

Ist der Einsatz von Methylphenidat mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden?

Kommentar zur Arbeit von M. Hämmerli und S. Mühlebach*

So verdienstvoll es ist, wenn sich Fachspezialisten um Nebenwirkungen von häufig gebrauchten Arzneimitteln kümmern, so merkwürdig erscheint es, wenn dazu eine Substanz, die seit Jahrzehnten häufig eingesetzt wird und – wie die Autoren selbst nachweisen – bezüglich Cardiotoxizität absolut unbedenklich ist, ausgewählt wird. Schade ist es, wenn dabei Anwendungsrichtlinien postuliert werden, die mit der Realität nicht übereinstimmen und zeigen, dass die Autoren das Thema der medikamentösen Therapie von ADHS-Betroffenen nur aus der Theorie kennen. Noch einmal schade ist es, wenn bei dieser Gelegenheit nicht stärker auf die aktuellen, eben erst erschienenen Leitlinien der American Academy of Pediatrics¹⁾ verwiesen wird, in denen bezeichnenderweise ebenfalls nicht auf mögliche cardiale Nebenwirkungen eingegangen wird, da solche bisher beim korrekten therapeutischen Einsatz von Stimulanzien praktisch nie beobachtet wurden.

Im Einzelnen sind folgende Berichtigungen für den praktizierenden Kinderarzt von Bedeutung:

- Die Verabreichung von Methylphenidat ist in grossem Umfang in den USA nicht erst seit einigen Jahren, sondern seit den 60er Jahren eine akzeptierte Behandlung, Kontroversen über das Pro und kontra darüber – wie sie jetzt auch hier zur Regel werden – sind in den USA seit dieser Zeit immer wieder aufgetreten. Ich selbst benütze – wie andere Kollegen auch – diese Substanz seit über 25

Jahren und war über die Zurückhaltung vieler Kollegen hierzulande immer wieder erstaunt, da ja auch in Europa seit langem gute Erfahrungen vorliegen (vgl. z. B. ^{2) 3)})

- Die Zunahme des Einsatzes von Stimulanzien in den USA und jetzt auch in Europa ist in erster Linie auf die gute Wirksamkeit der Medikation zurückzuführen und auf die Erkenntnis, dass eine ununterbrochene Behandlung über Jahre sowohl im Kindes- wie auch im Jugend- und Erwachsenenalter am meisten Erfolg verspricht.
- Alle relevanten Untersuchungen zeigen, dass wir mit einer Behandlung von Stimulanzien mehrheitlich unteraktivierte Neurotransmittersysteme der Dopamin- und Noradrenalinbahnen normalisieren und dabei nicht die im pharmakologischen Profil der Autoren angegebenen Effekte (die einer Überstimulierung entsprechen!) von «lokomotorischer Stimulation, Euphorie.» erreichen, sondern die nachfolgend erwünschten Behandlungsziele, wie sie 1997 von den amerik. Kinderpsychiatern in einer Meta-Analyse⁴⁾ zusammengestellt wurden:

Motorische Hyperaktivität:

- «Normalisiert» sich
- Übermässiges Reden, Lärmen und Stören anderer verschwindet
- Handschrift verbessert sich
- Feinmotorik wird besser

Soziale Effekte:

- Bleibt bei der Arbeit (Hausaufgaben!)

- Besseres Spielverhalten, kann sich beschäftigen
- Weniger Streitereien, weniger Frustrationen
- Verhalten ruhiger, der Situation angepasster
- Im Turnen und Spiel integrierter
- Wird von anderen Kindern besser akzeptiert
- Weniger aggressives Verhalten, weniger Trotzen
- Verbesserung der Eltern-Kind-Beziehung, familiäres Klima entspannt sich
- Eltern und Lehrer verändern ihre Einstellung, sie sehen das Kind positiver

Kognitive Verbesserung:

