

Kinderkardiologische Betrachtung der medikamentösen ADHS-Therapie und Lachgasanalgesie

4. Jahrestagung zur Lachgassedierung der
Schweizerischen Vereinigung für Kinderzahnmedizin
(SVK)

am 15.01.2011

Zentrum für Zahnmedizin Zürich

Dr.med. Dirk Schumann

Facharzt Kinder-und Jugendmedizin FMH
Schwerpunkt Pädiatrische Kardiologie FMH

Universitätsstrasse 115
8006 Zürich

www.kinderaerzte-am-rigiplatz.ch

Gliederung des Vortrages

- Einleitung
- Nebenwirkungen der ADHS-Medikamente und von Lachgas auf das Herz-Kreislauf-System
- Klassifizierung von Herzrhythmusstörungen im Kindes- und Jugendalter
- Kardiologische Risikostratifizierung
- Schlussfolgerung

Einleitung

- Anstieg der Häufigkeit der Diagnose des ADHS
- Zunahme der Verordnungen von Methylphenidat, Amphetamin und Atomoxetin
- Fälle von plötzlichem Herztod im vermuteten ursächlichen Zusammenhang mit Einnahme von Methylphenidat und Amphetamin
- Kinderzahnmediziner bevorzugen eine Lachgasanalgesie
- Fragestellung der Risikopotenzierung von Lachgas und ADHS-Medikamenten

Kardiologische Risikostratifizierung

- Die FDA (Food and Drug Administration), Office of Drug Safety, Division of Drug Risk Evaluation hat in Zusammenarbeit mit einem Expertenteam (Advisory Committee) im Februar 2006 das kardiovaskuläre Risiko einer medikamentösen ADHS-Therapie untersucht und objektiviert, unter Auswertung der Ihr gemeldeten plötzlichen Todesfälle, der Medikamentennebenwirkungen und Literaturrecherche

Kardiologische Risikostratifizierung

- Es wurden nur wenige Langzeitstudien bei Kindern unter medikamentöser ADHS-Therapie durchgeführt(5 Studien)
- Diese Studien erbrachten nur geringe Informationen zum kardiovaskulären Risiko von Methylphenidat und Atomoxetin
- Nebenwirkungen: Synkope, Brustschmerz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Keine gute Dokumentation
- Die kalkulierte Rate des plötzlichen Todes bei Kindern mit Stimulantien-Therapie(0,2-0,5/100.000 Patientenjahre) überstieg nicht das Risiko der unbehandelten Population (1,3-8,5 Fälle/100.000 Patientenjahre)

FDA-Study

- **8 beschriebene Fälle bei Kindern mit Kardiovaskulären Ereignisse unter Methylphenidate**
- Beobachtungsintervall 1999-2003, 7-18 Jahre alt (im Mittel 11,5 Jahre), 3 Jungen, 3 Mädchen, Synkope(1), Bewusstseinsverlust(1), Dyspnoe(1), Palpitation/Arrhythmie(6), Herzstillstand(1), verlängerte QT-Zeit(1), abnorme Herzbiopsie(1). 3 Patienten hatten eine Begleitmedikation(1-2 Medikamente).

FDA-Study

- **18 beschriebene Fälle bei Kindern mit Kardiovaskulären Ereignisse unter Amphetamine**
- Beobachtungsintervall 1999-2003, Alter 7-17 Jahre (im Mittel 11,4 Jahre), 15 Jungen, 3 Mädchen :
Synkopen(2), Bluthochdruck(6), Dyspnoe(4),
Myokardinfarkt(1), Arrhythmie(5),
linksventrikuläre Hypertrophie(1),
thrombembolischer Schlaganfall(1),
Subarachnoidalblutung(1). 7 Patienten mit
Begleitmedikation(1-4 Medikamente)

