



Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e. V.

bkjpp

B K J P P

Bedrohte Kindheit –  
Auftrag an die Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

BREMEN  
DIE GLOCKE

15.–17. November 2007

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt

Müssen wir unsere ADHS-  
Therapie überdenken?

## Kardiovaskuläre Risiken, SID, Karzinogenität unter MPH- Therapie

Wie ist die aktuelle Datenlage?

Götz-Erik Trott

15. November 2007

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte der letzten 5 Jahre  
 Freiwillige Selbstverpflichtung entspr. den Empfehlungen der DGKJPP\*

\* Z Kinder Jugendpsychiat 34,4: 303-305 (2006)

In den letzten 5 Jahren hatte der Autor	ja <input checked="" type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>
Vortragshonorare	ja <input checked="" type="checkbox"/> Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Medice, Novartis, Pfizer, ratiopharm, verschiedene Ministerien, verschiedene Universitäten	nein <input type="checkbox"/>
Industriegesponsorte Vortragsreihen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>
Klinische Prüfungen	ja <input checked="" type="checkbox"/> Janssen-Cilag, Lilly, Medice	nein <input type="checkbox"/>
Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Beiräten von pharmazeutischen Unternehmen	ja <input checked="" type="checkbox"/> Janssen-Cilag, Medice, Novartis	nein <input type="checkbox"/>
Aktienbesitz und Beteiligung an pharmazeutischen Unternehmen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 1

#### *Health Canada 2005*

- Februar 2005: Die Zulassung für Adderall XR für Kinder wurde zurückgenommen
- August 2005: Adderall XR wurde für Kinder wieder zugelassen
- Oktober 2005: Can Med Ass J (10-11-2005): „Eine unabhängige Kommission konnte keine gesicherten Zusammenhänge zwischen der Medikation und plötzlichem Herztod sehen

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 2

*Drug Safety and Risk Management Advisory Committee der FDA am 9. Februar 2006:*

Mit einem sehr knappen Abstimmungsergebnis (8:7) wird eine „blackbox“-Warnung empfohlen, die auf die kardiovaskulären Risiken der Stimulanzien, die zur Behandlung der ADHS eingesetzt werden, hinweist.

1999- 2003 seien 25 Menschen unter der Stimulanzien-Behandlung gestorben, davon 19 Kinder. 54 Fälle ernster kardiovaskulärer Probleme wurden gemeldet

(Durchsicht von 22 Millionen Gesundheitsakten)

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 3

#### *FDA 2006:*

Weniger als 1 Todesfall oder ernsthafter Zwischenfälle auf 1 Million ADHS-Medikamenten-Verordnungen

aber

1,79 Fälle nicht- tödlicher Zwischenfälle auf 1 Mio. Verordnungen bei Erwachsenen, die mit Amphetaminen behandelt wurden.

---

Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



## KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 4

*Pediatric Advisory Committee 3/2006:*

Nach intensiven Beratungen hat man sich dagegen entschieden, den Stimulanzienpräparaten schriftliche Warnungen vor Schlaganfall, Herzinfarkt und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen beizulegen

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 5

*S. E. Nissen (2006): ADHD Drugs and Cardiovascular Risk*

„... Although the committee recognized that there are important benefits of these drugs for certain highly dysfunctional children, we rejected the notion that the administration of the potent sympathomimetic agents to millions of Americans is appropriate...“

N Engl J Med 354, 14: 1445- 1448

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 6

#### *Hintergrund der Warnungen in der Nissen-Arbeit*

- Sympathomimetika erhöhen Herzfrequenz und den systolischen Blutdruck
- Blutdruckerhöhungen können zu einer erhöhten Morbidität führen
- Auch die Erhöhung der Herzfrequenz kann zu kardialen Erkrankungen im Tierversuch führen

Nissen S (2006): ADHD Drugs and Cardiovascular Risk

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 7

*Sympathomimetika im Kindes- und Jugendalter werden u. a. eingesetzt zur  
Behandlung von:*

- Schnupfen
- Allergien
- chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- asthmatischen Erkrankungen
- medikamentös bedingten Atemdepressionen postoperativ
- und ADHS

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 8

#### *Sind die Befürchtungen begründet?*

- Generell liegt die Rate des plötzlichen Kindstodes bei 1,5- 8,5 pro 100 000 Patientenjahren
- Die Rate des plötzlichen Kindstodes unter Adderall-Behandlung liegt bei 0,5 auf 100 000 Patientenjahren, unter Methylphenidat-Behandlung bei 0,19 auf 100 000 Patientenjahre

