorgung mit diesen Medikamenten auch für Erwachsene zu schaffen.

Schlüsselwörter: Aufmerksamkeitsstörung mit Hyperaktivität, Arzneimitteltherapie, Methylphenidat, Erwachsener, Stimulanzien (historische), Behandlungsergebnis, Kosten und Kostenanalyse, Antidepressiva, Amphetamin, Bupropion, Übersichtsliteratur, ADHS, Aufmerksamkeits-Defizit-Störung, Aufmerksamkeitsdefizit-Störung, Aufmerksamkeitsdefizitstörung, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom, ADS, Hyperaktivitätssyndrom, Hyperaktivitäts-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätssyndrom, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, hyperkinetische Störung, HKS, psychisch, psychische Störung, Verhaltensstörung, Verhaltens-Störung, minimale cerebrale Dysfunktion, MCD, Psychoorganisches Syndrom, POS, striatofrontale Dysfunktion, Komorbidität, Zappeligkeit, Zappelphilipp, Zappel-Philipp, Überaktivität, Hyperaktivität, Konzentrationsschwäche, Konzentrationsstörung, Lernschwäche, unkonzentriert, Pharmakotherapie, Arzneimittel, Medikamente, Medizin, Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer, Noradrenalinwiederaufnahmehemmer, Stimulanz, Stimulanzien, Verhaltenstherapie, Verhalten, Therapie, Behandlung, Zusatztherapie, Versorgung, Versorgungsbedarf, Lebensqualität, Gesundheitsökonomie, Ethik, juristisch, sozial, Ökonomie, Effektivität, Kosteneffektivität, Kosten-Effektivität, Kosten, systematische Übersicht, HTA, Health Technology Assessment, medikamentöse Therapie, pharmazeutische Therapie, medizinische Interventionen, Arzneimitteltherapie, Methylphenidat, Atomoxetin, Nicht-Stimulanzien, Ritalin, Antidepressiva, Amphetamine, Bupropion, Erwachsene, Health Technology Assessment, HTA, Übersichtsarbeit, Effektivität, Kostenanalyse

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um eine psychische Störung. ADHS wirkt sich für die Betroffenen in nahezu allen Lebensbereichen aus. Die Lebensqualität ist häufig infolge der typischen Symptome und der hohen Rate an Begleiterkrankungen eingeschränkt. Die Erkrankung ist mit einem hohen Risiko für das Auftreten zahlreicher anderer psychischer Störungen, wie Depressionen und Angststörungen verbunden. Die Gründe für die Entwicklung von Begleiterkrankungen sind sehr vielfältig.

Wirkstoffe zur medikamentösen Behandlung der ADHS stehen zwar zur Verfügung, sind jedoch gegenwärtig in Deutschland nur für Kinder zugelassen und werden nur für diese durch die Gesetzliche Krankenversicherung erstattet.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Fälschlicherweise galt eine ADHS jahrelang ausschließlich als eine kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankung. Dabei können die Symptome der ADHS bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben (persistieren). Die Persistenzraten werden in Studien zum Teil sehr unterschiedlich, mit Raten von 4 bis 66% beschrieben. Das Auftreten bei Männern ist gegenüber dem bei Frauen erhöht.

Die ADHS zeigt sich in unterschiedlichen Lebensbereichen wie Schule, Beruf und Freizeit. Der Verlauf vom Kindes- ins Erwachsenenalter ist durch eine Veränderung der Symptome bestimmt. Erwachsene zeigen in der Regel weniger die typischen plötzlich auftretenden unkontrollierten Bewegungen. Das beruht darauf, dass Erwachsene häufig gelernt haben, diese Bewegungen besser zu verbergen. Zudem nehmen Bewegungen im Alter allgemein ab. Vergleichbar zu den Symptomen im Kindesalter können auch Erwachsene überaktiv, unachtsam und leichtfertig sein. Zusätzlich können sie sich schlecht organisieren, sind gefühlsmäßig gestört und anfällig für Stress.