Aufmerksamkeitsdefizit-

- Definition des ADHS nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Deutscher Ärzteverlag, 3. Aufl. 2007)
- Wichtig ist eine störungsspezifische Diagnostik
- Multimodale Behandlung des ADHS
- Medikamentöse Therapie erst in zweiter Linie

Medikamentöse Therapie des ADHS

- In der Schweiz sind Methylphenidat, Amphetamin und Atomoxetin ab dem Alter von 6 Jahren zur ADHS-Therapie zugelassen (*Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*)
- In Einzelfällen wird Methylphenidat auch im Alter von 3-5 Jahren rezeptiert
- In Ausnahmefällen werden auch Amphetaminsalze als Standardrezeptur verordnet
- Focalin ein neues ADHS-Medikament

Wirkungsweise und Metabolismus von

- Die Amphetamine leiten sich von den Catecholaminen bzw. von Ephedrin ab
- Hohe Lipophilie, rasche Passage der Blut-Hirnschranke
- Indirekt wirkende Sympathomimetika
- Zentralerregende Wirkung durch Freisetzung von Catecholaminen
- Zusätzliche periphere sympathomimetische

Wirkung (Mutschler, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8.Aufl.,2001 und PELZ et al, Klinische Pädiatrie 2008; 220: 93-100)

Wirkungsweise von Atomoxetin

- Atomoxetin ist ein selektiver nicht stimulierender Inhibitor des präsynaptischen Noradrenalin-Transporters
- Rasche und fast vollständige Resorption
- Mittlere Plasmakonzentration nach 1-2 h
- Zu 98% an Albumin gebunden
- Verstoffwechselung durch Cytochrom P450
- Halbwertszeit schwankt 3,6-21 h
- Wird als Metabolit renal ausgeschieden

Elektrophysiologische Betrachtung

- Die periphere sympathomimetische Wirkung des Methylphenidat verursacht die kardiovaskulären Nebenwirkungen
- Die efferente Innervation des Herzens erfolgt durch sympathische Fasern.
- Die adrenerge Stimulation beeinflusst den Sinusknoten mit Anstieg der Herzfrequenz(positive Chronotropie) und den AV-Knoten mit Beschleunigung der elektrischen Überleitung (positive Dromotropie)

Elektrophysiologische Betrachtung

- Das vegetative Nervensystem beeinflusst das Herz-Kreislauf-System
- Hoher Sympathikotonus bedeutet Sinustachycardie, verkürzte PQ-Zeit, hohe R-Zacken, ST-Strecke gering gesenkt, T-Welle abgeflacht, terminal negativ, QT-Zeit evtl. verlängert
- Hoher Vagotonus(z.B. Sportler) bewirkt Sinusbradycardie, sekundäre Reizbildungszentren, AV-Block 1.-2. Grades, flache P-Welle, schulterförmige ST-Streckenhebung

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

- ***Methylphenidat*** erhöht die Herzfrequenz durchschnittlich um 5 bpm. und den diastolischen Blutdruck um 4mmHg(*SAMUELS et al, Pediatr Nephrol 2006;21:92-95 und STOWE et al, AnnPharmacother 2002;36:1142-9*)
- Unerwünschte häufige Nebenwirkung: Tachycardie, Palpitation, Arrhythmie
- Selten Angina pectoris

Kardiovaskuläre Nebenwirkung

- **Atomoxetin** erhöht den Puls im Mittel um maximal 10bpm. und den Blutdruck um maximal 5mmHg
- Beschreibung von Schwindel und arterieller Hypotension, orthostatischer Intoleranz
- Mögliche Verlängerung der QT-Zeit, besonders bei gleichzeitiger Gabe anderer **QT-Zeit verlängernder Medikamente**(Neuroleptika, Antiarrhythmika, Moxifloxacin, Erythromycin, Methadon, Mefloquin, trizyklische Antidepressiva, Lithium, Cisaprid), die den Elektrolythaushalt (Diuretika) stören oder die CYP2D6 inhibieren (*SEVECKE et al, Nervenarzt 2006; 77, 297-300 und Fachinformation des Arzneimittelkompendium der Schweiz*)
- **Medikamentenliste** unter www.qtsyndrome.ch

