

Stellungnahme zu fraglichen kardialen Risiken der Stimulanzengabe

Überarbeitung einer Stellungnahme der Kommission

Entwicklungspsychopharmakologie der Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP)**
- **Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie e.V. (BAG)**
- **Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland e.V. (BKJPP)**

anlässlich der Bewertung kardialer Risiken der Stimulanzengabe nach Abschluss der Anhörung von zwei Beratungsgremien der FDA (Amerikanische Zulassungsbehörde)¹.

Jörg M. Fegert, Ulm und Johannes Hebebrand, Essen

Hintergrund:

Der therapeutische Einsatz von Psychostimulanzien bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes- und Jugendalter und zunehmend auch im Erwachsenenalter (im off-label Gebrauch, d.h. bei über 18-Jährige kann ein Psychostimulans nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verschrieben werden) wird immer wieder aus verschiedenen Gründen in der Öffentlichkeit und der Presse in Frage gestellt. Einerseits sind die Verordnungszahlen stark angestiegen, vor allem durch die zunehmende Verordnung bei

¹ Die erste Stellungnahme war nach der Verabschiedung der alarmierenden Empfehlung des Drug Safety Advisory Panel to the Food and Drug Administration durch die Mitglieder der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie, Lioba Baving, Manfred Gerlach, Joachim Jungmann, Klaus-Ulrich Oehler, Franz Resch, Eberhard Schulz, Renate Schepker, Götz-Erik Trott, unter dem Vorsitz von Jörg Fegert verfasst und anschließend in Abstimmung mit den Vorsitzenden der drei Fachgesellschaften, im Internet sowie im Forum für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, 16. Jahrgang, Heft 1, 2006, Seite 3 – 7, veröffentlicht worden. Die jetzige, revidierte Fassung im Anschluss an das positive Votum des Pediatric Advisory Committee wurde im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie von Herrn Prof. Hebebrand und Herrn Prof. Fegert überarbeitet und mit den Kommissionsmitgliedern im Umlaufverfahren abgestimmt.

Heranwachsenden und Erwachsenen, andererseits führen in letzter Zeit Nachrichten, insbesondere aus Nordamerika, immer wieder zu Verunsicherungen.

Die Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wird in den USA und Europa unterschiedlich definiert. Die in Europa gebräuchlichere strengere Definition nach der ICD-10 bedingt, dass weniger Kinder hierzulande die Diagnose ADHS erhalten als in den USA. Die Diagnosekriterien werden in regelmäßigen Abständen neuen Forschungserkenntnissen angepasst. Unter Heranziehung der strengen ICD-10 Definition haben 3-6% aller Kinder in Deutschland eine ADHS, gemäß den amerikanischen Kriterien liegt eine ADHS bei 5-8% aller Kinder vor. Bei diesen Angaben ist zu berücksichtigen, dass Jungen im Vergleich zu Mädchen ca. drei Mal häufiger eine ADHS aufweisen.

Stimulanzien sind Mittel der Wahl in der medikamentösen Behandlung der ADHS. **Die Behandlung der ADHS mit Psychostimulanzien ist hoch effektiv und risikoarm.** Schwer betroffene Kinder, denen aufgrund ihrer Hyperaktivität z. B. ein Schulausschluss droht, die ein deutlich erhöhtes Unfall- und Suchtrisiko haben und in ihrer gesamten psychosozialen Entwicklung gefährdet sind, zeigen unter Psychostimulanzien oftmals eine erhebliche Besserung der Symptomatik der Aufmerksamkeits-, Hyperaktivitäts- und Impulsstörung. Die Effektstärke mit ca. 1,0 ist eine der höchsten unter den Arzneimitteln überhaupt, in der Regel können 2/3 aller Patienten schon mit dem ersten Stimulanz (nach Leitlinie Methylphenidat) in Deutschland erfolgreich behandelt werden.

