

Therapie

Kardiale Risiken bei Pharmakotherapie

Gerd Lehmkuhl, Manfred Döpfner & Klaus Skrodzki

In den letzten Monaten wurden in verschiedenen Medien (z.B. Die Süddeutsche Zeitung 11.02. 06; Deutsches Ärzteblatt vom 10.2.2006: <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=23086>) über kardiovaskuläre Risiken der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS mit Amphetamin, Dextroamphetamin oder Methylphenidat berichtet. Ein Beratergremium der US-Zulassungsbehörde (FDA) beschloss am 9.2.2006 der FDA zu empfehlen, dass den Psychostimulanzienpräparaten schriftliche Warnungen (black box warning) beizulegen seien, dass diese Medikationen das Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegende kardiale Arrhythmien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erhöhen können

Dieses mögliche Risiko hat vorläufige Durchsicht von 22 Millionen Gesundheitsakten ergeben. Dabei sind 25 plötzliche unerklärte Todesfälle bei Patienten aufgetreten, die Psychostimulanzien einnahmen. Davon waren 18 Patienten mit Amphetaminsalzen behandelt worden, 8 mit Methylphenidat (eine Doppelgabe). Von den 19 Kindern und Jugendlichen erhielten 12 Jungen (im Alter von über 5 Jahren) Amphetamine und 7 Kinder Methylphenidat (3 retardiertes und 4 unretardiertes Methylphenidat). Komedikationen wurden nicht systematisch erfasst und diskutiert.

Da in den USA mittlerweile 2,5 Millionen Kinder und 1,5 Millionen Erwachsene regelmäßig ADHS-Medikamente einnehmen – jährlich werden mehr als 30 Millionen Rezepte ausgestellt – stuft die US-Behörde das Risiko als gering ein. Doch die Gruppe der eingeladenen Sachverständigen, überwiegend Kardiologen, kamen zu einer anderen Bewertung. Mit 15 gegen 0 Stimmen bei einer Enthaltung wurde die FDA aufgefordert einen „medication guide“ verfügbar zu machen. Es handelt sich dabei um ein kürzlich von der FDA neu eingeführtes Informationsmaterial, das den Packungen neben dem Beipackzettel beigelegt oder von Apotheker abgegeben wird. Weiterhin sprachen sich die Experten mit 8 gegen 7 Stimmen bei einer Enthaltung für eine „black-box“-Warnung aller Medikamente aus, die für die Behandlung mit ADHS zugelassen sind. Dieser Warnhinweis zu Beginn der Fachinformation wird von der FDA in der Regel nur bei schwerwiegenden Risiken verlangt.

Die Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der deutschen kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften weist in ihrer Stellungnahme vom 2.3.2006

(<http://www.bkipp.de/stn-stimulanzien-risiko.htm>) darauf hin dass die Rate der plötzlichen unerklärten Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen, die mit Psychostimulanzien behandelt wurden, nie die Prävalenz von 1: 1.000.000 überschritt. Diese Rate ist somit niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Plizska (2005) stellt in einer Übersicht zu Methylphenidat Ereignisraten von 0,19 plötzlichen Todesfällen auf 100.000 Patientenjahren fest, im Vergleich zu 1,3 – 8,5 : 100.000 Patientenjahre in unausgelesenen, altersgemischten Stichproben.

Am 22.3.06 entschied der Beratungsgremium der FDA, dass eine Black Box warning wegen kardiologischen Risiken nicht notwendig ist

(<http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/TOC.htm>).

In der Begründung dieser Entscheidung erklärt die Kommission, dass kardiovaskuläre Risiken bei Kindern mit ADHS nicht so hoch seien, wie das bei Erwachsenen der Fall sei, ausgenommen bei Kindern mit kardiovaskulären Auffälligkeiten. Die bereits bestehenden Warnhinweise in den Fachinformationen für Amphetamine sollten auf alle zugelassenen Medikamente zur Behandlung von ADHS ausgedehnt werden. Außerdem empfahl auch diese Kommission, einen medication guide zu entwickeln, in dem die Risiken zur Entwicklung von psychischen Störungen, Aggressivität und kardiovaskulären Problemen beschrieben werden. Sowohl die Warnhinweise in den Fachinformationen als auch die Informationen in dem medication guide sollten auf alle Medikamente zur Behandlung von ADHS, einschließlich Strattera (Atomoxetin), Adderall (Amphetamin) und Methylphenidat-Produkte wie Concerta oder Ritalin bezogen sein.