Lachgas

- Distickstoffoxid wird immer mit Sauerstoff gemischt verabreicht. Seine Konzentration muss zwischen 35-70% betragen.
- Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration darf 30% nicht unterschreiten
- N₂O wird schnell über die Lunge resorbiert, nach weniger als 5 Minuten entspricht die alveoläre Konzentration der inhalierten Konzentration, seine Verteilung erfolgt einzig in gelöster Form im Blut
- Es erfährt keine Metabolisierung und wird innert weniger Minuten über die Lunge eliminiert
(*Fachinformation des Arzneimittelkompendium der Schweiz*)

Kardiovaskuläre Nebenwirkung von

- Geringe Wirkung auf den Kreislauf
- Senkung des Blutdrucks
- Abnahme des Schlagvolumens
- Steigerung des pulmonalarteriellen Widerstandes (*HOCH et al. Anaesthesiologie und Reanimation 1990, 15: 37-42 und RUPRETH et al. Anaesthesiologie und Reanimation 1989, 14: 251-9*)

Herzrhythmusstörungen im Kindes-und

- Unterscheiden sich von denen im Erwachsenenalter
- Im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern
- Eine genetische Ursache
- Akzessorische Leitungsbahnen
- Myokarditis
- Störungen im Elektrolythaushalt, bei Hypo-oder Hyperthyreose, Arzneimittelnebenwirkung

Einteilung der Herzrhythmusstörung

- **Reizbildungsvarianten**(Sinustachycardie, Sinusbradycardie, Sinusarrhythmie)
- **Reizbildungsstörungen**(SVES, VES, supraventrikuläre-und ventrikuläre Tachycardien, Sinusknotendysfunktion)
- **Erregungsleitungsstörungen**(sinuatriale - oder atrioventrikuläre Leitungsstörungen) *(EKG im Kindes-und Jugendalter, 6.Aufl., Thieme Verlag 2009)*



