

2 Zielsetzung der Studie

Die zentrale Forschungsfrage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der Methylphenidat-Behandlung im Kindesalter und der Entwicklung von Suchterkrankungen im jungen Erwachsenenalter ist äußerst komplex. Zum einen umfasst sie ein sehr großes Zeitfenster, zum anderen ist die Zielgröße (Sucht) heterogen und wird von vielen Prädiktoren bzw. intervenierenden Variablen beeinflusst. Erschwerend kommt hinzu, dass ein prospektives randomisiertes, placebo-kontrolliertes Studiendesign aus ethischen Gründen ausscheidet.

2.1 Fragestellung der Studie

In der Studie soll geprüft werden, ob Kinder mit ADHS, die mit Methylphenidat behandelt wurden, langfristig einem höheren Suchtrisiko ausgesetzt sind.

2.2 Fallzahlschätzung

Für die Fallzahlschätzung wurden zunächst erhebungsnaher epidemiologische Daten über Substanzmittel-Missbrauch und –Abhängigkeit in Deutschland herangezogen. Außerdem wurde auf der Grundlage verfügbarer Studienergebnisse eine Schätzung von Missbrauch und Abhängigkeit bei ADHS-Patienten vorgenommen. Des Weiteren wurden Studienergebnisse für die Festlegung der erwarteten Effektgröße für die Behandlung mit Methylphenidat herangezogen. Die Richtung der erwarteten Effekte wurde zweiseitig formuliert, d.h. es wurde a-priori nicht festgelegt, ob sich das Suchtrisiko durch Methylphenidat erhöht oder erniedrigt. Eine einseitige Festlegung hätte die statistische Power erhöht und damit die erforderliche Fallzahl reduziert, wäre aber weder aus der Forschungsliteratur noch aus methodischer Sicht gerechtfertigt. Wie Borenstein und Mitarbeiter (1997) ausführen, darf eine einseitige Hypothese nur dann formuliert werden,

wenn kein Effekt oder ein negativer Effekt gleichbedeutend sind. Dies ist in der BfArM-Studie nicht der Fall, da Methylphenidat gleichermaßen das Suchtrisiko erhöhen und erniedrigen kann.

Für die Fallzahlschätzung sind folgende Informationen und Festlegungen erforderlich:

- Häufigkeit des Drogenkonsums in der Normalbevölkerung
- Häufigkeit des Drogenkonsums in einer nicht medikamentös behandelten Gruppe von Erwachsenen, bei denen im Kindesalter eine ADHS diagnostiziert wurde
- Häufigkeit des Drogenkonsums in einer mit Methylphenidat behandelten Gruppe von Erwachsenen, bei denen im Kindesalter eine ADHS diagnostiziert wurde
- Festlegung, welche Änderung bei der abhängigen Variablen als klinisch relevant erachtet wird
- Festlegung, ob einseitig oder zweiseitig getestet werden soll

Da die Prävalenzdaten über Konsummuster je nach Altersgruppe, Stoffklasse und Nachweismethode variieren und in der Forschungsliteratur nicht in dem wünschenswerten detaillierten Stratifizierungsmuster vorliegen, werden die Cannabinoide als die häufigste Stoffgruppe illegaler Drogen den Schätzungen zugrunde gelegt. Nach Meinung vieler Experten (z.B. (Kleiber & Soellner, 1998)) handelt es sich bei den Cannabinoiden um eine ‚Einstiegsdroge‘, so dass die vorgenommene Selektion auch in Hinblick auf die Forschungsfragestellung gerechtfertigt erscheint. Wie bereits ausgeführt, sind die validesten Ergebnisse durch eine kombinierte Erhebung von subjektiven und objektiven Angaben zum Drogenkonsum zu erzielen (Huss et al., 2000). Daher wird der Fallzahlschätzung ein solches Kombinationsmaß von subjektiven und objektiven Indikatoren zugrunde gelegt (Urinbefund + strukturiertes Interview nach WHO Kriterien).

Hinsichtlich der epidemiologischen Häufigkeit des Drogenkonsums (sensu Cannabinoide) liegen erhebungsnaher Daten aus einer deutschen Großstadt vor, die sich als Vergleichswerte eignen (Suchtbericht der Hamburger Drogenbeauftragten 1994: <http://lbs.hh.schule.de/hamburg/drog-115.html>). Darin wird für die Altersgruppe der 12

bis 39jährigen eine Lebenszeit-Prävalenz von 20 bis 30% angegeben. Kleiber und Soellner (1998) zeigen auf, dass das Einstiegsalter für Cannabinoide bei etwa 15 Jahren liegt. Die von uns gewählte untere Altersgrenze von 15 Jahren wird damit bestätigt.

Angaben über die Häufigkeit des Tabakkonsums bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wurden von Lambert und Hartsough (1998) veröffentlicht. Im Vergleich zu gesunden Jugendlichen und jungen Erwachsenen rauchten ehemals aufmerksamkeitsgestörte und hyperaktive Probanden etwa doppelt so häufig (24% Kontrolle vs. 46% ADHS).

