

Redaktion

W. Rascher, Erlangen
 H.W. Seyberth, Landau

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung

Arterielle Hypertonie bei ADHS im Kindes- und Jugendalter

Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) im Kindes- und Jugendalter beträgt in der deutschen Bevölkerung laut den Daten der KiGGS-Studie (KiGGS: Kinder- und Jugendgesundheitsurvey) 4,8% [4]. Neben einem verhaltenstherapeutischen Ansatz werden die Betroffenen in großer Zahl mit Methylphenidat und Atomoxetin behandelt.

Zunächst standen bei der Indikationsstellung und der Abwägung der Vor- und Nachteile der medikamentösen Therapie im Bereich der kardiovaskulären Risiken das Auftreten bzw. das Aggravieren von Herzrhythmusstörungen sowie das Risiko des plötzlichen Herztodes im Vordergrund [3]. Entsprechend den Empfehlungen der US-amerikanischen Fachgesellschaften ist diese Gefahr allerdings als sehr gering einzustufen [10]. Die American Academy of Pediatrics bezog hierzu ebenfalls eindeutige Stellung und empfiehlt bei Patienten mit bekannter Herzerkrankung vor Beginn der Therapie mit Stimulanzien die Konsultation eines Kinderkardiologen [5].

Verordnung von Stimulanzien

Die aktuelle Situation ist durch eine deutliche Zunahme der Verordnungen von Methylphenidat und Atomoxetin charakterisiert. In den Jahren von 1997–2006 verzehnfachte sich die Verordnungsmenge allein von Methylphenidat von 3,9 Mio.

Tagesdosierungen auf 39,3 Mio. Im Jahr 2008 lag sie bei bereits 52,3 Mio. Tagesdosierungen. Die Verordnungsmenge von Atomoxetin im Jahr 2006 betrug 2,3 Mio. Tagesdosen und lag somit deutlich unter der Verordnungsmenge des Methylphenidats [7, 8].

Risikobewertung der Europäischen Kommission

Auf Antrag der Europäischen Kommission wurde im Juni 2007 auf der Grundlage von Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG

zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel ([2], S. 9) ein europäisches Risikobewertungsverfahren eingeleitet. Basierend auf dem wissenschaftlichen Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA: European Medicines Agency) sowie der Stellungnahme des Stän-

M. Hulpke-Wette und T. Paul für die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der DGKJ

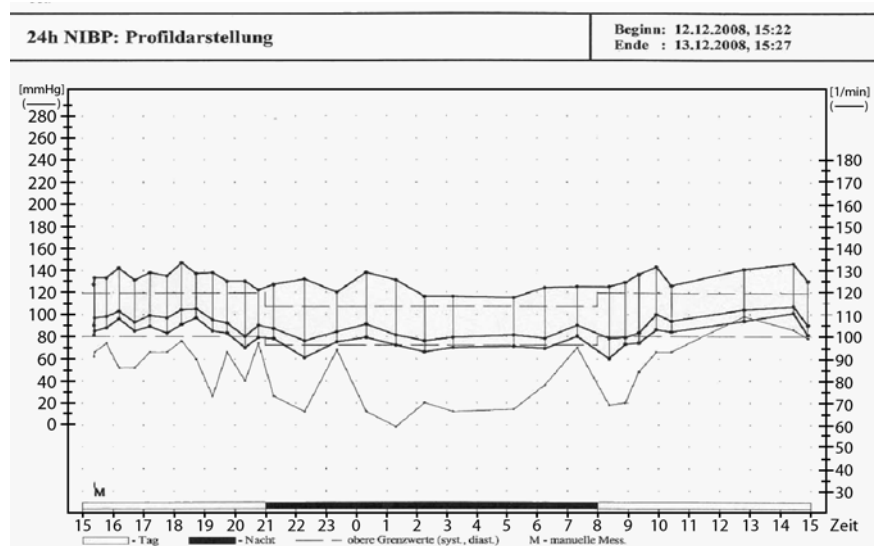


Abb. 1 ▲ 24-h-Langzeitblutdruckprofil unter Methylphenidattherapie (Ritalin®), NIBP „non-invasive blood pressure“, weißer Balken Tag, schwarzer Balken Nacht, gestrichelte Linien Grenzwerte (diastolisch, systolisch), M manuelle Messung

