

Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

Kardiovaskuläres Risiko bei ADHS-Behandlung

Seit vielen Jahren werden Methylphenidat und Atomoxetin zur ADHS-Therapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt und sind in Deutschland seit 2011 in dieser Indikation auch für alle Altersgruppen zugelassen. Aufgrund der Wirkungsmechanismen führen das indirekte Sympathikomimetikum Methylphenidat und der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin nicht nur zur erwünschten Erhöhung der Konzentration des Neurotransmitters Noradrenalin im synaptischen Spalt, sondern können auch unerwünschte Anstiege von Blutdruck und Herzfrequenz hervorrufen.

KATHARINA WENZEL-SEIFERT UND EKKEHARD HAEN, REGENSBURG

Bislang wurde das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei den therapeutisch zugelassenen Dosierungen von Atomoxetin und Methylphenidat als gering eingeschätzt. Nach der Zulassung für Erwachsene stiegen in den USA die Verordnungszahlen zwischen 2001 und 2010 noch schneller an als bei den Kindern. Derzeit erfolgen dort 32% aller Medikamentenverordnungen in der Indikation Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) an Erwachsene [1]. Es ist nicht auszuschließen, dass auch in Deutschland nach der Zulassung von Methylphenidat für erwachsene ADHS-Patienten die Verordnungszahlen in dieser Altersgruppe zunehmen werden.

Rote-Hand-Brief zu Atomoxetin

Am 7. Dezember 2011 revidierte der Hersteller (Lilly Deutschland GmbH) in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Rote-Hand-Brief die bislang in den Fachinformationen angegebene Einschätzung, dass Atomoxetin (Strattera®) nur zu mäßigen Anstiegen von Blutdruck (< 5 mmHg) und Herzfrequenz (< 20 Schläge/Minute) führen kann [2]. Es wurden folgende neue Empfehlungen gegeben:

1. Strattera® darf nicht bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen angewendet werden, wenn das Auftreten eines klinisch bedeutsamen Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiegs (z. B.

ein Blutdruckanstieg von 15–20 mmHg oder eine Erhöhung der Herzfrequenz um 20 Schläge pro Minute) eine Verschlechterung des Zustandes erwarten lässt.

2. Ist die kardiovaskuläre oder die zerebrovaskuläre Erkrankung noch nicht schwerwiegend (z. B. bei Patienten mit Hypertonie oder Tachykardie), kann sie sich aber durch einen Anstieg des Blutdrucks oder der Herzfrequenz verschlechtern, so sollte Strattera® nur mit Vorsicht angewendet werden.

3. Bei allen Patienten sollte vor Therapiebeginn durch eine sorgfältige Untersuchung und Anamnese das Vorliegen einer kardialen Erkrankung abgeklärt werden. Sollten vor, aber auch unter der Behandlung Hinweise auf eine kardiale Erkrankung oder Vorerkrankung bestehen oder auftreten, muss umgehend ein Kardiologe konsultiert werden.

4. Bei allen Patienten sind vor der Behandlung, nach Beginn der Behandlung, unter Therapie mindestens alle sechs Monate und bei jeder Dosisan-



Bei allen ADHS-Patienten sollten vor Therapiebeginn kardiale Erkrankungen abgeklärt werden.

© Josef Abbott / Photos.com PLUS

passung Herzfrequenz und Blutdruck zu messen und zu protokollieren (z. B. in einer grafischen Darstellung), um mögliche klinisch relevante Erhöhungen zu erkennen.

Die Studienlage

In einer vom Hersteller vorgenommenen und bislang nicht veröffentlichten Metaanalyse von kontrollierten und nicht kontrollierten Studien zur Therapie des ADHS mit Atomoxetin hatte sich gezeigt, dass 6–12 % der Kinder und Erwachsenen Erhöhungen des Blutdruckes um mehr als 15–20 mmHg und der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge pro Minute entwickelten. Bei 15–32 % dieser Patienten persistierte dieser Effekt im weiteren Verlauf der Therapie oder nahm sogar zu [2]. Da die Daten noch nicht veröffentlicht sind, ist eine detaillierte Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden klinischen Studien und der Dosisabhängigkeit der beobachteten Effekte derzeit leider nicht möglich.

Eli Lilly hatte bereits 2003 eine Metaanalyse von fünf randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 612 mit Atomoxetin behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und 474 Kontrollen vorgenommen und veröffentlicht [3]. In allen

Altersgruppen wurde als Mittelwert ein geringer Anstieg der Herzfrequenz um 2–6 Schläge pro Minute sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 2–4 mmHg respektive 1–3 mmHg nachgewiesen. 3,6 % der Patienten zeigten jedoch eine Herzfrequenz über 110 Schläge/Minute beziehungsweise einen Anstieg um 25 Schläge pro Minute und mehr.

