

## Ist der Einsatz von Methylphenidat mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden?

### Einleitung

Die Verabreichung von Methylphenidat (MP) (Ritalin®) ist seit einigen Jahren zu einer akzeptierten Behandlung von Schulkindern mit schweren Konzentrationsstörungen oder Hyperaktivität (Attention-deficit/hyperactivity disorder ADHD) geworden<sup>1) 2)</sup>. Laut WHO hat sich der Verbrauch von MP zu therapeutischen Zwecken in den USA von 2,8 (1990) auf 15,3 Tonnen (1997) entwickelt<sup>3)</sup>. Auch in der Schweiz wird das Medikament oft bei Kindern mit hyperkinetischem Verhalten eingesetzt und der Verbrauch hat zwischen 1996 und 2000 um das 7fache auf 108 kg zugenommen<sup>4)</sup>. In diesem Artikel wird nicht darauf eingegangen, ob die häufige Verordnung gerechtfertigt ist oder lediglich einer Modeströmung entspricht.

Die Behandlung mit MP wird in der Regel durch einen in der Beurteilung von Kindern mit auffälligem Verhalten erfahrenen Psychiater oder Kinderarzt eingeleitet. Die Langzeitkontrollen obliegen aber sehr häufig den Kinderärzten, die auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erfassen sollten. Die Kenntnis dieses Wirkstoffes mit seinem therapeutischen Profil sowie die notwendige Risikoabschätzung in der Anwendung sind deshalb für den behandelnden Arzt unabdingbar. Es ist das Ziel dieser Zusammenstellung, über mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen von MP zu informieren und auf Kontraindikationen aus kardiologischer Sicht hinzuweisen.

### Pharmakologisches Profil

MP ist ein synthetisches Sympathikomimetikum mit vorwiegend zentraler Wirkung

(ZNS). Es blockiert die Aufnahme von Noradrenalin und Dopamin in zentrale Synaptosomen und von Noradrenalin in periphere adrenerge Nervenendigungen des vegetativen Nervensystem. Noradrenalin ist der klassische Neurotransmitter im peripheren sympathischen Nervensystem und kardiovaskuläre Effekte von MP können auf diese Weise erklärt werden. Toleranzphänomene sind bei längerer Anwendung möglich. Das pharmakologische Profil ist demjenigen von Amphetaminen ähnlich. Die hauptsächlich zentralen Effekte dieser Gruppe sind:

- Lokomotorische Stimulation
- Euphorie und zentrale Erregung
- Stereotypes Verhalten
- Anorexie

Im Vergleich zu Amphetamin sind die anorektischen und peripheren Kreislaufwirkungen von MP schwächer; die unterschiedlichen lokomotorischen Effekte sind durch die unterschiedliche Affinität zu den zentralen dopaminergen Neuronen erklärbar.

Eine partielle Hemmung des Monoaminoxidase (MAO)vermittelten Abbaus von Katecholaminen durch MP erklärt den Anstieg an O-methylierten Katecholaminen (COMT), dem anderen Hauptmetaboliten.

Die Variabilität der systemischen Bioverfügbarkeit nach peroraler MP-Einnahme (Tabelle 1) erfordert eine individuelle Dosierung. Es gibt keine aussagekräftige Beziehung zwischen Plasmakonzentration und Wirkung. Die Konzentrationen im Gehirn sind höher als im Plasma. MP wird intensiv metabolisiert; über 90% einer Dosis werden innert 30 Stunden im Urin wiedergefunden. Es sind vor allem oxidative Abbaumechanismen (Cytochrom P<sub>450</sub>-vermittelte Reaktionen) für den Metabolismus verantwortlich (Ritalinsäure, Hydroxy- und Oxymethylphenidat). Die polaren Metaboliten haben zum Teil pharmakologische Aktivität und längere Halbwertszeit als MP und kumulieren deshalb bei chronischer Gabe. Ihr Beitrag zur Gesamtwirkung ist weitgehend ungeklärt<sup>5)</sup>.

Tabelle 1: **Pharmakokinetische Kenngrössen von Methylphenidat**<sup>5) 13) 15)</sup>

Absorption (p. o.)	80%
Relative p. o. Bioverfügbarkeit	10-50% (hohe Variabilität) (First-pass-Effekt)
Plasma-Proteinbindung	10-30%
Verteilungsvolumen	1,3 L/kg
Plasma-Eliminationshalbwertszeit	2-4 Stunden
Elimination	Extensiv hepatisch metabolisiert 90% im Urin ausgeschieden (< 1% unverändert)

Bei einem zentral und peripher wirkenden Sympathikomimetikum ist auch die Frage nach einer spezifischen kardiovaskulären Risiko-Abklärung und Überwachung der behandelten Kinder von praktischer Bedeutung, etwa im Zusammenhang mit potentiellen, zentralen oder peripheren (kardialen) Faktoren des sogenannten Sudden Death.

