

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS): erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unter Psychostimulanzien [CME]

Eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) beginnt im Kindes- und Jugendalter und kann auch im Erwachsenenalter weiter bestehen. Es wird geschätzt, dass heute etwa 2-6% aller Kinder und Jugendlichen unter einer krankhaften Störung der Aufmerksamkeit und an motorischer Unruhe leiden ^[1]. Charakteristisch sind: übersteigerter Bewegungsdrang (Hyperaktivität), gestörte Konzentrationsfähigkeit (Unaufmerksamkeit) und häufiges unüberlegtes Handeln (Impulsivität). Die einzelnen Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und müssen nicht alle zugleich vorliegen. Auch leidet nicht jedes unruhige oder unaufmerksame Kind unter ADHS. Es besteht die Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie. Diagnosestellung und Behandlung sollten daher durch kritische und erfahrene Ärzte und/oder Psychotherapeuten erfolgen. Wir haben bereits zu dieser Thematik berichtet ^[2].

Für die Definition des Schweregrads (leicht, mittel, schwer) und die Therapieeffekte werden u.a. die Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) und mehrere ADHS-spezifische „Rating-Scales“ herangezogen ^[3]. Nach der in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie von 2017 ^[4] soll bei leichtgradigem ADHS und bei Kindern vor dem Alter von 6 Jahren primär eine psychosoziale/psychotherapeutische Betreuung der betroffenen Kinder und ihrer Eltern angeboten werden. Auch einer gesunden Ernährung und regelmäßiger sportlicher Aktivität wird eine hohe Bedeutung beigemessen. Medikamente sollen möglichst nicht vor dem 3. Lebensjahr und erst bei mittelgradigem ADHS und unzureichendem Ansprechen auf die Verhaltenstherapie begonnen werden.

Verordnungen von ADHS-Medikamenten haben in den letzten 20 Jahren stark zugenommen. Zur Verfügung stehen Psychostimulanzien aus der Reihe der Amphetamine (Methylphenidat = Ritalin[®] und Lisdexamfetamin = Elvanse[®]) als Medikamente der ersten Wahl sowie die nicht-stimulierenden Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Atomoxetin (Agakalin[®]) und Guanfacin (Intuniv[®]) als Medikamente der zweiten und dritten Wahl. Medikamente können ggf. auch kombiniert werden, um mögliche Nebenwirkungen einzelner Wirkstoffe zu reduzieren ^[5]. Bei Patienten mit ADHS und stark ausgeprägter Impulskontroll-Störung sowie aggressivem Verhalten kann die befristete zusätzliche Verordnung von atypischen Neuroleptika erwogen werden (vgl. ^[6]). Üblicherweise werden die Medikamente mit Ende der Pubertät abgesetzt.

Die Auswirkungen einer jahrelangen Pharmakotherapie mit Psychostimulanzien auf die Entwicklung des Gehirns im Vorschulalter werden nach aktueller Studienlage, ungeachtet eines potenziellen

negativen Einflusses auf Gewicht und Längenwachstum, als nicht ungünstig eingeschätzt^[7]. In einem systematischen Review hatte sich auch kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko für einen langfristigen Substanzmissbrauch im Verlauf ergeben^[8].

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitanwendung des am häufigsten verordneten Methylphenidats gilt aber lt. Fachinformation als „nicht ausreichend systematisch in kontrollierten Studien an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht“ (vgl.^[9]). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat nach der Einschätzung des „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Methylphenidat bei Kindern ab 6 Jahren in dieser Indikation dennoch als günstig bewertet^[10].

Typische und bekannte Nebenwirkungen der Psychostimulanzien sind Schlafstörungen, abdominelle Beschwerden, Ruhetachykardie, Arrhythmien sowie ein erhöhter Blutdruck, die oft eine Dosisanpassung erfordern. Psychotische Symptome oder Krampfanfälle können zum Absetzen zwingen.

Unklar sind die Auswirkungen von Psychostimulanzien auf die kardiovaskuläre Morbidität bei Langzeiteinnahme. Ein systematisches Review^[11] bestätigte Ergebnisse früherer Metaanalysen, dass Puls und Blutdruck unter stimulierender, aber auch unter nicht-stimulierender ADHS-Therapie ansteigen. Die Beobachtungszeiten von 26 und 52 Wochen waren allerdings kurz.