In den USA werden gegenwärtig zwischen 6 – 7 % aller Kinder mit Psychostimulanzien (Amphetaminpräparate und Methylphenidat) behandelt. Eine repräsentative Telefonumfrage unter US-amerikanischen Familien ergab, dass ca. 10% aller zehnjährigen Jungen in den USA aktuell mit Psychostimulanzien behandelt werden. In Deutschland erhalten ca. 4% aller zehnjährigen Jungen Psychostimulanzien, wobei im Gegensatz zu den USA bei uns fast ausschließlich Methylphenidat verschrieben wird.

Stimulanzien bedingte Risiken für das Herz-Kreislaufsystem:

Die rezenten **kritischen** Diskussionen um Stimulanzien bezogen sich **zunächst** ausschließlich auf die Amphetaminpräparate; als Reaktion wurde vorübergehend in Kanada im Frühjahr 2005 die Zulassung für Amphetamin aufgrund von plötzlichen Todesfällen bei Kindern entzogen, da ein Zusammenhang mit der Einnahme dieser Substanzen **angenommen** worden war. Die kanadische Zulassungsbehörde hat die umstrittene Entscheidung mittlerweile zurückgenommen. Im weiteren Verlauf wurde dann auch die weit verbreitete Einnahme von Methylphenidat kritisch beleuchtet und mögliche Risiken – insbesondere für das Herz-Kreislaufsystem diskutiert.

Vor wenigen Tagen hat sich die Food and Drug Administration (FDA) in den USA nach intensiven Beratungen, basierend auf einer Konsensempfehlung des „Pediatric Advisory Committee“ vorerst **dagegen** entschieden, den **Psychostimulanzienpräparaten schriftliche Warnungen (black box warning)** vor **Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen** bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beizulegen.

Über die Absicht auf Empfehlung eines anderen Komitees - des Drug Safety and Risk Management Advisory Committee - das mit knapper Mehrheit die Einführung solcher Warnungen gefordert hatte, hatte unlängst auch die Presse in Deutschland berichtet. Eine erste Stellungnahme der Kommission hatte darauf reagiert und wird von dieser Stellungnahme abgelöst.

Dieses mögliche Risiko habe eine vorläufige Durchsicht von 22 Millionen Gesundheitsakten ergeben. Es seien 25 plötzliche unerklärte Todesfälle unter Patienten, die Psychostimulanzien einnahmen, aufgetreten; hiervon waren 19 unter 18 Jahre alt. 17 der 25 Patienten waren mit Amphetaminen (s.o.) behandelt worden, 7 mit dem häufig eingesetzten Methylphenidat, und ein Patient mit einer Kombinationsbehandlung. Bei den unter 18-jährigen Patienten erhielten 12 (jeweils im Alter von über 5 Jahren) Amphetamine und 7 MPH (4 unretardierte Präparate, 3 mit

retardierter Freisetzung). Eine Begleitmedikation wurde nicht systematisch erfasst und diskutiert. Nur bei den über 40-jährigen Patienten, die den unter 18-Jährigen gegenübergestellt wurden, traten anscheinend relativ mehr Ereignisse **als bei der nicht mit Stimulanzien behandelten Vergleichspopulation auf** (Achtung: sehr kleine Fallzahlen).

Die Rate der plötzlichen und unerklärlichen Todesfälle überschritt bei 78 Millionen Verschreibungen im gleichen Zeitraum nie die Prävalenz von 1 zu 1.000.000, diese Rate ist nach Angaben der FDA niedriger als in der Allgemeinbevölkerung.