### Kardiovaskuläre Wirkungen

Katecholamine wirken positiv inotrop und chronotrop über eine Stimulation der Beta-1-Rezeptoren des Herzens. Der Blutdruck steigt einerseits durch eine Zunahme des Herzminutenvolumens an und kann andererseits durch direkte Wirkung der Katecholamine an den Gefässen moduliert werden. Die Erregbarkeit der Herzmuskelzellen nimmt zu und als Folge können lebensbedrohliche atriale und ventrikuläre Tachykardien auftreten.

Trotz der häufigen Anwendung von MP wird in der Fachliteratur kaum über schwerwiegende Zwischenfälle mit dieser Substanz berichtet. Es gibt nur wenige Fallberichte über Rhythmusstörungen in Zusammenhang mit MP. Nach intravenöser Verabreichung von MP sind häufige, meist monomorphe ventrikuläre Extrasystolen ohne hämodynamische Auswirkungen beobachtet worden<sup>6</sup>. Erstaunlicherweise ist nur ein einziger Fall einer supraventrikulären Tachykardie beschrieben<sup>7</sup>. Ein toxikologisches Zentrum in den USA hat alle akzidentellen und absichtlichen Überdosierungen von MP in der Altersgruppe von 0 bis 18 Jahren über eine Periode von 2 Jahren zusammengestellt<sup>8</sup>. Bei 251 erfassten

Fällen sind bei keinem Patienten bei einer allerdings geringen mittleren peroralen Dosis von 1,7 mg/kg lebensbedrohliche Symptome aufgetreten. Bei einem Drittel wurden eine Sinustachykardie und/oder eine arterielle Hypertonie als kardiovaskuläre Wirkungen festgestellt. Auch das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum hat eine Zunahme von Meldungen über MP registriert, doch sind bisher keine schweren oder lebensbedrohlichen Vergiftungen vorgekommen<sup>9</sup>. Aus den USA wird hingegen über einen Todesfall eines 19-Jährigen nach intranasalem Missbrauch von MP berichtet<sup>10</sup> und Aufsehen erregt hat dort auch die Anordnung einer Untersuchung zu einem möglichen Herztod eines Kindes unter Ritalin durch einen Gerichtsmediziner<sup>11</sup>. Dieser beruft sich offenbar auf eine Studie, bei welcher ein Zusammenhang zwischen einer MP-Exposition und fokalen Myokardveränderungen bei Mäusen und Ratten festgestellt wurde<sup>12</sup>.

Obwohl die bei der Elektronenmikroskopie beobachteten strukturellen Myokardläsionen bei verschiedenen Tieren unterschiedlich ausgeprägt waren, wurde eine Abhängigkeit von der MP-Dosis und der Dauer der Anwendung nachgewiesen. Die Autoren bemerken, dass ihnen keine weiteren ähnlichen Studien bekannt seien und auch bei der Abfrage von Medline findet man unter den entsprechenden Stichworten keine neueren Artikel.

### Hinweise zur Anwendung

Wegen der Gefahr einer Abhängigkeit ist MP in der Anwendung streng kontrolliert und den Betäubungsmitteln unterstellt.

Es ist als Tabletten und Retard-Tabletten im Handel, in der Schweiz als Ritalin® zu 10 mg und Ritalin® SR zu 20 mg. Die Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sollten unzerkaut geschluckt werden.

Tabelle 2: **Medikamenteninteraktionen mit Methylphenidat<sup>13)</sup>**

Ko-Medikation	Wirkung	Kommentar
Guanethidin (postganglionärer $\alpha$ -Blocker)	↓	Der antihypertensive Effekt wird reduziert. Dosisabhängige Interaktion. Kombination verhindern.
Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Primidone)	↑	Erhöhung der Blutspiegel der Antiepileptika, verstärkte pharmakologische und toxikologische Wirkung
Trizykl. Antidepressiva (TZA)	↑	Erhöhte Serumkonzentrationen der TZA
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	↑	Erhöhte Serumkonzentrationen der SSRI
Monoamino-Oxidase-Hemmer (MAO-I)	↑	Verstärkte Wirkung von Methylphenidat mit Hypertension (über mehrere Wochen nach Absetzen der MAO-I)