- Aufmerksamkeit wird besser, vor allem bei relativ monotonen Aufgaben
 - Weniger ablenkbar
 - Kurzzeitgedächtnis verbessert sich
 - Impulsives Handeln verschwindet, überlegt vorher
 - Kann Gedanken (abgespeicherte Informationen) besser abrufen
 - Arbeitspensum wird grösser
 - Arbeitet genauer
- Diese Effekte sind sowohl durch Methylphenidat wie auch durch Amphetaminpräparate zu erzielen⁵⁾, wobei im Einzelfall nie ausgesagt werden kann, auf welches Präparat ein Individuum besser anspricht. Im Gegensatz zu Methylphenidat sind d-Amphetamine in den USA ab 3 Jahren zugelassen und bei richtiger Do-

* Paediatrica 13(1); 2002: 30–33.

sierung in vielen Fällen, wo z. B. eine Kindsmisshandlung droht, sehr hilfreich. Dies gilt ebenso für Methylphenidat, von dem ebenfalls viele praktische Erfahrungen mit Kleinkindern bestehen, nur hat es die Firma Novartis nie für nötig befunden, das Präparat für jüngere Kinder registrieren zu lassen, ein Faktum, das ja für viele Medikamente in der Pädiatrie gilt.

- Zu Recht wird eine einschleichende Dosierung empfohlen, allerdings sollte diese in 2,5-mg-Schritten erfolgen und Dosisteigerungen von 5–10 mg pro Woche sind zu rasch, ebenso hat es sich bewährt, vorerst nur mit einer Morgendosis zu beginnen. (Motto: «Welche Dosis wirkt wie lange?») Ich habe Kinder, die mit 2,5–5 mg morgens den ganzen Tag davon profitieren, andere brauchen 20–30 mg alle 3 Stunden, d. h. die angegebene Tageshöchstdosis von 60 mg entspricht ebenfalls nicht der Wirklichkeit (wieder ein «Problem» der Herstellerfirma).
- Dass in den englischen Richtlinien (warum werden nicht die aktuelleren amerikanischen konsultiert?) angegeben wird, dass keine Studien über Nebenwirkungen bei langandauernder Anwendung bestehen, mag richtig sein, allerdings wissen wir von vielen gut studierten Präparaten (z. B. Teldane®, Hismanal®, Prepulsid® etc.) dass erst die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag unerwartete Nebenwirkungen gezeigt haben. Bei den Stimulanzien, die ja seit Jahrzehnten in grossem Umfang eingesetzt wer-

den, ist gerade dies bis heute nicht der Fall gewesen!

- Die bisherigen klinischen Erfahrungen, die in der Regel eine Behandlung über Jahre beinhalten, zeigen zusammen mit den Empfehlungen aller ADHS-Experten, dass eine korrekt indizierte und richtig dosierte Therapie mit Stimulanzien sicher und vor allem ohne ein Risiko für kardiale Nebenwirkungen ist. Die medikamentöse Basisbehandlung bei der ADHS stellt somit eine wirksame, hilfreiche und nebenwirkungsarme Unterstützung⁶⁾ dar, die es dem Kind erlaubt, seine wahren Fähigkeiten, Begabungen und Kreativität zu zeigen.

Literatur:

- 1) Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child with ADHD American Academy of Clinical Pediatrics, Pediatrics Vol. 108 No. 4, Oct. 2001, S 1033ff.
- 2) C. Kind: Methylphenidat als Psychopharmakon bei Kindern mit leichter Hirndysfunktion und Epilepsie, Schweiz. med. Wschr. 105, 1975, 213ff.
- 3) W. Eichlseder, Ten Years of Experience with 1000 Hyperactive Children in a Private Practice, Pediatrics, Vol. 76, No. 2, 1985, 176ff.
- 4) AACAP: Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with ADHD. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 1997, 36. 10 Supplement.
- 5) Arnold L. E. Methylphenidate vs amphetamine: Comparative review. J. of Att. Disorders, 2000, Vol 3, 200ff.
- 6) MTA Coop. Group A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for ADHD. Arch Gen Psych, 1999, Vol 56, 1073ff.