In einer neuen groß angelegten Untersuchung zu Methylphenidat wurden ebenfalls Ereignisraten unklarer Herztodesfälle ermittelt, die deutlich niedriger als in der altersgleichen Normalbevölkerung lagen von (0,19 : 100.000 Patientenjahre im Vergleich zu 1,3 – 8,5 : 100.000 „Normaljahren“)

Es ist gegenwärtig unklar, ob die niedrigere Rate an plötzlichen und unerklärlichen Todesfällen unter Methylphenidattherapie ein statistisches Artefakt darstellt. Denkbar erscheint, dass aufgrund der medizinischen Diagnostik im Vorfeld der Verschreibung von Methylphenidat (siehe unten) Risikopatienten ermittelt und von der Therapie ausgeschlossen wurden.

Gründe für die aktuelle Diskussion:

Auch die Befürworter eines Warnhinweises in den USA (Drug Safety Committee) stellten in ihrem mit einer knappen Mehrheit ergangenen Empfehlung keinen Kausalzusammenhang zwischen der Stimulanzieinnahme und den Todesfällen her (vgl. Nissen 2006). Es entsteht eher der Eindruck, dass das Drug Safety and Risk Management Advisory Committee mit seiner Empfehlung zur „black-box warning“ ein Signal setzen wollte, um die stark angestiegenen Verschreibungen in den USA zu bremsen. Eine besondere Sorge bereitete dem Komitee offenbar die deutliche Zunahme der off-label Verschreibungen bei Erwachsenen,

deren Herz-Kreislaufsystem auf die Einnahme von Psychostimulanzien stärker gefährdet sein könnte. Auch wird argumentiert, dass der bei Kindern und Erwachsenen auftretende kleine Anstieg des Blutdrucks (um ca. 2-3 mmHg) eine langfristige Erhöhung des Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen implizieren könnte.

Die zweite Expertenkommission der FDA, in der auch Kinder- und Jugendpsychiater und Kinderärzte mitwirken, das Pediatric Advisory Committee, hat nach der Anhörung verschiedener Experten aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Pädiatrie und Pharmakologie, im Konsens einen solchen, besonders deutlichen Warnhinweis abgelehnt. Diese Empfehlung traf eine Güterabwägung zwischen dem klar belegten Nutzen dieser Medikamente (Evidenz basiert) und den nicht klar belegten Risiken.

Dabei wurde davon ausgegangen, dass 3,3 Millionen Amerikaner unter 19 Jahren Medikamente zur Behandlung von ADHD im letzten Jahr eingenommen hatten und dass die Zahl der berichteten Nebenwirkungen tatsächlich minimal ist. Insofern wurde der Nachteil für die behandlungsbedürftigen Patienten durch eine Konfusion, die aus strengeren Warnhinweisen hervorgehen könnte, im Vergleich zum unklaren Nutzen als größer angesehen. Dennoch überlegt die FDA veränderte Formulierungen für die Beipackzettel. Dabei sollen auch andere, seltene psychiatrische Nebenwirkungen, wie das Auftreten von Halluzinationen und anderen Psychosesymptomen oder manischen Symptomen im Rahmen einer Stimulanzientherapie, vor allem bei Jugendlichen, erwähnt werden.

Empfehlungen:

Die amerikanische Fachgesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (AACAP) empfiehlt, Kinder vor einer Behandlung mit Psychostimulanzien körperlich zu untersuchen. Eine Blutdruck- und Pulsmessung sowie eine gründliche ärztliche Erhebung der Vorgeschichte (Anamnese), die explizit nach körperlicher Belastbarkeit fragt, nach Episoden von Müdigkeit und

Erschöpfung oder Brustschmerzen unter Belastung wird ausdrücklich angeraten. Ebenfalls soll nach Herzerkrankungen des Patienten und zusätzlich bei Erhebung der Familienanamnese nach plötzlich aufgetretenen, ungeklärten Todesfällen und Herzerkrankungen von Angehörigen gefragt werden. Erst wenn einer dieser Befunde auffällig ist bzw. eine Angabe bejaht wird, soll die Überweisung zu einem Kinderkardiologen erfolgen.