Tabelle 3: **Anwendungsrichtlinien für Methylphenidat**

Verordnung unbedenklich bei	Vorsicht bei	kontraindiziert bei
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder &gt; 6 Jahre ohne Herz/Kreislaufprobleme oder mit Herzvitien ohne hämodynamische Bedeutung</li> <li>- peroraler Einnahme während 6–12 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &lt; 6 Jahre</li> <li>- Kinder mit operierten Herzvitien, Rhythmusstörungen ohne hämodynamische Auswirkung oder St. n. Rhythmusstörungen im Säuglingsalter</li> <li>- Anamnese von Alkohol- oder Drogenabusus (auch familiär)</li> <li>- langdauernder Anwendung (während Jahren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sudden Death in der Familienanamnese</li> <li>- Herzrhythmusstörungen mit hämodynamischer Auswirkung</li> <li>- Kardiomyopathien</li> <li>- schweren Herzvitien (Druck- oder Volumenbelastung einer Herzkammer)</li> <li>- arterieller Hypertonie</li> </ul>

Obwohl gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Absorption erhöht, ist bei Gabe auf nüchternen Magen – ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten – die Bioverfügbarkeit konstanter. Die maximalen Konzentrationen im Plasma werden nach ca. 2 respektive 3 bis 5 Stunden (Retard-Formulierung) erreicht. Die Retardformulierungen zeigen gegenüber nichtretardierten Formulierungen eine Wirkungsverlängerung von ca. 5 auf 8 Stunden. In den USA ist eine Einmaltägliche-Formulierung als orales therapeutisches System (OROS) erhältlich (Concerta®-Tabletten mit 36 resp. 54 mg Wirkstoff)<sup>13)</sup>.

Die einschleichende Therapie bei Kindern wird in der Regel mit 5 mg morgens und mittags begonnen. Mit Dosissteigerungen von 5–10 mg pro Woche wird die individuelle Dosis ermittelt. Die maximale Dosierung soll 60 mg pro Tag nicht überschreiten. Die monatlichen Kosten für eine Medikamententherapie von 60 mg betragen ca. Fr 70.–.

Eine regelmässige (Re-)Evaluation der Therapie ist notwendig. Günstige Ergebnisse können auch nach Absetzen der Behand-

lung aufrecht erhalten bleiben. Aus der Pharmakodynamik sind wichtige Medikamenteninteraktionen (Tabelle 2) verständlich. Sie sind von Bedeutung mit Medikamenten, die im zentralen und peripheren Neuro-transmitter-Stoffwechsel eingreifen.

Worauf sollte nun bei der Verordnung von MP besonders geachtet werden und welches sind die Kontraindikationen für eine MP-Therapie (Tabelle 3)?

In einem Standardwerk der Pharmakologie<sup>5)</sup> werden als Kontraindikationen Hypertonie

und Herzrhythmusstörungen genannt. Es liegt ein «Scientific Statement» der American Heart Association über psychotrope Medikamente vor<sup>14)</sup> und für MP wird nur festgehalten, dass während der Behandlung kein spezifisches Monitoring notwendig ist. Auch in den vor kurzem revidierten englischen Richtlinien<sup>1)</sup> wird erwähnt, dass schwere UAW von MP sehr selten sind. Man findet dort aber die wichtige Einschränkung, dass keine Studien existieren, welche die Nebenwirkungen einer lang dauernden Behandlung mit MP untersucht haben. In denselben Richtlinien wird emp-

Tabelle 4: **Abklärungen vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat**

Anamnese	→ Risikofaktoren? (siehe Tabelle 3)
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ unregelmässiger Rhythmus?</li> <li>→ signifikantes Herzgeräusch?</li> <li>→ verstärkter Herzimpuls?</li> </ul>
BD-Messung	
EKG oder weitere Abklärungen nicht notwendig bei unauffälliger Anamnese und klinischen Befunden	

fohlen, bei einer Anamnese von Drogen- oder Alkoholabusus das Medikament mit Vorsicht zu verordnen. Im Übrigen gilt, dass der Einsatz von MP bei Kindern unter 6 Jahren nicht durch klinische Daten dokumentiert und deshalb allgemein nicht akzeptiert ist.