Eine Metaanalyse von 15 kontrollierten klinischen Studien mit Methylphenidat ergab initiale Anstiege der Herzfrequenz um durchschnittlich 11 Schläge pro Minute, die im weiteren Verlauf auf durchschnittlich 4 Schläge pro Minute zurückgingen [4].

Bei einer Auswertung der zwischen 1999 und 2005 an das „Adverse Event Reporting System“ (AERS) der FDA gemeldeten Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Pharmakotherapie bei ADHS fanden sich insgesamt 25 Fälle von plötzlichem Herztod, davon 17 Fälle unter Therapie mit therapeutischen Dosierungen von Atomoxetin (zwölf pädiatrische Fälle, fünf Erwachsene > 18 Jahre) und acht Fälle unter Therapie mit Methylphenidat (sieben Kinder und Jugendliche, ein Erwachsener). In mehreren dieser Fälle gab es durch die Autopsie Hinweise auf nicht-diagnostizierte kardiale Erkrankungen [5–8]. Bei mit Methylphenidat oder Amphetaminen behandelten Patienten, die in den USA Notfallstationen aufgrund von Nebenwirkungen aufgesucht hatten, wiesen 8 % der Patienten, die toxische Mengen eingenommen hatten, und 23 % der mit therapeutischen Dosen behandelten Patienten kardiale Symptome wie Tachykardien, Arrhythmien, Palpitationen, Synkopen, Luftnot und/oder Brustschmerzen auf (Spontanmeldungen aus der retrospektiven Auswertung der Patientenkarteien). Bei 13 % dieser Personen wurde ein EKG geschrieben, bei 16 % kardiale Enzyme bestimmt, mit welchem Ergebnis wird in der Publikation leider nicht berichtet [9].

Epidemiologische Studien

Die Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika, („Food and Drug Administration“, FDA) warnt bereits seit 2009 zur Vorsicht und rät zu eingehenden kardialen Voruntersuchungen, bevor bei Kindern und Erwachsenen mit kardialen Vorerkrankungen eine

Therapie mit Psychostimulantien begonnen wird, empfahl aber bislang noch keine Änderungen der Verschreibungsvorschriften [10]. Sie behält sich aber vor, nach gründlicherer Prüfung neuer Studien die Richtlinien zur Verschreibung von ADHS-Medikamenten zu verschärfen und ermutigt zu weitergehenden, möglichst kontrollierten und randomisierten klinischen Studien mit höherer Aussagekraft [4, 11]. Dieser Haltung der FDA liegen die Ergebnisse von mehreren großen im Dezember 2011 publizierten epidemiologischen Studien zugrunde, die sich mit dem kardio- und zerebrovaskulären Risiken von ADHS-Medikamenten beschäftigten:

— In einer von 1986 bis 2007 durchgeführten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden elektronisch gespeicherte Patientendaten (Daten von Krankenversicherungen, elektronische Krankenakten, Sterberegister) aus vier Studienzentren mit insgesamt 150.000 erwachsenen Patienten (25 bis 64 Jahre) analysiert, die mit Methylphenidat, Amphetaminen oder Atomoxetin behandelt worden waren [12]. Um zusätzliche Risikofaktoren („confounder“) kontrollieren zu können, wurden für jeden medikamentös behandelten Patienten zwei Kontrollpatienten (ADHS-Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Medikamente eingenommen hatten) in die Studie einbezogen, die nach Alter, Geschlecht und Wohnort in einem US-Bundesstaat zu dem Patientenkollektiv passten. Endpunkte waren das Auftreten von Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod oder Schlaganfall. Jeder Studienteilnehmer wurde im Durchschnitt über 1,3 Jahre beobachtet (insgesamt 806.182 Personjahre!). Es wurden 1.357 Herzinfarkte, 296 Fälle mit plötzlichem Herztod und 575 Schlaganfälle identifiziert. Zwischen medikamentös behandelten ADHS-Patienten und ihren Kontrollen bestand kein signifikanter Unterschied beim zu erwartenden Risiko. Auch in einer Untergruppe von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen außer ADHS fanden