M. Ryffel, Münchenbuchsee

Replik zum Kommentar von M. Ryffel

Herr Kollege Ryffel weist in seinem Kommentar zu unserem Artikel darauf hin, dass in den aktuellen Leitlinien der American Academy of Pediatrics zu ADHD nicht auf kardiale Nebenwirkungen von stimulierenden Medikamenten eingegangen wird. Genau dies ist der Grund, der uns veranlasst hat, uns mit diesem Thema zu befassen. Wie wir geschrieben haben, sind wir nach Studium der Literatur ebenfalls zum Schluss gekommen, dass «nach heutigem Stand des Wissens die Behandlung mit Methylphenidat (MP) bei Kindern ohne schwerwiegende Herz-/Kreislaufferkrankungen während einer Zeitspanne von 6 bis 12 Monaten mit einem geringen Risiko behaftet ist». Es geht uns aber darum, vor einer kritiklosen Anwendung von MP zu warnen. Es ist nicht richtig, dass MP seit Jahrzehnten in grossem Umfang eingesetzt wird, und wir haben dies in unserem Artikel mit Zahlen belegt (*Literaturreferenz 3 und 4*). Ebenso wird, eine ununterbrochene Behandlung über Jahre sehr kritisch hinterfragt und ein Absetzen der Therapie zur Beurteilung der Wirkung empfohlen.

Wir möchten noch einmal betonen, dass wir uns nicht berufen fühlen, zu den Indikationen der Verordnung von MP Stellung zu beziehen. Es geht uns lediglich darum, die behandelnden Ärzte für mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von MP zu sensibilisieren und einen aktuellen Wissensstand zu vermitteln. Immerhin werden auch im Arzneimittelkompendium der Schweiz «Herzrhythmusstörungen» und «schwere Angina pectoris» als Kontraindikation für eine Behandlung mit MP aufgeführt und es wird auch vor der Gefahr eines Medikamentenmissbrauchs gewarnt.

Wie Herr Kollege Ryffel selbst bemerkt, sind auch anderen Präparaten (z. B. Teldane®, Prepulsid®) erst bei breiter Anwendung im klinischen Alltag und kritischer Analyse der Effekte unerwartete UAW zugeordnet worden (z. B. Interaktionen mit Cytochromen, einem ebenfalls beim MP-Metabolismus beteiligten System). Aus statistischen Gründen können (möglicherweise schwere) UAW, die nur mit geringer Inzidenz auftreten, nur bei grossen Beobachtungszahlen einem bestimmten Medikament zugeschrieben werden.

Es folgen nun einige Bemerkungen zu einzelnen Aussagen von Herrn Ryffel:

Pharmakologisches Profil:

MP und verwandte Substanzen greifen in ein komplexes System von sich gegenseitig beeinflussenden Neurotransmittern ein. Die resultierenden Effekte können sowohl zentral wie peripher dosisabhängig unterschiedlich sein und dies erfordert eine besonders kritische Beurteilung von richtigem Gebrauch oder Missbrauch (MP ist deshalb auch dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt).

Aktualität der Richtlinien:

Die englischen Richtlinien wurden neu überarbeitet und im Oktober 2000 publiziert. Sie sind also ebenso aktuell wie die amerikanischen und scheinen uns ausgewogener formuliert zu sein.

Unrealistische Anwendungsrichtlinien:

Man darf sicher von jedem Arzt erwarten, dass er vor einer Neuverordnung eines Medikamentes eine kurze Anamnese bezüglich Risikofaktoren macht und den Pa-

tienten untersucht – etwas anderes haben wir nicht vorgeschlagen (*vgl. Tabelle 4*).

Dauer der Behandlung:

In den von Herrn Ryffel als Standard zitierten amerikanischen Richtlinien findet man folgende Sätze: «Most studies of stimulants have been short-term, demonstrating efficacy over several days or weeks. The MTA study extends the demonstrated efficacy to 14 months.» Und weiter unten: «Although the MTA study demonstrated that efficacy of stimulants lasts at least to 14 months, the longer term effects of stimulants remain unclear...» (*Literaturreferenz 2, S. 1037*).

Wir können die These von Herrn Ryffel, dass «eine korrekt indizierte und richtig dosierte Therapie mit Stimulanzien sicher und vor allem ohne ein Risiko für kardiale Nebenwirkungen ist», unterstützen, sofern bei den Patienten vorher wie von uns vorgeschlagen (*vgl. Tabellen 3 und 4*) kardiovaskuläre Risikofaktoren ausgeschlossen werden und ein sinnvolles Monitoring der Effekte und UAW betrieben wird.