Die deutschen Leitlinien (Schmidt & Poustka, Hrsg. 2003) empfehlen vor Beginn einer Therapie mit Psychostimulanzien eine sorgfältige kinder- und jugendpsychiatrische Untersuchung sowie eine internistische und neurologische Untersuchung. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden.

<http://www.awmf-leitlinien.de/>

Die Mitglieder der Kommission Entwicklungspsychopharmakologie empfehlen bei jedem zu behandelnden Kind die sorgfältige Erhebung der Eigen- und Familienanamnese. Darüber hinaus kann auch bei fehlenden Risikofaktoren ein EKG durchgeführt werden; bei nicht eindeutigen Befunden wird eine kinder-kardiologische Abklärung angeraten. Des Weiteren sollten zusätzlich ein EEG und Laboruntersuchungen von Blutbild, Transaminasen, Bilirubin und Kreatinin erfolgen. Bei komplikationsloser Therapie werden in jährlichen Abständen routinemäßig EKG-Kontrollen empfohlen. RR- und Pulskontrollen auch häufiger.

Angesichts auch in Deutschland ansteigender Verschreibungszahlen für Methylphenidat besteht Forschungsbedarf im Hinblick auf die langfristigen Auswirkungen einer Stimulanzientherapie auf die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen und Schlaganfällen.

Zusammenfassung und Fazit:

1. **Die Verschreibungsrate in den USA ist vor allem mit den für das Herz-Kreislauf-System mutmaßlich gefährlicheren Amphetaminpräparaten ungleich höher.**
2. **In deutschen Produktinformationen ist auf seltene Risiken des Herzkreislaufsystems als Gegenanzeige hingewiesen.**
3. **Im Vergleich zur Normalpopulation scheint die Rate der Todesfälle unter den mit Psychostimulanzien behandelten Patienten auch in den USA nicht erhöht zu sein.**

Entsprechende Warnhinweise vor Herz- und Kreislauf-Risiken sind in Deutschland und in Europa in Beipackzetteln und Produktinformationen für Methylphenidat-Produkte seit Jahren Standard. Derzeit gibt es keine neuen Fakten in Bezug auf eine mögliche Erhöhung kardialer Risiken in der Stimulanzienbehandlung. Die in den USA diskutierten Todesfälle aus den Jahren 1999 bis 2003, liegen in Bezug auf die Verordnungshäufigkeit von Stimulanzien unter der erwarteten Todesfallrate an plötzlichen unerwarteten Ereignissen in der Allgemeinbevölkerung. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde hat sich nach gründlicher Abwägung von zwei Empfehlungen ihrer Komitees derzeit nicht zur Einführung eines verschärften Warnhinweises entschlossen, da der Nutzen dieser Medikamente wissenschaftlich belegt und unbestreitbar ist, während ein Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme dieser Substanzen und plötzliche, unerklärliche Todesfälle statistisch nicht belegt ist. **Aus diesem Grund gibt es derzeit keinen Anlass für eine neue Risikobewertung in Deutschland oder Europa.** Behandelnde Kinder- und Jugendpsychiater und Psychotherapeuten sollten die Patienten und ihre Eltern über diese Tatsachen aufklären, damit nicht Presseveröffentlichungen zu einer eine erfolgreiche Therapie gefährdenden Verunsicherung führen.

Anschrift der Autoren der überarbeiteten Stellungnahme:

Prof. Dr. J. M. Fegert
Vorsitzender für die Kommission
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie/Psychotherapie
Steinhövelstr. 5, 89075 Ulm
Tel: +49 (0) 731/500 33544/45
Fax: +49 (0) 731/500 33546

Prof. Dr. J. Hebebrand
Rheinische Kliniken der Universität
Duisburg-Essen
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie des Kindes- und
Jugendalters
Virchowstr. 174, 45147 Essen
Tel.: +49 (0) 201 7227-465/6
Fax: +49 (0) 201 7227-302

Literatur:

Nissen S.E. ADHD and Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2006; 354:
1445 – 1448.