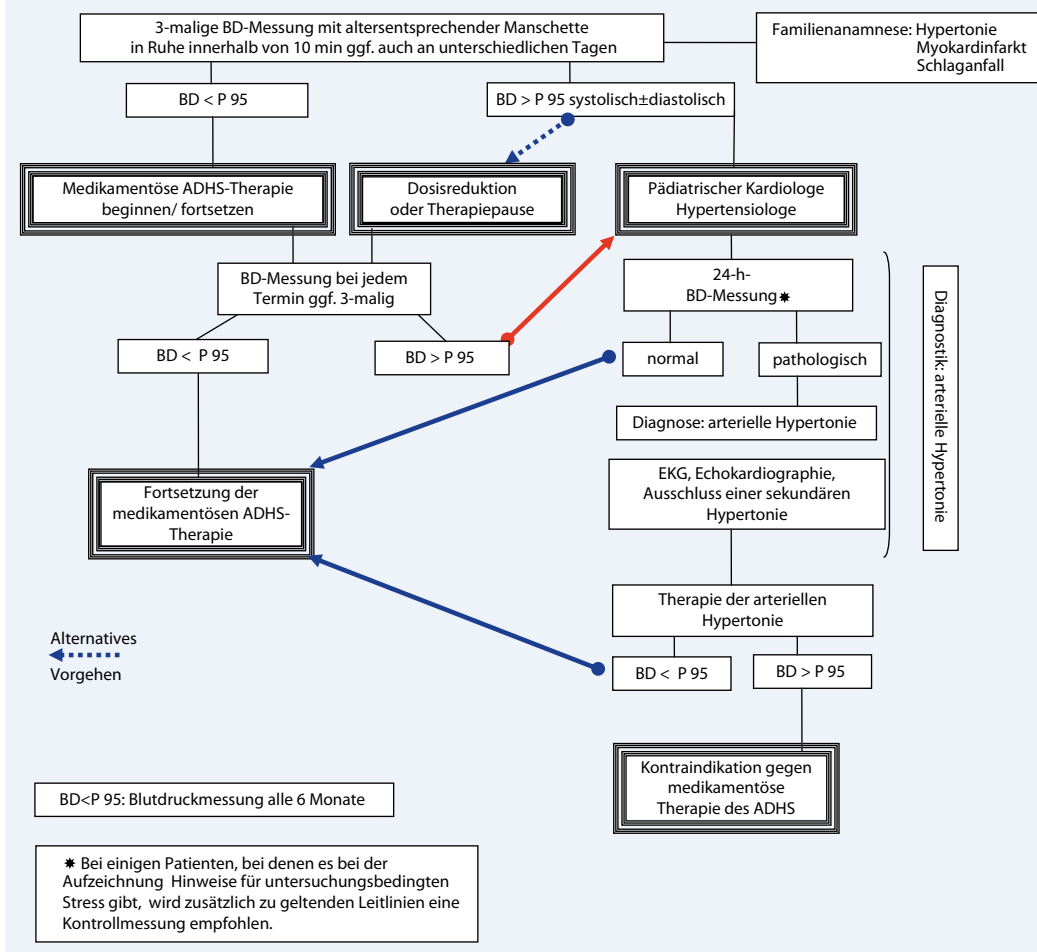


Abb. 2 Empfehlung für die Blutdrucküberwachung vor und unter der medikamentösen Therapie von ADHS-Patienten, BD Blutdruck, EKG Elektrokardiogramm, P Perzentile

digen Ausschusses für Humanarzneimittel im Januar 2009 mit veränderter Risikobewertung hinsichtlich des Einsatzes von Methylphenidat wurde das Verfahren mit einer Entscheidung der Europäischen Kommission im Mai 2009 abgeschlossen [1]. Nach Artikel 1 dieser Kommissionsentscheidung mussten die Änderungen der einzelstaatlichen Zulassungen durch die Mitgliedsstaaten veranlasst werden, weswegen die Fachinformation zum Einsatz von Methylphenidat im Sommer 2009 modifiziert wurde.

Veränderung der Fachinformationen von Methylphenidat

In der Vergangenheit waren kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Erhöhung des Blutdrucks sowie der Pulsfrequenz als nicht bedeutsam eingestuft. Die Fachinformation des retardierten Methylphenidats Concerta® enthielt noch Anfang 2009 den Hinweis, dass Steigerungen des Blutdrucks bis maximal 1–4 mmHg auf-

treten können. Die Datenlage zur Veränderung des Blutdrucks unter der Behandlung war allerdings sehr begrenzt [10]. Es lagen bis dahin nur 2 Studien vor [6, 9], in welchen ADHS-Patienten randomisiert und geblendet hinsichtlich der Auswirkungen der Therapie mit Methylphenidat auf das Blutdruckverhalten mit Hilfe der Goldstandardmethode der 24-h-Langzeitblutdruckmessung untersucht worden waren. Die Zahl der jeweils untersuchten Patienten betrug 11 [6] und 17 [9].

Die Fachinformationen zum Methylphenidat enthalten nun den Hinweis (Stand Juli 2009), dass Patienten unter Methylphenidatbehandlung häufig eine Änderung des diastolischen und des systolischen Blutdruck um >10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht

ausgeschlossen werden. Es wird wörtlich darauf hingewiesen:

„Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinflusst werden könnte. Der Herz-Kreislaufstatus soll sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate soll der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden. Die Anwendung des Methylphenidats ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde“.