Die Diagnosestellung der ADHS orientiert sich an den internationalen Einteilungssystemen psychischer Störungen. Der zentrale Aspekt ist die Krankheitsvorgeschichte, die mögliche ADHS-Symptome der Kindheit mit einbezieht. Das Vorliegen der Kernsymptomatik bereits vor dem siebten Lebensjahr ist Voraussetzung für die Krankheitsfeststellung im Erwachsenenalter. Für die Erhärtung der Diagnose stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Unterschieden wird dabei zwischen Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren.

Aus der Diagnose der ADHS leitet sich noch keine Behandlungsbedürftigkeit ab. Ob eine Therapie erforderlich ist, hängt vom Ausprägungsgrad sowie von den psychischen und sozialen Beeinträchtigungen ab.

Wird eine Behandlung als notwendig erachtet, kann diese unterschiedliche Möglichkeiten (Psychotherapie, Schulungen, Einsatz von Medikamenten) umfassen. Für die Arzneimittelbehandlung stehen anregende Mittel (Stimulan-

zien: Methylphenidat [MPH], Amphetaminsulfat), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Atomoxetin [ATX]) und anderen Antidepressiva (Bupropion, Venlafaxin) zur Verfügung. Nach der Leitlinie für eine ADHS im Erwachsenenalter der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde wird die Behandlung mit MPH als Therapie erster Wahl empfohlen. Stimulanzien besitzen eine zentral anregende Wirkung auf den Organismus. ATX wirkt über die Regulierung der Neurotransmitter im Gehirn ohne anregend zu sein.

Aufgrund ihrer Wirkung unterliegen Stimulanzien einer besonderen Verschreibungspflicht gemäß Anlage 3 des Betäubungsmittelgesetzes. Bislang können erwachsene Patienten in Deutschland lediglich im Rahmen von Verordnungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (Off-label) mit Stimulanzien behandelt werden, da die Arzneimittel zur Behandlung der ADHS nur für Kinder und Jugendliche zugelassen sind. Die Therapie mit ATX ist im Erwachsenenalter gesetzlich erlaubt und kann erstattet werden, wenn die Therapie bereits im Kindes- oder Jugendalter begonnen wurde.

Eine ADHS ist häufig mit anderen psychischen Erkrankungen assoziiert. Verschiedene Studien belegen einen starken Zusammenhang insbesondere mit Substanzmissbrauch, Stimmungs-, Angst- und Persönlichkeitsstörungen.

Forschungsfragen

In dem vorliegenden Bericht (Health Technology Assessment (HTA)) werden die gewünschte Wirkung (Effektivität), die Wirkung in Zusammenhang mit den Kosten (Kosten-Effektivität) sowie ethische, soziale und rechtliche Gesichtspunkte bei der medikamentösen Behandlung von Erwachsenen mit einer ADHS betrachtet. Hierzu wird alles verfügbare Wissen gezielt aufgearbeitet werden.

Für die Untersuchung zur medizinischen Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei erwachsenen ADHS-Patienten ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie stellt sich die Effektivität der medikamentösen Therapie im Vergleich zu keiner Behandlung dar?
2. Wie stellt sich die Effektivität verschiedener medikamentöser Therapien dar?
3. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen im Vergleich zu keiner Behandlung dar?
4. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie dar?

Für die ökonomische Bewertung ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welche Kosten ergeben sich für eine medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Einzel- und/oder Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung (pro Jahr)?
2. Wie ist die Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS

als Einzel- und/oder Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung zu bewerten?

Darüber hinaus ergeben sich weitere Fragen:

1. Welche ethischen, sozialen und rechtlichen Gesichtspunkte sind bei der Anwendung der medikamentösen Therapie zu berücksichtigen?
2. Wie beeinflussen diese Gesichtspunkte die gesundheitsökonomische/gesundheitspolitische Bewertung der Therapie?
3. Wie ist die Einschätzung/Zustimmung des Versorgungsbedarfs durch die Betroffenen/Öffentlichkeit?
4. Wie ist die Einschätzung/Zustimmung des Versorgungsbedarfs durch die Ärzte und welche Folgen haben diese für die Betroffenen und Ärzte?
5. Wie ist die Einschätzung/Zustimmung des Versorgungsbedarfes durch die Krankenkassen und welche Folgen haben diese für die Betroffenen und Ärzte?