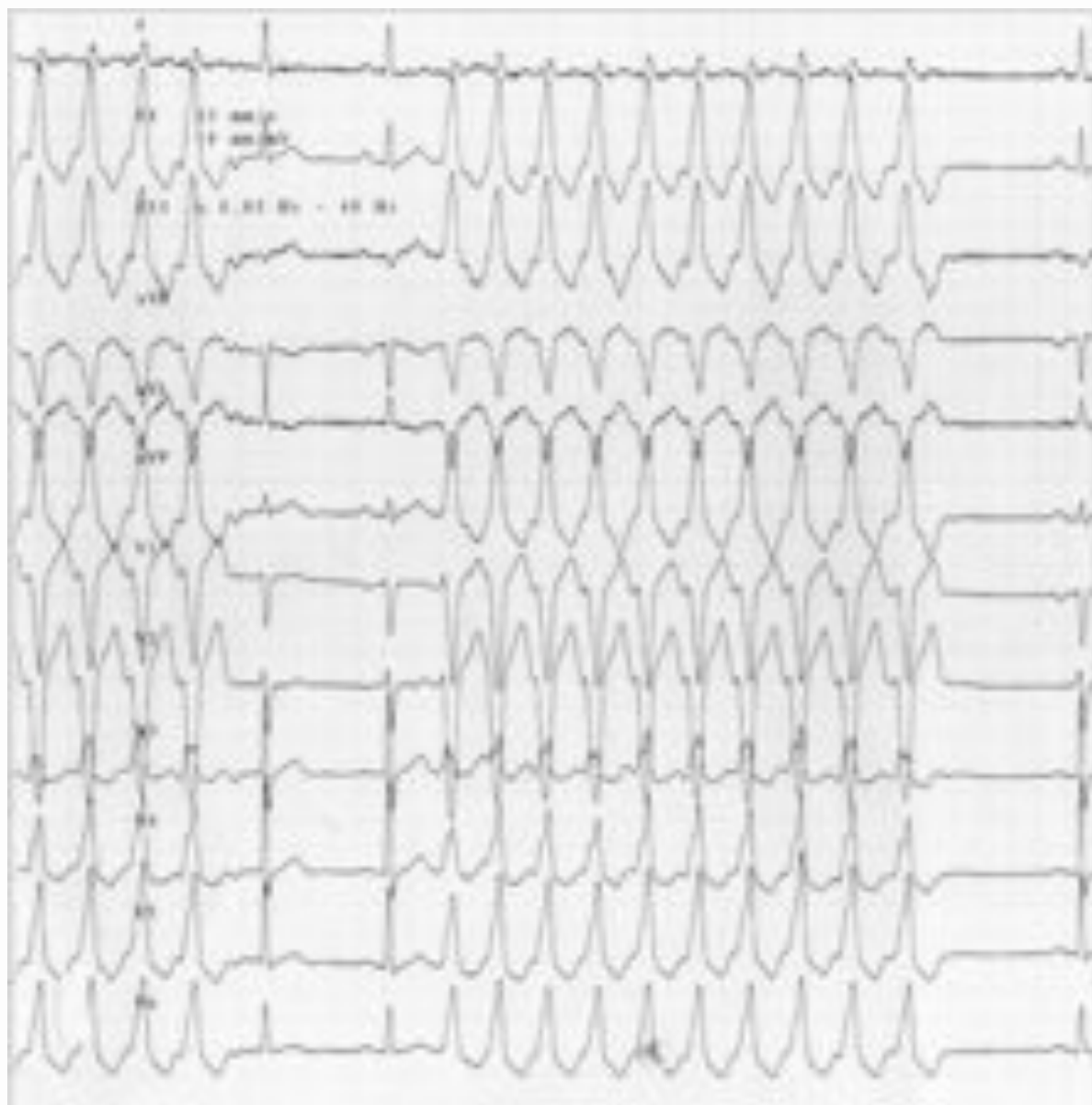
Stark G Journal für Kardologie - Austrian Journal of Cardiology 2018; 17 (Supplementum B - Forum Rhythmologie): 4-7 ©