Ein Beispiel des medikamentösen Effekts von Ritalin® (Dosierung 20-0-0 mg) auf den Blutdruck einer 10-jährigen Patientin aus der eigenen Praxis ist in **Abb. 1** dargestellt. Das 24-h-Langzeitblutdruckprofil zeigte einen durchschnittlichen Blutdruck am Tag von 134/84 mmHg. Unter Berücksichtigung der an die Körperlänge

Hier steht eine Anzeige.



adjustierten altersentsprechenden 95. Perzentile der Blutdruckwerte tagsüber von 119/82 mmHg lagen somit 100% der systolischen und 76% der diastolischen Blutdruckwerte über der 95. Perzentile. Nachts kam es nicht zur adäquaten Nachtabenkung, sondern es waren 100% der systolischen und 50% der diastolischen Blutdruckwerte erhöht. In einer Kontrolluntersuchung in den Schulferien, in denen das Medikament abgesetzt war, sank der durchschnittliche Tagesblutdruck auf 123/71 mmHg und somit systolisch um 11 mmHg und diastolisch um 13 mmHg ab.

Die Fachinformation zum Atomoxetin (August 2008) enthält den Hinweis: „In placebokontrollierten pädiatrischen Studien zeigten Atomoxetin-Patienten in Vergleich zu Placebo einen mittleren Pulsanstieg von etwa 6 Schlägen pro Minute sowie einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks von etwa 2 mm Quecksilbersäule.“

Studien auf ein gezieltes Monitoring kardiovaskulärer Nebenwirkungen existieren bislang nicht. Allerdings gibt es Hinweise, dass je nach Metabolisierungsweg bis zu 9,2% der Patienten unter Atomoxetin Blutdruckerhöhungen um >20 mmHg im Vergleich zu den Werten vor Therapiebeginn aufweisen können [11].

Sollten ähnlich hohe Nebenwirkungsraten hinsichtlich einer relevanten Blutdruckerhöhung bei der Anwendung von Methylphenidat vorliegen, betrifft dies, gemessen an den Verordnungszahlen, eine bedeutsam große Patientengruppe.

Empfehlungen

Aufgrund der aktualisierten Hinweise der Fachinformation sowie der vorliegenden Daten spricht die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) die folgende Empfehlung aus:

Bei allen Kindern und Jugendlichen mit ADHS muss ergänzend zur Basisdiagnostik unter ambulanten Bedingungen vor Beginn einer medikamentösen Therapie mit zentral wirksamen Stimulanzien der Blutdruck mehrfach unter Ruhebedingungen vor und unter der Behandlung

gemessen werden. Liegt er oberhalb der 95. Perzentile, müssen die Blutdruckmessung wünschenswerterweise bei 2 weiteren Vorstellungen wiederholt und die Blutdruckerhöhung bestätigt werden. Das weitere praktische Vorgehen ist im Flussdiagramm in **Abb. 2** dargestellt.

Ziel der aktuellen Publikation ist es, die Aufmerksamkeit aller Kinder- und Jugendärzte auf das Risiko der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie unter der Behandlung mit Methylphenidat sowie mit Atomoxetin zu lenken.

Das Auftreten eines arteriellen Hypertonus unter der medikamentösen ADHS-Behandlung stellt eine relevante Nebenwirkung dar, die der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu melden ist (www.akdae.de/50/50/UAW-Meldung-online.html).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Paul

Abteilung für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin,
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
tpaul@gwdg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Europäische Kommission, www.ema.europa.eu/htmls/human/referral/article31/methylphenidate.htm
2. Europäisches Parlament (2001) Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Europäische Union, Straßburg, eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF
3. Gould MS, Walsh BT, Mufakh JL et al (2009) Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 166:992–1001
4. Huss M, Hölling H, Kurth BM, Schlack R (2008) How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgement of health care professionals: results of the German health and examination survey (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry [Suppl 1]* 17:52–58
5. Perrin JM, Friedman RA, Knilians TK, the Black Box Working Group and the Section on Cardiology and Cardiac Surgery (2008) Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 122:451–453
6. Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM (2006) Effect of stimulants on 24-h blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, crossover trial. *Pediatr Nephrol* 21:92–95
7. Schwabe U, Paffrath D (2008) *Arzneiverordnungs-Report 2007*. Springer, Berlin Heidelberg New York

8. Schwabe U, Paffrath D (2009) *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Springer, Berlin Heidelberg New York
9. Stowe CD, Gardner SF, Gist CC et al (2002) 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Ann Pharmacother* 36:1142–1149
10. Vetter VL, Elia J, Erickson C et al (2008) Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 117:2407–2423
11. Wernicke JF, Faries D, Girod D et al (2003) Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 26:729–740