Methodik

In wissenschaftlichen Datenbanken wird am 18.08.2009 eine systematische Literatursuche durchgeführt. Gefundene Literaturstellen werden entsprechend vorab festgelegter Kriterien von zwei unabhängigen Personen ausgewertet. Eingeschlossen wird Literatur ab dem Jahr 2000. Eine Limitation bezüglich der Publikationssprache erfolgt nicht. Die Daten der Literaturstellen werden gezielt herausgesucht, bewertet und zusammenfassend beurteilt. Ergänzend wird eine Handsuche durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllen 19 Studien, davon neun kontrollierte Studien, mit zufälliger Verteilung der Versuchspersonen bezüglich der Behandlung, fünf Metaanalysen (Untersuchung von zusammengefassten Einzelstudien), drei Studien zu wirtschaftlichen und zwei zu rechtlichen Gesichtspunkten die vorgegebenen Einschlusskriterien.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Alle RCT weisen als Therapiegruppe eine medikamentöse Behandlung der ADHS und als Kontrollgruppe eine Behandlung mit Placebo auf: Die Therapiegruppen unterscheiden sich vor allem durch die Wirkstoffe und die Dosierungen deutlich voneinander. Von den neun identifizierten Publikationen werden vier mit dem Wirkstoff MPH als Therapie und Placebo als Kontrolle durchgeführt. Die übrigen Studien betrachten andere Wirkstoffe wie ATX, Bupropion, Paroxetin, Dextroamphetamin und einen Wirkstoff mit der Kennziffer NS2359.

Ein einheitliches Verfahren, um ein Nachlassen der Symptome zu messen, ist über die verschiedenen Studien hinweg nicht gegeben. Bei den meisten Studien werden bestimmte Skalen angewendet (Attention deficit/Hyperactivity [ADHD] Rating Scale [-RS]; Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen von Conners).

Die Ausschlusskriterien der Studien sind unterschiedlich konkret formuliert. Während einige Autoren die Abwesenheit von anderen psychiatrischen Erkrankungen fordern, führen andere diese genauer aus und schließen Schizophrenie und seelische Störungen aus. In drei Studien werden weiterhin Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen auf den zu untersuchenden Wirkstoff ausgeschlossen. Keine der Studien schließt Probanden mit aktuellen Drogen- oder Alkoholmissbrauch ein ebenso wenig wie schwangere oder stillende Frauen.

Als Ergebnis weisen alle Studien eine Abnahme der ADHS-Symptome in den Therapiegruppen auf, gemessen mit verschiedenen Skalen (ADHD-RS, Skalen nach Conners, Clinical Global Impressions-Skala). Insgesamt unterliegen die Gruppenunterschiede der MPH-Studien im Vergleich zu den ATX-Studien höheren Schwankungen.

Für Dextroamphetamin kann sowohl in Einzeltherapie als auch bei der Kombination mit Paroxetin eine deutliche Abnahme der ADHS-Symptome nachgewiesen werden ($p < 0,012$). Bupropion und NS2359 zeigen positive Therapieeffekte im Vergleich zu Placebo, die sich statistisch sichern lassen. Jedoch liegt für diese Wirkstoffe nur jeweils eine Studie zur Therapie der ADHS im Erwachsenenalter vor. Hier kann daher derzeit nur von geringem wissenschaftlich verlässlichen Wissen ausgegangen werden. Die Ansprechraten aller Studien belaufen sich auf 7% bis 42% in der Kontroll- und 17% bis 59,6% in der Therapiegruppe. Die beiden ATX-Studien machen keinerlei Angaben zur prozentualen Rate.

Dass die Reaktion abhängig vom jeweiligen ADHS-Subtyp sein kann, wird in einer Studie verdeutlicht. Ein Subtyp stellt eine Unterform der ADHS dar, z.B. eine Form mit vorherrschender Überaktivität. In dieser Studie sprechen Patienten mit ADHS des kombinierten Typs nach den Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen stärker auf Placebo (42%) als auf NS2359 (30%) an. Patienten des vorwiegend unaufmerksamen Subtyps nach den Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen (DSM-IV) zeigen hingegen eine deutlich höhere Reaktion ($p < 0,001$) in der Therapiegruppe (7% vs. 41%).