AGATE

Die AGATE e.V. (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) ist ein Verbund aus derzeit 51 teilnehmenden Kliniken der Erwachsenenpsychiatrie und -psychosomatik, neun Kliniken der Kinder- und Jugendpsychiatrie (KinderAGATE) sowie niedergelassenen Psychiatern, der durch Dokumentation von UAW und Verordnungsverhalten, regelmäßige Fallbesprechungen, Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sowie einen Arzneimittelinformationsdienst und eine Bildungsakademie ein effektives und unabhängiges Pharmakokompetenzzentrum bildet. Die AGATE meldet die von ihr dokumentierten UAW regelmäßig an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

sich keine signifikanten Unterschiede zwischen mit ADHS-Medikamenten behandelten Patienten und ihren Kontrollen [12]. In einem Editorial zu der Studie wies Philip Shaw darauf hin, dass in der ansonsten sehr sorgfältig durchgeführten Studie keine Kontrollen der Compliance der Patienten (Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen) durchgeführt und neben den sehr schweren kardiovaskulären Ereignissen nicht wesentlich häufigere moderate kardiovaskuläre Störungen, wie Herzrhythmusstörungen und Luftnot erfasst worden waren [1]. Möglicherweise ließ dies die Auswertung der elektronischen Krankenakten aufgrund lückenhafter Angaben nicht zu.

- In einer zweiten, von derselben Autorengruppe durchgeführten retrospektiven Beobachtungsstudie mit einem ähnlichen Studiendesign wurden die elektronischen Krankenakten aus den Jahren 1986 bis 2002 von 1.579.104 Kindern und jungen Erwachsenen – inklusive Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen – auf plötzlichen Herztod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall untersucht (2 bis 24 Jahre alt, mittleres Alter 11,1 Jahre, mittlere Beobachtungszeit 2,1 Jahre). Es wurden 81 Ereignisse identifiziert (3,1 Ereignisse pro 100.000 Patientenjahre), darunter befanden sich 33 Fälle plötzlichen Herztods, neun akute Herzinfarkte und 39 Schlaganfälle. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den altersadjustierten Inzidenzen für schwere kardiovaskuläre Ereignisse zwischen medikamentös behandelten Patienten und ihren Kontrollen [13].
- Auch eine dritte retrospektive Fall-Kontroll-Studie, in der 241.417 medikamentös behandelte, 3 bis 17 Jahre alte ADHS-Patienten mit jeweils bis zu vier Kontrollpatienten, die keine ADHS-Medikamente eingenommen hatten, verglichen worden waren, ergab keine signifikanten Unterschiede in der Hazard Ratio für das Auftreten von plötzlichem Herztod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall [14].

- Ein kürzlich publizierter Fallbericht weist jedoch auf ein durch die Komedikation verstärktes und möglicherweise dosisabhängiges Risiko der Therapie mit Atomoxetin hin: Bei einem 26 Jahre alten Mann, der seit sechs Jahren mit Atomoxetin und seit kurzem zusätzlich mit Fluoxetin behandelt wurde, traten Tachykardie, eine Synkope, Hypotension sowie leicht erweiterte Pupillen auf. Atomoxetin wird durch das Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzym 2D6 metabolisiert, Fluoxetin ist ein sehr effektiver Hemmstoff dieses Isoenzym, sodass es sehr wahrscheinlich ist, dass die neu aufgetretenen Symptome die Folge einer pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktion mit Anstieg der Wirkstoffkonzentration von Atomoxetin im Blut auf supratherapeutische Werte waren [15]. ADHS-Patienten werden häufig mit Antidepressiva oder Antipsychotika in Komedikation behandelt, von denen Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Bupropion, Sertralin und Clomipramin das CYP2D6 ebenfalls hemmen können. Hinzu kommt, dass ungefähr 7 % der kaukasischen Bevölkerung langsame Metabolisierer für CYP2D6 sind [16] und in diesem Fall auch ohne Komedikation Substrate von CYP2D6 vier bis fünfmal langsamer abbauen.

Schlussfolgerungen

Die Auswertung der AERS gemeldeter Fallberichte weisen darauf hin, dass besonders Patienten mit kardiovaskulären, bei Kindern meist kongenitalen Vorerkrankungen, unter Therapie mit Atomoxetin oder Methylphenidat ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen haben. Dieser Verdacht lässt sich durch die Ergebnisse von drei großen epidemiologischen Beobachtungsstudien zum kardiovaskulären Risiko von ADHS-Medikamenten nicht ausräumen, da es aufgrund zu niedriger Fallzahlen in diesen Studien nicht möglich war, diese gefährdete Untergruppe gesondert zu untersuchen.