Empfehlungen der Fachgesellschaften und Leitlinienkommissionen

Die amerikanische Fachgesellschaft (AACAP) empfiehlt, Kinder vor einer Behandlung mit Psychostimulanzien körperlich zu untersuchen. Eine Blutdruck- und Pulsmessung sowie eine gründliche Anamneseerhebung, die explizit nach körperlicher Belastbarkeit fragt, nach Episoden von Müdigkeit und Erschöpfung oder Brustschmerzen unter Belastung wird ausdrücklich angeraten. Ebenfalls soll die Familienanamnese nach plötzlich ungeklärten Todesfällen, Herzerkrankungen, oder eigenen Herzerkrankungen des Patienten erfragt werden. Erst wenn eine anamnestische Angabe diesbezüglich positiv ist, soll die Überweisung zu einem Kinderkardiologen erfolgen. Die bislang gültigen Leitlinien der deutschen kinderpsychiatrischen Fachgesellschaften zur Behandlung von hyperkinetischen Störungen (Döpfner & Lehmkuhl, 2003) empfehlen vor Beginn einer Therapie mit Psychostimulanzien eine sorgfältige kinder- und jugendpsychiatrische sowie eine internistische und neurologische Untersuchung. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden. Im Verlauf sollten auch Körpergröße und Gewicht erfasst werden. In der in diesem

Jahr noch erscheinenden überarbeiteten Version wird vermutlich ein spezifischer Hinweis entsprechend den genannten Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie aufgenommen werden. Vergleichbare Empfehlungen gibt die Arbeitsgemeinschaft Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung der Kinder- und Jugendärzte in ihrer Stellungnahme zu fraglichen kardiovaskulären Risikofaktoren unter der Behandlung mit Stimulanzien (<http://www.ag-adhs.de>): Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten Größe, Gewicht, RR und Herzfrequenz initial und im Verlauf regelmäßig kontrolliert werden und eine sorgfältige körperliche und neurologische Untersuchung erfolgen, wie es auch in der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. & Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 2003) empfohlen wird. Die Empfehlungen einer europäischen Leitliniengruppe zur Diagnostik und Therapie von hyperkinetischen Störungen (Taylor et al., 2002) und die im Druck befindlichen Empfehlungen dieser Gruppe zur medikamentösen Therapie mit länger wirksamen Präparaten machen vergleichbare Aussagen.

Die Mitglieder der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie der kinder- und jugendpsychiatrischen Fachverbände empfehlen, bei jedem mit Stimulanzien behandelten Patienten, auch bei negativen Anamneseangaben, ein EEG und EKG durchzuführen. Ebenfalls sollten Laboruntersuchungen von Blutbild, Transaminasen, Bilirubin und Kreatinin erfolgen. Bei komplikationsloser Therapie in jährlichen Abständen routinemäßig EKG- und RR-Kontrollen (<http://www.bkipp.de/stn-stimulanzien-risiko.htm>). Eine solche weitgehende Empfehlung ist bislang weder national noch international von keiner Leitliniengruppe aufgenommen worden und die zu diesem Thema geführten Diskussionen sprechen auch nicht dafür, dass eine solche Empfehlungen in die gerade in Überarbeitung befindlichen deutschen Leitlinien der Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin und für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie aufgenommen werden. Die Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS). (Kurzfassung: Bundesärztekammer, 2005; Langfassung: <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Wb/index.html>) geht auf die kardialen Wirkungen bei Methylphenidat oder Amphetamin nicht ein und bezüglich der EEG-Kontrolle empfiehlt die Expertenkommission der Bundesärztekammer die Ableitung eines EEGs, wenn es Hinweise auf mögliche Anfallsäquivalente oder eine familiäre Epilepsiebelastung gibt.

Schlussfolgerung

Es gibt bislang keine Hinweise auf eindeutig erhöhte kardiale Risiken bei der medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS mit

Psychostimulanzien (Methylphenidat, Amphetamin) oder mit Atomoxetin. Bei Kindern mit Hinweisen auf kardiale Beeinträchtigungen (Anamnese, körperliche Untersuchung) werden die Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie als besonders hilfreich erachtet. Vor einer medikamentösen Behandlung sollten Kinder und Jugendliche mit ADHS körperlich untersucht werden, einschließlich Blutdruck- und Pulsmessung, sowie einer gründlichen Anamnese erhoben werden, die explizit nach körperlicher Belastbarkeit fragt, nach Episoden von Müdigkeit und Erschöpfung oder Brustschmerzen unter Belastung, Herzerkrankungen des Patienten. In der Familienanamnese sollten plötzliche und ungeklärte Todesfälle, Herzerkrankungen erfragt werden. Erst wenn Hinweiszeichen auf ein kardiales Risiko vorliegen, sollten weitergehende Untersuchungen bzw. eine Überweisung zu einem Kinderkardiologen erfolgen.

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2003): Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin – R7 Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [erstellt von: Grosse KP, Skrodzki K, 2001]. München: Urban & Fischer.
- Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V., Stellungnahme zu fraglichen kardiovaskulären Risikofaktoren unter der Behandlung mit Stimulanzien, <http://www.ag-adhs.de/public/index.php> von Skrodzki K; Gromball J; 2006
- Bundesärztekammer. (2005a). Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Kurzfassung. *Deutsches Ärzteblatt*, 102, A 3609 - A 3616.
- Bundesärztekammer (2005b). Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) – Langfassung, von <http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Empfidx/ADHS/Lang/index.html>
- Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2003). Hyperkinetische Störungen (F90). In Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland & Bundesarbeitsgemeinschaft der leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.), *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter* (2. Aufl., S. 237-249). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.-C., & Zuddas, A. (2004). Clinical guidelines for hyperkinetic disorder- first upgrade. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 13, supplement 1, I/7 - I/30