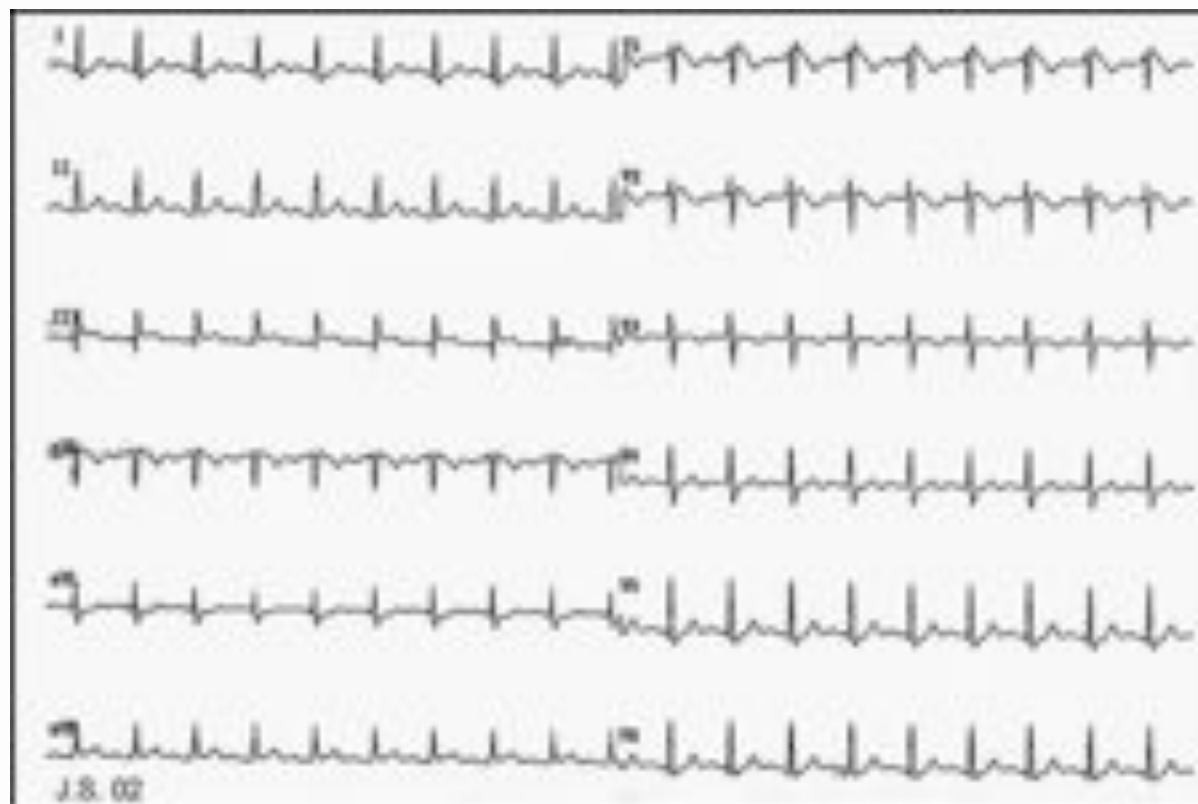


Rauscha F Journal für Kardiologie 2002, 9 (12): 559 ©

Spezielle Formen der ventrikulären

- Katecholaminsensitive Tachycardie(Induktion mittels Ergometrie)
- Bei angeborenen Herzfehlern(z.B. Fallot`sche Tetralogie: Ischämie, Narben)
- Bei Kardiomyopathien
- Herztumoren(Rhabdomyom, Fibrome, Hamartom)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
- Elektrische Kardiomyopathien
(Ionenkanalerkrankungen: BRUGADA-Syndrom, Katecholaminsensitive polymorphe Ventrikuläre Tachyarrhythmie, Langes QT-Syndrom, Kurzes QT-



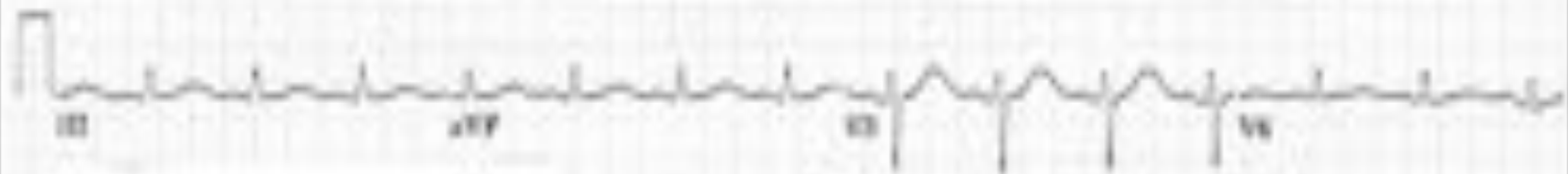
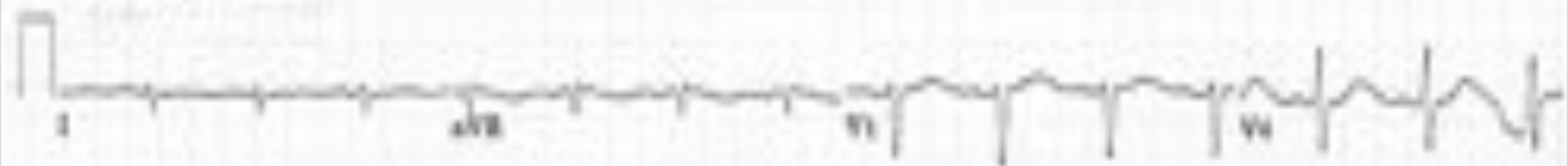