In einer Metaanalyse wurde allein die Diagnose ADHS – auch ohne medikamentöse Therapie – als unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) im Langzeitverlauf identifiziert^[12], in einer anderen dagegen nicht^[13]. Die Beobachtungsdauer war mit 2 Jahren jedoch auch recht kurz. Ein möglicher Zusammenhang zwischen ADHS-Medikamenten und CVD wurde jetzt in einer Industrie-unabhängigen Studie aus Schweden untersucht^[14].

Studiendesign: In einer verschachtelten Fall-Kontroll-Studie wurden ADHS-Patienten im Alter von 6-64 Jahren, bei denen im Laufe einer medikamentösen ADHS-Behandlung neu eine CVD diagnostiziert wurde (koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, thromboembolische Ereignisse, arterielle Verschlusskrankheit sowie andere Herzerkrankungen) verglichen mit bis zu 5 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen ohne CVD-Diagnose. Ziel war herauszufinden, ob und in welchem Ausmaß die Medikamente das Risiko für eine CVD erhöhen.

Die Daten wurden retrospektiv aus schwedischen Behandlungs- und Verordnungs-Registern der Jahre 2007 bis 2020 erhoben. Die Inzidenz der CVD und die kumulative Medikation (Therapiedauer) werden zueinander in Beziehung gesetzt (adjustierte Odds Ratios = aOR).

Ergebnisse: Bei 278.027 Personen mit ADHS-Diagnose oder -Medikation wurde innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren (Interquartile range = IQR: 1,9-6,8) bei 10.388 eine CVD-Diagnose gestellt (medianes Alter 34,6 Jahre; IQR: 20,0-45,7; knapp 60% Männer). Die Kontrollen bestanden aus 51.672 Personen mit ADHS gleichen Alters und Geschlechts, aber ohne CVD. In beiden Kollektiven erhielten 84% eine ADHS-Medikation, die meisten Methylphenidat.

Eine längere kumulative Dauer der Einnahme von ADHS-Medikamenten war im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem ansteigenden Risiko für das Auftreten einer CVD verbunden: 0 bis ≤ 1 Jahr: aOR: 0,99; 1 bis ≤ 2 Jahre: aOR: 1,09; 2 bis ≤ 3 Jahre: aOR: 1,15; 3 bis ≤ 5 Jahre: aOR: 1,27 und > 5 Jahre: aOR: 1,23. Insbesondere das Risiko für Hypertonie (nach 3 bis ≤ 5 Jahren: aOR: 1,72; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,51-1,97) und Arterienerkrankungen (nach 3 bis ≤ 5 Jahren: aOR: 1,65 CI: 1,11-2,45) war erhöht, nicht aber für Arrhythmien, Herzinsuffizienz, KHK oder Schlaganfälle. Während der Nachbeobachtungszeit stieg das CVD-Risiko mit jedem Jahr der Einnahme von ADHS-Medikamenten um 4%, wobei das Risiko in den ersten 3 Jahren der kumulativen Anwendung am höchsten war und danach eine stabile Risikoerhöhung bestand. Das Risiko war auch höher mit höheren Dosierungen: bei > 1,5facher „Defined daily dose“ (DDD für Methylphenidat: 30 mg/d) mit +4% pro Behandlungsjahr und bei 2facher DDD mit +5% pro Behandlungsjahr. Der RR-Anstieg trat überwiegend bei einer erhöhten Tagesdosis auf: mit ≥ 45 mg Methylphenidat und Lisdexamphetamin, mit ≥ 22,5 mg Amphetamin und mit ≥ 120 mg Atomoxetin.

Die Muster waren bei Kindern und Jugendlichen (Alter <25 Jahre) und Erwachsenen (Alter ≥ 25 Jahre) mit ADHS ähnlich und auch für Methylphenidat und Lisdexamfetamin. Für das nicht-stimulierende Atomoxetin zeigte sich nur im ersten Jahr ein leicht erhöhtes Risiko (s. Tab. 1). Die Ergebnisse decken sich mit einer früheren prospektiven Kohortenstudie, die wegen eines Verzerrungsrisiko jedoch kritisch zu bewerten ist^[15].

Wie immer müssen die Ergebnisse solcher retrospektiven Register- und Fall-Kontroll-Studien mit großer Vorsicht interpretiert werden. Es könnten beispielsweise, besonders bei Kindern und Jugendlichen, Fälle übersehen worden sein und die Inzidenz von CVD wäre noch höher. In Ermangelung besserer Studien geben solche Daten jedoch einen gewissen Anhalt, und es verdichten sich die Hinweise darauf, dass eine längere Einnahme von ADHS-Medikamenten, besonders in höheren Dosierungen, das Risiko zumindest für arterielle Hypertonie erhöht. Das ist ja auch plausibel.