**NB:** Bei Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen liegt die Rate des plötzlichen Kindstodes bei 6%

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 9

*Ist die Situation in Deutschland mit der in den USA vergleichbar?*

- Die Verschreibungsrate in den USA für Psychostimulanzien ist ungleich höher
- Die Verschreibungsrate insbesondere der für das Herz-Kreislauf-System mutmaßlich gefährlicheren Amphetaminpräparaten ist weitaus höher
- In den deutschen Produktinformationen wird auf seltene Risiken des Herz- Kreislauf-Systems als Gegenanzeige hingewiesen

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 10

*Sorgfalt bei der Verordnung von Stimulanzien empfahl die Konsensuskonferenz des BKJPP zur Diagnostik und Therapie der ADHS (Würzburg 2000) unter anderem:*

Anamnese: Schwangerschaft, Geburt, Neonatalzeit, Säuglingsalter...  
Familienanamnese... Medikamenteneinnahme

Untersuchungen: Erheben des vollständigen psychischen Befundes, körperlich-neurologische Untersuchung... Ableitung eines EEG's einschl. „Rhythmusstreifen“...

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARDIOVASKULÄRE RISIKEN 11

#### *Empfohlene spezifische Sorgfaltsmaßnahmen in der kinder- und jugendpsychiatrischen Praxis:*

- Gezieltes Fragen nach plötzlichem Kindstod, Herzinfarkt unter 40 Jahren und Schlaganfall unter 40 Jahren in der Familienanamnese
- Kontrolle von Puls und Blutdruck, insbesondere nach Beginn der Medikation und Beachtung eventueller Rhythmusstörungen
- Im Zweifel immer ein kinder-kardiologisches Konsil

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARZINOGENITÄT 1

*El Zein RA et al. (2005): Cytogenic effects in children treated with methylphenidate*

„... treatment induced a significant... increase in chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei frequencies...

These findings warrant further investigations... in view of the well-documented relationship between elevated frequencies of chromosome aberrations and increased cancer risk...“

Cancer letters 230,2: 84- 291

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARZINOGENITÄT 2

#### *Kritik an der El Zein-Arbeit 1*

- 12 Kinder vor und nach einer 3-monatigen Behandlung zu untersuchen erfüllt nicht die Kriterien eines aussagekräftigen Monitorings
- Nur 50 Metaphasen pro Blutabnahme wurden ausgewertet (In den einschlägigen Empfehlungen der GUM werden 1000 Metaphasen pro Person empfohlen)
- Keine Erwähnung der Kulturdauer, aufgrund der beschriebenen Methodik ist nicht gewährleistet, dass für die Aberrationsanalyse nur „erste“ Mitosen in die Auswertung aufgenommen wurden

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARZINOGENITÄT 3

#### *Kritik an der El Zein-Arbeit 2*

- Isochromatidbrüche wurden als Chromosomen-Typ-Aberrationen doppelt gezählt
- Es gab keine Kontrollgruppe
- Einflüsse wie Tabakkonsum, andere Medikamenteneffekte, jahreszeitliche Einflüsse, Infekte oder Laborbesonderheiten wurden nicht beschrieben
- Längerfristige Beobachtungen wurden nicht gemacht (evtl. nur vorübergehende Schädigung?)

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARZINOGENITÄT 4

*Teo SK et al. (2003): D-Methylphenidate is non-genotoxic in vitro and in vivo assays*

„... Our present results along with published epidemiological data from patient populations are consistent with the conclusion that D-MPH and D,L-MPH do not present a carcinogenic risk to humans...“

Mutation Research 537,1: 67- 79

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARZINOGENITÄT 5

***Selby J. et al. (1989):***

*Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up*

In der Gruppe der Patienten, die Methylphenidat erhalten haben, fanden sich weniger Krebserkrankungen als aufgrund des Krebsregisters erwartet (15 statt 32,7;  $p < 0.002$ )

Cancer Research 49: 5737- 5747

---

Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



## KARZINOGENITÄT 6

*Holtmann M et al. (2006): Zytogenetische Veränderungen durch Methylphenidat?*

Die Datenlage ist nicht eindeutig, weitere Untersuchungen sind notwendig

Z Kinder- und Jugendpsychiatr 34,3: 215- 220

---

## Anlass zur Sorge oder Anlass zur Sorgfalt?

---



### KARZINOGENITÄT 7

**Walitza S et al. (2007): Does methylphenidate cause a cytogenic effect in children with attention deficit hyperactivity disorder?**

Prospektive Studie n= 38, vor und 1, 3 und 6 Monate nach Beginn der Medikation, 9 Kinder unter Langzeittherapie

*„... the concern regarding a potential increase in the risk of developing cancer later in life after long- term MPH-treatment is not supported.“*

Environ Health Perspect 115,6: 936- 940