Empfehlungen für die Praxis

Die Empfehlungen des Rote-Hand-Briefes zu Strattera® vom 7. Dezember

2011 sind sinnvoll, um Risikopatienten vor Beginn einer medikamentösen ADHS-Behandlung zu identifizieren und das Risiko einer derartigen Behandlung so gering wie möglich zu halten. Als sehr nützliche Hilfsmittel, die über das Internet zugänglich sind, enthält der Rote-Hand-Brief [2] zur Unterstützung der verschreibenden Ärzte

- als Anhang 2 einen Leitfaden für Ärzte zur Beurteilung und Überwachung von kardiovaskulären Risiken bei Verschreibung von Strattera®
- als Anhang drei Dokumentationshilfen und Diagramme, die die Einhaltung der Empfehlungen erheblich erleichtern:
 - Eine Prüfliste für Maßnahmen vor der Verordnung von Strattera®,
 - eine Prüfliste für die Überwachung der kardiovaskulären Risiken während der Behandlung mit Strattera® und
 - einen Verlaufsbogen zur Dokumentation kardiovaskulärer Veränderungen unter ADHS-Medikation.

Wir empfehlen zusätzlich, bei Patienten, denen Komedikationen mit CYP2D6-Inhibitoren verschrieben werden, die Therapie mit einer niedrigen Dosis Atomoxetin zu beginnen, spätestens fünf Tage danach beziehungsweise fünf Tage nach Beginn der Komedikation die Atomoxetin Wirkstoffkonzentration zu bestimmen und erst nach Vorliegen des Ergebnisses die Erhaltungsdosis Atomoxetin fest zu legen.

Da auch unter therapeutischen Dosierungen von Methylphenidat Anstiege der Herzfrequenz in zu Atomoxetin vergleichbarer Größenordnung berichtet wurden, sollten die Empfehlungen für die Therapie mit Atomoxetin auch für die Therapie mit Methylphenidat übernommen werden. □

LITERATUR

unter springermedizin.de/neurotransmitter

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl für

Psychiatrie und Psychotherapie

der Universität Regensburg

Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg.

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

LITERATUR

1. Shaw P (2011): ADHD Medications and Cardiovascular Risk. Some Heartening News. *JAMA* 306: 2723-2724
2. Lilly Deutschland GmbH (2011): Wichtige sicherheitsrelevante Information zu Strattera® (Atomoxetin) und das Risikos eines Blutdruck- und Herzfrequenzanstieges.
3. URL: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2011/rhb-strattera.html>.
4. Wernicke J., et al. (2003): Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 26, 729-740.
5. Safer DF (1992): Relative Cardiovascular Safety of Psychostimulants Used to Treat Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 4, 279-290
6. Nissen SE (2006): ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 354, 1445-1548.
7. FDA (2011): Stimulant Medications Used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Communication about an Ongoing Review. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277770.htm>.
8. Gelperin K, Benoit S, Pamer C (2004): Review of AERS Data for Marketed Safety Experience During Stimulant Therapy: Death, Sudden Death, Cardiovascular SAEs (including Stroke). Memorandum: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. URL:http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202B1_05_FDA-Tab05.pdf.
9. Villalba L, and Racoosin J (2006): Postmarketing Safety Review of Sudden Death During Treatment with Drugs Used to Treat ADHD. Food and Drug Administration. URL:http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_07_01_safetyreview.pdf
10. Cohen AL, Jhung MA, and Budnitz, DS (2006): Stimulant Medications and Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med* 354, 2295.
11. FDA (2011): Communication About an Ongoing Safety Review of Stimulant Medications Used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHS). URL:<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165858.htm>
12. FDA (2011) Drug Safety Communications: Safety Review of Medications Used to Treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults. URL: Safety Review of Medications Used to Treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults.
13. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, Cheetham TC, Quinn VP, Dublin S, Boudreau DM, Andrade SE, Pawloski PA, Raebel MA, Smith DH, Achacoso N, Uratsu C, Go AS, Sidney S, Nguyen-Huynh MN, Ray WA, Selby JV (2011): ADHD Medications and Risk of Serious Cardiovascular Events in Young and Middle-Aged Adults. *JAMA* 306, 2673-2683.
14. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, Murray KT, Quinn VP, Stein CM, Callahan ST, Fireman BH, Fish FA, Kirshner HS, O'Duffy A, Connell FA, Ray WA (2011): ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Adults. *N Engl J Med* 365, 1896-1904
15. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, Daniel GW, Cziraky MJ, and S. Hennessy (2011): Cardiovascular Events and Death in Children Exposed and Unexposed to ADHD Agents. *Pediatrics* 127, 1102-1110
16. Kasi P, Mounzer R, Gleeson G (2011): Cardiovascular side effects of atomoxetine and its interactions with inhibitors of the cytochrome P450 system. *Case Reports in Medicine*, Artikel ID 952584
17. Kirchheiner J and A. Seeringer (2007): Clinical Implications of Pharmacogenetics of Cytochrome P450 Drug Metabolizing Enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1770, 489-94.