Systematische Reviews mit Metaanalysen

In den fünf zur Bewertung eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten (Reviews) mit Metaanalysen wird eine systematische Literatursuche in relevanten Datenbanken beschrieben. Zudem werden vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich des Studiendesigns berichtet und in zwei systematischen Reviews mit Metaanalysen das Vorgehen der Datengewinnung und die Qualität der zugrundegelegten Studien beschrieben. Eine zusätzliche Definition von Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit begleitenden psychischen Störungen wird nur in einer Metaanalyse gegeben.

Die Qualität der eingeschlossenen systematischen Reviews mit Metaanalysen ist sehr unterschiedlich, so weisen alle Analysen mehr oder weniger ausgeprägte Schwächen auf. Hierzu zählen die fehlende Subgruppen-

analyse beispielsweise nach einzelnen Wirkstoffen und zugrundeliegendem Studiendesign.

Die Ergebnisse aller systematischen Reviews mit Metaanalysen zeigen eine Effektivität aller untersuchten Wirkstoffe (MPH, ATX) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Ausprägung der ADHS-Symptome.

Ökonomische Studien

Für die Bewertung der ökonomischen Aspekte der ADHS im Erwachsenenalter werden drei Publikationen identifiziert.

Insgesamt lassen sich für Patienten mit ADHS hohe jährliche direkte (z.B. für Medikamente) und indirekte Kosten (z.B. für Verdienstausfall) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe für Patienten ohne ADHS feststellen. Dabei übersteigen die indirekten Kosten die direkten um ein Vielfaches. Die durchschnittlichen Medikamentenkosten für Erwachsene mit ADHS betragen zwischen 1.262 US-Dollar im Jahr 1998 und 1.673 US-Dollar im Jahr 2001 (Währung und Inflation berücksichtigt: für 2009 zwischen 1.270 und 1.619 Euro).

Ergebnisse zu weiteren Gesichtspunkten

Für die Bewertung der ethischen und sozialen Gesichtspunkte bei der medikamentösen Behandlung von erwachsenen Personen mit ADHS werden keine relevanten Literaturstellen durch die systematische Literatur- und die Handsuche gefunden. Eine wissenschaftliche Bewertung ist demzufolge nicht möglich.

Anhand der Literatursuche werden zwei Publikationen identifiziert, die rechtliche Gesichtspunkte der ADHS im Erwachsenenalter erörtern. Bei den Veröffentlichungen handelt es sich jedoch um unsystematisch aufgearbeitete Studien. Keine, in denen beispielsweise der Einfluss von rechtlichen Aspekten auf die Lebensqualität darstellt wird.

Rechtliche Fragestellungen in Bezug auf eine ADHS ergeben sich vorwiegend im Kontext der Medikation mit anregenden Substanzen, da diese unter das Betäubungsmittelgesetz fallen. Bei der Anwendung dieser Wirkstoffe sind insbesondere rechtliche Besonderheiten in den Bereichen Straßenverkehr, Reisen, Wehrdienst und Leistungssport zu berücksichtigen.

Zur Beantwortung der Fragestellung zu Aspekten der Gesellschaft und der Versorgung werden mit der Suchstrategie und der Handrecherche keine relevanten Literaturquellen identifiziert. Dennoch umfasst die fehlende Zulassung der medikamentösen Therapie nicht nur soziale und juristische Aspekte. Sie kann auch zu einer Unterversorgung von erwachsenen ADHS-Patienten mit Behandlungsbedarf führen, da viele Ärzte aufgrund möglicher drohender Regressforderungen weniger Medikamente verordnen.

Diskussion

Eine ADHS ist wegen der hohen gesellschaftlichen Kosten ein gesundheitsökonomisch und -politisch wichtiges Thema. Die Erkrankung kann erhebliche psychische und soziale Probleme bedingen, die sich auf zahlreiche Lebensbereiche auswirken können. Eine angemessene medikamentöse Behandlung kann zu einer Abnahme der Krankheitssymptome führen.