Sudeck GH, Domanovits H | Journal für Kardiologie 2003; 10 (Supplementum 2 - Forum Rhythmologie): 13-14
©

Ionenkanalerkrankungen am Beispiel

- Eine Ionenkanalstörung auf Zellmembranebene führt zur verlängerten Repolarisationszeit bei Verzögerung des Aktionspotentials, mit folgender erhöhter elektrischer Vulnerabilität
- QTc – Zeit über 0,46s , das Risiko von Torsades de Pointes mit folgendem Kammerflimmern steigt mit zunehmender QTc-Verlängerung
- Familiäres Auftreten, häufig auch Spontanmutation
- Prävalenz 1:10.000 - 1:15.000, Genträger 1:2000
- Genotyp LQT1 - LQT8 mit über 50 Mutationen
- Mortalität unbehandelt 20% innerhalb eines Jahres

25-JUN-1981 04:40
Female Observed



25-MAY-1980 07:00

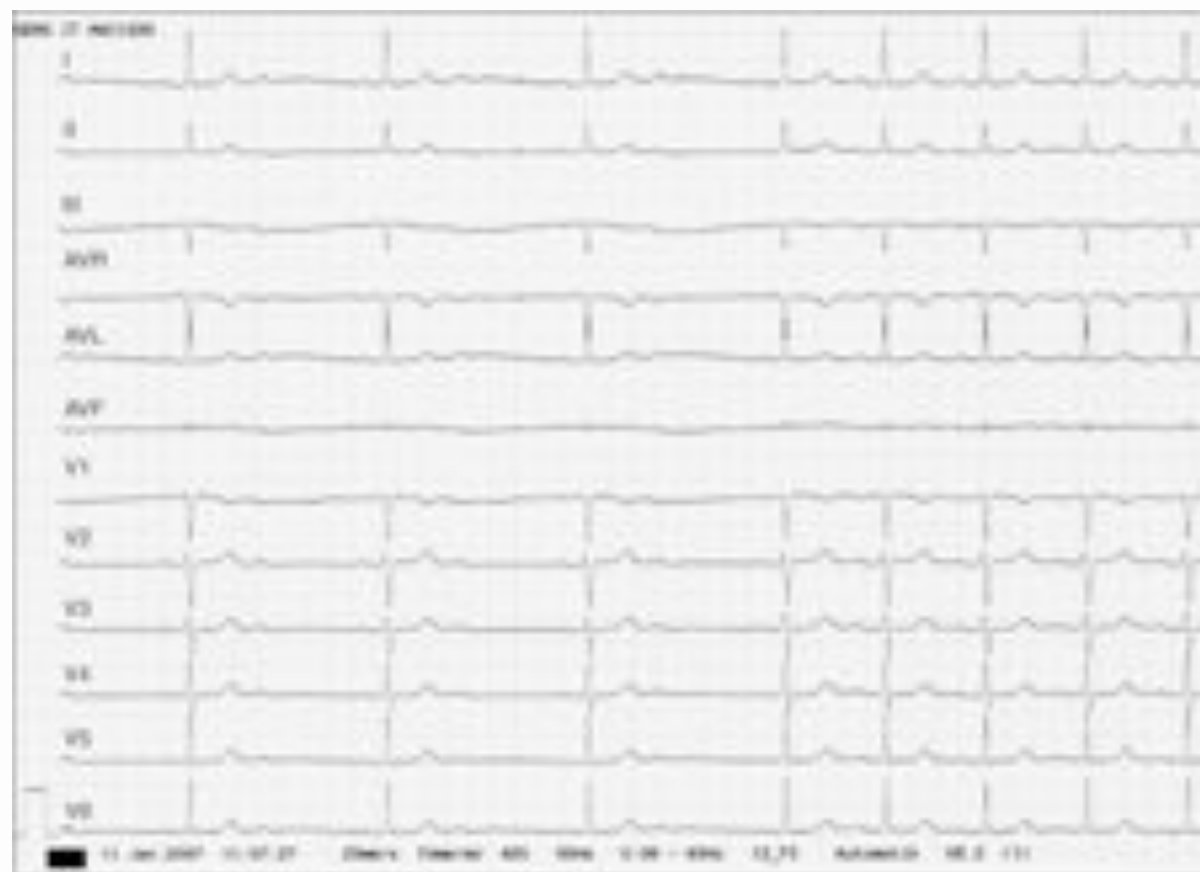
© 1987 Frank G. Yanowitz, M.D.