M. Hämmerli, Aarau
S. Mühlebach, Aarau

Y a-t-il un risque cardio-vasculaire à la prescription de méthylphénidate?

Commentaire sur l'article de M. Hämmerli et S. Mühlebach*

Tout méritoire que soit le souci de spécialistes sur les effets secondaires de médicaments fréquemment prescrits, tout aussi étonnant apparaît l'exclusion d'une substance utilisée fréquemment depuis des décennies et – comme les auteurs le démontrent eux-mêmes – absolument pas préoccupante quant à sa cardiotoxicité. Il est dommage que l'on y postule des prescriptions d'administration qui ne cadrent pas avec la réalité et montrent que les auteurs n'ont qu'une connaissance théorique du traitement médicamenteux de l'ADHD. Il est encore une fois dommage qu'à cette occasion il ne soit pas davantage fait référence aux recommandations actuelles de l'Académie Américaine de Pédiatrie qui viennent de paraître¹⁾, dans lesquelles, d'une façon caractéristique, l'on ne parle pas de la possibilité d'effets secondaires cardiovasculaires, car ceux-ci n'ont jusqu'ici pratiquement jamais été observés lors d'usage thérapeutique correct de stimulants.

Dans le détail, les rectifications suivantes sont importantes pour le pédiatre praticien:

- Ce n'est pas que depuis quelques années seulement que la prescription de méthylphénidate a pris une grande importance aux USA: depuis les années 60, ce traitement y a été reconnu et des controverses au sujet de son utilisation y sont sans cesse survenues – comme elles sont également devenue la règle ici. Moi-même – comme d'autres collègues – j'utilise cette substance

depuis plus de 25 ans et j'ai été toujours surpris de la retenue de beaucoup de confrères ici à prescrire ce médicament car, également en Europe, d'excellentes expériences ont été depuis longtemps rapportées (voir p. ex. ^{2) 3)}).

- L'augmentation de la prescription de stimulants aux USA et actuellement aussi en Europe est en premier lieu consécutive à la bonne efficacité de cette médication et à la reconnaissance qu'un traitement ininterrompu durant des années, depuis l'enfance jusqu'à l'adolescence, puis à l'âge adulte promet le plus de succès.
- Toutes les investigations importantes montrent qu'un traitement par des stimulants ne fait que normaliser des systèmes neurotransmetteurs dopaminergiques et noradrénergiques hypoactifs et n'a ainsi pas les effets pharmacologiques de «stimulation locomotrice, euphorie, etc.» rapportés par ces auteurs (qui correspondent à une hyperstimulation!), mais plutôt les buts thérapeutiques désirés suivants, tels qu'ils ont été résumés en 1997 dans une méta-analyse de pédopsychiatres américains⁴⁾:

Hyperactivité:

- se «normalise»
- les bavardages à l'excès, les bruits excessifs et le fait de déranger les autres disparaissent
- l'écriture s'améliore
- la motricité fine s'améliore

Socialisation:

- reste sur son travail (tâches à domicile!)
- meilleur comportement lors des jeux, peut s'occuper
- moins bagarreur, moins de frustrations
- comportement plus tranquille, mieux adapté à la situation
- intégré à la gymnastique et aux jeux
- mieux accepté par les autres enfants
- comportement moins agressif, moins de bravades
- amélioration des relations parents-enfants, décrispation du climat familial
- Les parents et enseignants modifient leur avis et voient leur enfant de manière plus positive

Amélioration cognitive

- la concentration s'améliore, surtout lors de tâche relativement monotone
 - moins facilement distrait
 - amélioration de la mémoire courte
 - disparition des réactions impulsives, réfléchit auparavant
 - meilleur accès à la mémoire (informations enregistrées)
 - peut travailler plus longtemps
 - travaille de manière plus exacte
- Ces effets sont obtenus aussi bien par le méthylphénidate que par les amphétamines⁵⁾, mais, pour un cas particulier, on ne peut pas prédire à quelle substance un individu

* Paediatrica 13(1); 2002: 34–37.

répondra le mieux. Contrairement au méthylphénidate, les d-amphétamines sont autorisées aux USA dès l'âge de 3 ans et lors de dosage adéquat s'avèrent très utiles dans de nombreux cas, p.ex. dans des situations à risque de maltraitance infantile. Ceci est également vrai pour le méthylphénidate, pour lequel on dispose également de beaucoup d'expérience pratique sur de petits enfants. Toutefois Novartis n'a jamais trouvé utile de faire enregistrer ce médicament pour les jeunes enfants, un fait également existant pour beaucoup de médicaments en pédiatrie.