Ähnliche Daten sind den Arbeiten von Milberger et al. (1997) sowie Biederman et al. (1998) zu entnehmen, denen zufolge sich das Risiko des Substanzmissbrauchs bei ehemaligen ADHS-Kindern verdoppelt.

Auch die epidemiologische Studie an einer prospektiven Geburtskohorte (n=1.265) von Fergusson und Mitarbeitern (1997) wies für ehemals aufmerksamkeitsgestörte Kinder für den Konsum von Tabak, Alkohol und illegaler Drogen nahezu durchgängig eine Verdoppelung der Prävalenzraten auf. Wie bereits erläutert, wurden in dieser Studie keine Angaben über Effekte einer eventuellen medikamentösen Behandlung der Aufmerksamkeitsstörungen gemacht. Damit kann die Neuseeland-Kohorte nur für die Prävalenzrate des Konsums, nicht aber für die Abschätzung des Behandlungseffektes herangezogen werden. Auch dürfen die in der Studie erhobenen ‚Aufmerksamkeitsprobleme‘ nicht unkritisch mit der kinderpsychiatrischen Diagnose einer ADHS gleichgesetzt werden. Allenfalls handelt es sich dabei um eines der drei Leitsymptome des Störungsbildes.

In der Biederman-Studie (1999) fehlen ebenfalls Angaben über die Effekte der Medikation, so dass wir darauf verzichtet haben, eine literaturgeleitete Schätzung der Methylphenidat-Effekte vorzunehmen. Als klinisch relevant kann eine Änderung des Konsummusters um 20% angenommen werden.

Auf der Grundlage der zitierten Evidenz wird zum Zwecke der Fallzahlschätzung folgende Festlegung getroffen:

- 1.) Beide Gruppen (Behandlungs- und Kontrollgruppe) unterscheiden sich nicht wesentlich in ihren Verteilungscharakteristika (z.B. Curtesis, Skweness)

- 2.) Die unbehandelte ADHS-Gruppe liegt hinsichtlich der kombinierten (subjektiven und objektiven) Parameter des Substanzgebrauchs etwa doppelt so hoch wie ein entsprechend gesundes Kollektiv. Ausgehend von 20-30% (Mittelwert: 25%) im Normalkollektiv wird für junge Erwachsene, deren ADHS nicht medikamentös behandelt wurde, ein 50%iges Auftreten der kombinierten Suchtparameter postuliert.
- 3.) Eine Erhöhung der Suchtparameter um 20% wird als eine relevante Erhöhung des Suchtrisikos gewertet. Entsprechend gilt eine 20%ige Reduktion als relevanter Schutzfaktor.
- 4.) Auf der Grundlage der bereits erfolgten methodischen Ausführungen wird eine zweiseitige Inferenzstatistik angestrebt.
- 5.) Der Fehler 1. Art wird auf einem 5%igen Niveau festgelegt.
- 6.) Der Fehler 2. Art liegt, wie in der medizinischen Forschung üblich, bei 20%.

Die Fallzahlschätzung wurde von Herrn Diplom Mathematiker Klaus Lenz, ehemals Mitarbeiter der Abteilung für Medizinische Statistik Freien Universität Berlin, jetzt Charité Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt.

Wie dem nachfolgend angefügten Computer-Ausdruck zu entnehmen ist, muss die zu rekrutierende Endstichprobe 206 Fälle umfassen. Mit der erzielten Stichprobengröße von 109 unbehandelten und 106 behandelten ehemaligen ADHS-Patienten konnte die biometrische Vorgabe erfüllt werden.

F A L L Z A H L S C H Ä T Z U N G

Inst./Fa. : Charite Studie : KJP-BfArM
Abteilung : Statistik Kriterium : Sucht nach Ritalin
Bearbeiter : Dipl.-Math. Lenz Datum : 07.06.1999 Zeit 11:06

TESTSITUATION

Datentyp : Ereignisdaten
Studentyp : 2 Gruppen, unverbunden
Testtyp : Unterschied
Alternative : zweiseitig
 : Test <> Standard

PARAMETER-KONSTELLATION

Zielgröße : N1,N2

Lageparameter

Standard : 0.5000
Test : 0.3000
Diff : -0.2000

Stichprobenumfang

Risiken

N1 : 103 N1+N2 : 206 Alpha : 0.050
N2 : 103 N1/N2 : 1/ 1.00 Beta : 0.200

INTERPRETATIONSHILFE

Hypothesensituation (D = Test-Gruppe minus Standard-Gruppe)

D=-|Diff| D=0 D=+|Diff|

Alternative ---> Null-Hypothese <----- Alternative

Wenn Betrag (Test - Standard) größer als Betrag (Diff) ist,
wird dies mit einer Erfolgsrate von mindestens 1-Beta erkannt.

Abbildung 2: Fallzahlschätzung