Rauscha F Journal für Kardiologie 2003; 10 (10): 449 ©

Erregungsleitungsstörung

- ***Sinuatricale Leitungsstörung, SA-Block***(ohne angeborener Herzfehler meist keine klinische Bedeutung im Kindesalter, unter Vagotonus-Einfluss, z.B. im Schlaf, relativ häufig, SA-Block 3. Grades mit Synkopen meist nur nach Herzoperationen=Indikation für Herzschrittmacher)
- ***Atrioventrikuläre Leitungsstrung, AV-Block***(häufigste Ursache nach Herz-OP, nach Infektion, selten kongenital infolge mütterlicher Autoimmunerkrankung, z.B. Lupus erythematodes)



Zusammenfassung für die Praxis I

- Methylphenidat und Atomoxetin haben geringe Herzfrequenz- und Blutdrucksteigernde Wirkung, in Placebo kontrollierten Studien nachgewiesen
- Lachgas bewirkt eine geringe Senkung des Blutdrucks – und Schlagvolumens, sehr selten eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes
- Die Medline-Recherche erbrachte keine Fallbeschreibung eines schweren kardiovaskulären Ereignisses im Zusammenhang einer Lachgasanalgesie und ADHS-Medikation

Zusammenfassung für die Praxis II

- Die FDA und das beratende Expertenteam sind sich einig, dass die beschriebenen schweren kardiovaskulären Ereignisse nicht ursächlich mit der medikamentösen ADHS-Therapie im Zusammenhang stehen
- Das kardiovaskuläre Risiko unter medikamentöser ADHS-Therapie sollte aber zukünftig besser untersucht werden

Schlussfolgerungen für die Praxis

- Vor der Dauermedikation mit Methylphenidat und Atomoxetin oder gar zusätzlicher Lachgasanalgesie sollte eine kardiale Grunderkrankung ausgeschlossen werden
- Rechtzeitiges Absetzen der ADHS-Medikation vor der meist planbaren Lachgasanalgesie
- Zur Ausschlussdiagnostik gehört eine sorgfältige Anamnese, eine gründliche klinische Untersuchung, eine Blutdruckmessung, eine Pulsoxymetrie, ein Ruhe-EKG und eine Echokardiographie

ADHS bei Kindern und Jugendlichen: Medikation und Interaktion mit Lachgasnarkose

4. Jahrestagung zur Lachgassedierung der
Schweizerischen Vereinigung für
Kinderzahnmedizin(SVK)

am 15.01.2011

Zentrum für Zahnmedizin Zürich

Dr. med. Roland Kägi

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin FMH

Universitätstrasse 115

8006 Zürich

www.kinderarzt-am-rigiplatz.ch





**SCHWEIZERISCHE FACHGESELLSCHAFT
AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT/
HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG**



elpos

Schweizerischer Elternverein für POS/ADHS-Betroffene
Dachverband **Schweiz**

Postfach 255, 3047 Bremgarten, Tel./ Fax 031 301 36 26 info@elpos.ch www.elpos.ch