- Il est à juste titre proposé un dosage progressif, qui devrait en tout cas se faire par paliers de 2,5 mg. Une augmentation de la dose de 5 à 10 mg par semaine est trop rapide et il s'est également avéré utile de ne commencer d'abord qu'avec une dose matinale (devise: «quelle dose agit combien de temps?»). Je suis des enfants chez qui 2,5–5 mg le matin suffisent pour toute la journée et d'autres qui ont besoin de 20–30 mg toutes les 3 heures, c'est-à-dire que la dose maximale acceptée de 60 mg ne correspond pas à la réalité (à nouveau un «problème» du fabriquant).
- Que dans les recommandations anglaises (pourquoi n'a-t-on pas consulté les recommandations américaines actuelles?) il soit indiqué qu'il n'existe pas de travaux sur les effets secondaires d'un traitement au long cours peut être exact, mais

nous savons que pour beaucoup de médicaments bien étudiés (p. ex. Teldane®, Hismanal®, Prepulsid®) ce n'est que l'expérience issue de la pratique quotidienne qui a pu montrer la survenue d'effets secondaires indésirables. Pour les stimulants, qui sont utilisés en masse depuis des décennies, ceci n'a justement pas été le cas jusqu'ici!

- Les expériences cliniques effectuées jusqu'ici, qui dans la règle maintiennent un traitement durant des années, montrent, en accord avec les recommandations de tous les experts de l'ADHD, que la prescription de stimulants avec une indication correcte et à dose exacte ne comporte pas de risque cardiovasculaire. Le traitement de base de l'ADHD par des stimulants constitue ainsi un soutien efficace, précieux et avec peu d'effets secondaires indésirables⁶⁾, qui permet à l'enfant de montrer ses vraies capacités, ses talents et sa créativité.

Références

Voir le texte allemand.

M. Ryffel, Münchenbuchsee

Traduction: R. Tabin, Sierre

Réponse au commentaire de M. Ryffel

Dans son commentaire, M. Ryffel fait remarquer que, dans ses recommandations actuelles sur le traitement de l'ADHD, l'Académie Américaine de Pédiatrie ne parle pas d'effets secondaires cardiovasculaires des stimulants. C'est exactement cette raison qui nous a incité à nous préoccuper de ce sujet. Comme nous l'avons écrit, après l'étude de la littérature, nous sommes également arrivés à la conclusion que «selon les connaissances actuelles, le traitement au méthylphénidate (MP) d'enfants sans maladie cardio-vasculaire sévère pour une durée de 6 à 12 mois ne présente qu'un risque réduit». Nous avons cependant voulu mettre en garde contre une utilisation du MP dénuée de sens critique. Il n'est pas exact que le MP a été prescrit depuis des décennies en grande quantité et nous l'avons démontré de manière chiffrée dans notre article (*réf. 3 et 4*).

On doit également s'interroger de manière très critique sur la prolongation du traitement sans interruption durant des années, et un arrêt du traitement pour juger de son efficacité doit être recommandé. Nous aimerions à nouveau insister sur le fait que nous ne nous estimons pas aptes à prendre position sur l'indication à la prescription de MP. Il s'agit seulement de sensibiliser les médecins traitants aux effets secondaires indésirables (E II) possibles du MP et de donner un aperçu des connaissances actuelles à ce sujet. Tout de même, les «troubles du rythme cardiaque» et l'«angine de poitrine sévère» sont mentionnés dans le Compendium Suisse des Médicaments comme contre-indication au traitement par MP, et il y est également

mis en garde sur les dangers liés à un usage abusif de ce médicament.