Die in die Auswertung aufgenommenen RCT erfüllen alle eine geforderte Mindestqualität der Methodik. Einige Studien weisen jedoch bezüglich Studiendesign, Durchführung sowie Berichterstattung verschiedene Schwachstellen auf. Die Ergebnisse einiger Studien müssen aufgrund der hohen Anzahl an Studienabbrechern vorsichtig betrachtet werden. Die Anzahl ist zwar relativ widersprüchlich, erreicht aber zumeist über 20%.

Ein weiteres großes Problem stellt die uneinheitliche Messung der Reaktionen auf die Medikation dar. Eine einheitliche und standardisierte Methode für die Messung der abgenommenen Symptome, wie beispielsweise die Hamilton Depressionsskala für depressive Erkrankungen, existiert bisher noch nicht. Die zahlenmäßige Beurteilung der ADHS-Symptome beruht auf Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen, die erheblich voneinander abweichen, subjektiv und situationsabhängig sind.

Die Ergebnisse der bewerteten Studien müssen auf ihre Übertragbarkeit auf das deutsche Versorgungssystem geprüft werden. Unterschiede der Patientencharakteristika könnten hier einschränkend sein, wie beispielsweise ein höherer/niedriger Körpermassenindex (Body Mass Index [BMI]). Auch sind die Vergütungen in den verschiedenen Gesundheitssystemen und die Medikamentenpreise (Fest- und Rabattverträge in Deutschland) verschieden. Wie sich diese unterschiedlichen Rahmenbedingungen auf die Höhe der Kosten auswirken, kann nicht abgeschätzt werden.

Schlussfolgerung/Empfehlung

Ein früher Beginn einer medikamentösen Behandlung der ADHS ist gesundheitsökonomisch und -politisch höchst relevant aufgrund:

- der sozialen Beeinträchtigungen, die sich auf zahlreiche Lebensbereiche auswirken können
- des hohen Risikos andere psychische Erkrankungen zu entwickeln und
- den hohen gesellschaftlichen Kosten.

Abgesehen vom zweifelsfrei psychiatrischen Krankheitsbild wird allein schon aus gesundheitsökonomischen Gründen empfohlen, die Voraussetzungen für eine angemessene Versorgung mit diesen Medikamenten auch für Erwachsene zu schaffen.

Zusammenfassend lässt sich eine Evidenz für positive Effekte bei den Wirkstoffen MPH, Dextroamphetamin und ATX zur Behandlung einer ADHS bei Erwachsenen aus der Literatur nachweisen. Zudem ergeben sich Hinweise, dass die auf die jeweilige erwachsene Person abgestimm-

te Dosierung entscheidend ist, um ein optimales Ansprechen der Medikamente zu erreichen.

Die Schlussfolgerungen beziehen sich auf neun RCT, fünf Metaanalysen und drei ökonomische Studien, die in diesem Bericht dargestellt werden.

Die Dauer der Studien beläuft sich meist auf wenige Wochen. Zur Abschätzung der Langzeitwirkung ist sie damit zu kurz. Negative Langzeiteffekte einer medikamentösen Behandlung können daher nicht ausgeschlossen werden. Weitere Forschung in diesem Bereich wird als notwendig angesehen.

Ferner werden die Wirkstoffe gegen Placebo getestet. Hochwertige direkte Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen, die für die Fragestellung der medizinischen Effektivität einer Therapie relevant sind, fehlen.

Um eine Aussage zur Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit ADHS zu treffen, sind weitere gesundheitsökonomische Studien erforderlich, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Pamela Aidelsburger, MPH
CAREM GmbH, Mühlweg 2c, 82054 Sauerlach,
Deutschland, Tel.: +49 (0)8104/6289-3
p.aidelsburger@carem.de

Bitte zitieren als

Benkert D, Krause KH, Wasem J, Aidelsburger P. Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults – health technology assessment. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc13.
DOI: 10.3205/hta000091, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000910

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000091.shtml>

Veröffentlicht: 07.09.2010

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta267_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Benkert et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.