Selbstverständlich sollte vor jeder Behandlung mit MP eine genaue Anamnese bezüglich Herz-/Kreislaufkrankheiten aufgenommen werden. Besondere Aufmerksamkeit muss dabei familiären Fällen von Sudden Death in jungen Jahren, welche am häufigsten durch Herzrhythmusstörungen verursacht werden, gelten. Aufgrund der Wirkungen von Katecholaminen an Herz und Gefässen darf Ritalin aber auch bei Kardiomyopathien oder Herzvitien mit signifikanter Druck- oder Volumenbelastung einer Kammer (z. B. schwere Aortenstenose oder schwere Pulmonalinsuffizienz nach Fallot-Korrektur) nicht angewandt werden. Bei einem Kind ohne Anamnese von kardiovaskulären Problemen kann die perorale Gabe von MP jedoch als sicher angesehen werden und auch bei Kindern mit Herzfehlern mit geringen hämodynamischen Auswirkungen (z. B. kleiner VSD oder leichter Herzklappenfehler) besteht kaum ein erhöhtes Risiko für Herz-/Kreislauf-Zwischenfälle. Es ist nicht nötig, bei Patienten ohne Risikofaktoren ein Routine-EKG abzuleiten – bei unregelmässigem Puls (Extrasystolen?) muss allerdings eine genauere Abklärung erfolgen. Auch bei Kindern und Jugendlichen mit Prädisposition zu arterieller Hypertonie (z. B. nach operierter Aortenisthmusstenose) sollte man bei der Verordnung von MP vorsichtig sein. Wir empfehlen ohnehin, bei allen Kindern

unter MP regelmässig den Blutdruck zu messen. Aus kardiovaskulärer Sicht sind für Patienten mit Nierenerkrankungen jedoch keine zusätzlichen Vorsichtsmassnahmen ausser einer rigorosen Blutdruckkontrolle zu ergreifen. *Tabelle 4* enthält Hinweise, worauf vor einer Behandlung mit MP geachtet werden muss.

Zum Schluss möchten wir noch einmal festhalten, dass nach heutigem Stand des Wissens die Behandlung mit MP bei Kindern ohne schwerwiegende Herz-/Kreislaufkrankungen während einer Zeitspanne von 6 bis 12 Monaten mit einem geringen Risiko behaftet ist.

#### Literatur

- 1) National Institute for Clinical excellence (HS), Guidance on the use of methylphenidate for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood, October 2000 (<http://www.nice.org.uk/methylph-guidance13.pdf>).
- 2) American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline: Treatment of school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Pediatrics* 2001; 108 (4): 1033–1044.
- 3) WHO, Statistik der psychotropen Substanzen 1997.
- 4) Montandon JB., Medioni L. Evolution du nombre de prescriptions de Ritaline dans le canton de Neuchâtel entre 1996 et 2000. Bericht BAG, Sept. 2001.
- 5) Dollery C. (editor), Methylphenidate in: Therapeutic Drugs 2nd edition, M121–M124, Churchill Livingstone, Edinburgh 1999.
- 6) Lucas PB., Gardner DL., Wolkowitz OM. et al. Methylphenidate-induced cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1986; 315 (23): 1485.
- 7) Gracious BL. Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia associated with stimulant treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9 (2): 125–128.
- 8) White SR., Yadao CM. Characterization of methylphenidate exposures reported to a regional poison control center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (12): 1199–1203.
- 9) Persönliche Mitteilung von Frau Dr. S. Schnorf-Huber, Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum.
- 10) Massello W., Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin). *J of Forensic Sciences* 1999; 44 (1): 220–221.

- 11) Data on file, Novartis Schweiz.
- 12) Henderson TA., Fischer VW. Effects of methylphenidate (Ritalin) on mammalian myocardial ultrastructure. *Am J of Cardiovasc Pathology* 1994; 5 (1): 68–78.
- 13) Kastrup E.K. (editor), Methylphenidate in: Drug Facts and Comparisons, September 2001 update, 773–774a, Wolters Kluwer Company, St. Louis, Missouri (USA).
- 14) Gutgesell H., Atkins D., Barst R. et al. Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents Receiving Psychotropic Drugs. A statement for health care professionals from the Committee on Congenital Cardiac Defects, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99 (7): 979–982.
- 15) Drugdex, Methylphenidate, Micromedex® Syracuse (USA).

M. Hämmerli, Aarau  
S. Mühlebach, Aarau

#### Adresse der Autoren:

- Dr. M. Hämmerli  
Facharzt für Kinderkardiologie  
Kantonsspital  
5001 Aarau  
E-Mail: [mark.haemmerli@ksa.ch](mailto:mark.haemmerli@ksa.ch)
- PD Dr. S. Mühlebach  
Chefapotheker  
Kantonsspital  
5001 Aarau  
E-Mail: [stefan.muehlebach@ksa.ch](mailto:stefan.muehlebach@ksa.ch)