Comme M. Ryffel le fait remarquer lui-même, d'autres substances (p. ex. Teldane®, Prépulsid®) n'ont montré leurs effets secondaires indésirables qu'après une utilisation à large échelle au quotidien et une analyse critique de leurs effets (p. ex. les interactions avec les cytochromes, un système également impliqué dans la métabolisation du MP). Pour des raisons statistiques, les E II (potentiellement sévères) mais à incidence réduite ne peuvent être mis en évidence que lors d'utilisation massive d'un médicament.

Suivent ci-dessous quelques remarques plus particulières concernant les affirmations de M. Ryffel

Profil pharmacologique:

Le MP et les substances apparentées interviennent dans un système complexe de neurotransmetteurs s'influençant rétroactivement. Les effets résultants, aussi bien centraux que périphériques, diffèrent selon la dose et ceci nécessite une appréciation particulièrement critique de l'usage correct ou de l'abus (pour cette raison, le MP fait partie de la liste des stupéfiants).

Actualité des recommandations:

Les recommandations anglo-saxonnes ont été révisées et publiées en octobre 2000. Ainsi, elles sont aussi actuelles que les recommandations américaines et nous semblent formulées de manière plus équilibrée.

Recommandations de prescription irréalistes:

On doit certainement attendre de tout médecin qu'il effectue avant une nouvelle prescription médicamenteuse une courte anamnèse sur les facteurs de risques et qu'il examine le patient – nous n'avons rien proposé d'autre (*voir tableau 4*).

Durée du traitement:

Dans les recommandations américaines mentionnées comme standard par M. Ryffel, on trouve la phrase suivante: «Most studies of stimulants have been short-term, demonstrating efficacy over several days or weeks. The MTA study extends the demonstrated efficacy to 14 months.» et plus loin: «Although the MTA study demonstrated that efficacy of stimulants lasts at least to 14 months, the longer term effects of stimulants remain unclear, ...» (*réf. 2, p. 1037*).

Nous pouvons soutenir l'affirmation de M. Ryffel que «la prescription de stimulants avec une indication correcte et à dose exacte ne comporte pas de risque cardio-vasculaire» à la condition qu'aient été au préalable exclus, comme nous le proposons (*voir tableau 3 et 4*), les facteurs de risque cardio-vasculaires et avec un monitoring des effets et des effets secondaires indésirables.

M. Hämmerli, Aarau
S. Mühlebach, Aarau

Traduction: R. Tabin, Sierre

Quiz FMH 11 concernant une hypoglycémie néonatale résistante au traitement

Paediatrica, Vol. 13, No. 1, 2002, S. 68–70

La nésidioblastose est une maladie rare, comme l'insuffisance néonatale en hormone de croissance et/ou en ACTH.

Il me semblerait donc tout aussi indiqué de mesurer l'hormone de croissance et le cortisol plasmatiques en même temps que l'insuline lors de l'hypoglycémie.

Il est vrai que l'hypoglycémie liée à l'insuffisance hypophysaire est corrigée avec des doses relativement basses de glucose, mais un simple dosage de l'hormone de croissance et du cortisol permet d'éliminer rapidement et facilement un des diagnostics que l'on doit évoquer.

N. B.: Le dosage du cortisol dans le plasma du nouveau-né nécessite une extraction préalable.

P. C. Sizonenko, Genève

Annonce

VARIA

Suite au départ en retraite du Dr J.-M. Choffat et à la démission d'un deuxième médecin chef, l'Ensemble hospitalier de la Côte, Hôpital de Morges, met au concours pour le 1^{er} janvier 2003

Deux postes de Médecins-chefs de Pédiatrie

Il s'agit de la direction médicale d'un service de 20 lits de pédiatrie générale, comprenant également des activités de chirurgie, orthopédie, ORL et pédopsychiatrie, en relation avec une maternité accueillant chaque année plus de 1200 naissances. Un des deux candidats au moins devrait bénéficier d'une formation approfondie en néonatalogie.

Tous renseignements peuvent être obtenus auprès de l'actuel titulaire ou du Dr J.-F. Monod, doyen, EHC Morges, chemin du Crêt 2, 1110 Morges, tél. 021 804 22 11.

Offres avec documents usuels à adresser jusqu'au 30 avril 2002 au Dr T. Pache, direction médicale de l'EHC Morges, CP, 1110 Morges 1.