Was ist die Konsequenz aus dieser Beobachtung? Im begleitenden Editorial^[16] wird dazu geraten – wie immer – im Einzelfall sehr sorgfältig die Vorteile gegen die Nachteile einer medikamentösen Behandlung abzuwägen. Der Blutdruck sollte kontrolliert werden und ggf. müssen blutdrucksenkende Medikamente hinzugegeben werden. Die Behandlungsindikation sollte regelmäßig reevaluiert und ggf. angepasst werden (Dosisreduktion, Absetzversuche).

Tabelle 1
Relative Risiken für CVD in Abhängigkeit von der Therapiedauer bei ADHS im Vergleich zu Kontrollen mit ADHS ohne Medikation (mod. nach 14)

Nebenwirkungen*	Therapiedauer				
	0 bis ≤ 1 Jahre	1 bis ≤ 2 Jahre	2 bis ≤ 3 Jahre	3 bis ≤ 5 Jahre	> 5 Jahre
CVD unter ADHS-Medikation	0,99 (0,93-1,06)	1,09 (1,01-1,18)	1,15 (1,05-1,25)	1,27 (1,17-1,39)	1,23 (1,12-1,36)
Hypertonie unter ADHS-Med.				1,72 (1,51-1,97)	1,80 (1,55-2,08)
AVK unter ADHS-Medikation				1,65 (1,11-2,45)	1,49 (0,96-2,32)
CVD unter Methylphenidat				1,20 (1,10-1,31)	1,19 (1,08-1,31)
CVD unter Lisdexamfetamin			1,23 (1,05-1,44)	1,17 (0,98-1,40)	
CVD unter Atomoxetin	1,07 (1,01-1,13)				

* = Adjustierte Odds ratio mit 95%igem Konfidenzintervall; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; AVK = arterielle Verschlusskrankheit

Fazit

In einer Fall-Kontroll-Studie aus Schweden mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren hat sich ein Verdacht teilweise bestätigt, dass eine orale Langzeittherapie des ADHS mit Psychostimulanzien mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht, vor allem Hypertonie und arterielle Verschlusskrankheit, nicht aber für Herzinfarkt und Schlaganfall. Das Risiko steigt dosisabhängig, besonders in den ersten 3 Jahren der Therapie (23% gegenüber „Non-usern“ nach > 5 Jahren), und zwar unabhängig von Alter und Geschlecht. Dieses Risiko muss im Therapiekonzept individuell abgewogen werden, und es sollte ein konsequentes Monitoring in dieser Hinsicht erfolgen.

Literatur

1. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kindergesundheit/aufmerksamkeitsdefizitsyndrome/> ([Link zur Quelle](#))
2. AMB 2001, 35, 12. AMB 2001, 35, 31. AMB 2014, 48, 24. AMB 2018, 52, 79. ([Link zur Quelle](#))
3. Döpfner, M., und Görtz-Dorten, A.: Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-5 für Kinder und Jugendliche (DISYPS-III) 2017, Hogrefe, Göttingen. ([Link zur Quelle](#))
4. https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-045k_S3_ADHS_2018-06-abgelaufen.pdf ([Link zur Quelle](#))
5. Cortese, S.: N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1050. ([Link zur Quelle](#))
6. AMB 2015, 49, 14. ([Link zur Quelle](#))
7. Man, K.K.C., et al. (ADDUCE = Attention Deficit hyperactivity disorder Drugs Use Chronic Effects): Lancet Psychiatry 2023, 10, 323. ([Link zur Quelle](#))
8. Wilens, T.E., et al.: Pediatrics 2003, 111, 179. ([Link zur Quelle](#))
9. AMB 2015, 49, 49. ([Link zur Quelle](#))
10. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewertung/methylphenidat_ke_annex.pdf?__blob=publicationFile ([Link zur Quelle](#))
11. Cortese, S., et al.: Lancet Psychiatry 2018, 5, 727. ([Link zur Quelle](#))
12. Li, L., et al.: World Psychiatry 2022, 21, 452. ([Link zur Quelle](#))
13. Zhang, L., et al.: JAMA Netw. Open 2022, 5, e2243597. ([Link zur Quelle](#))
14. Zhang, L., et al.: JAMA Psychiatry 2023. ([Link zur Quelle](#))
15. Dalsgaard, S., et al.: J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2014, 24, 302. ([Link zur Quelle](#))
16. Cortese, S., und Fava, C.: JAMA Psychiatry 2023, November 22. ([Link zur Quelle](#))