ADHS hat ein breites Spektrum

neurobiologische Variante

bis

schweres Leiden

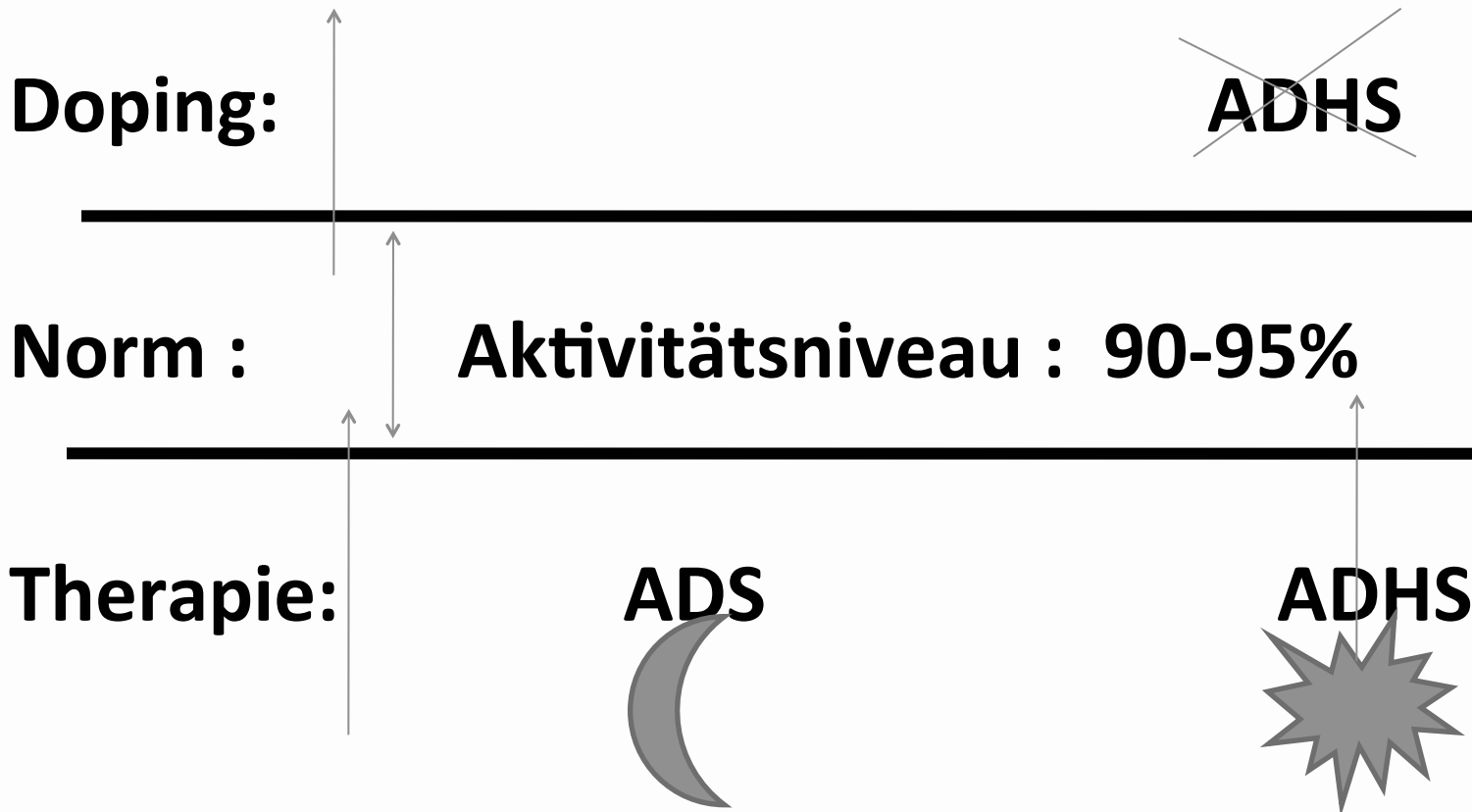
Probleme in Selbstorganisation

Wahrnehmungsstörungen

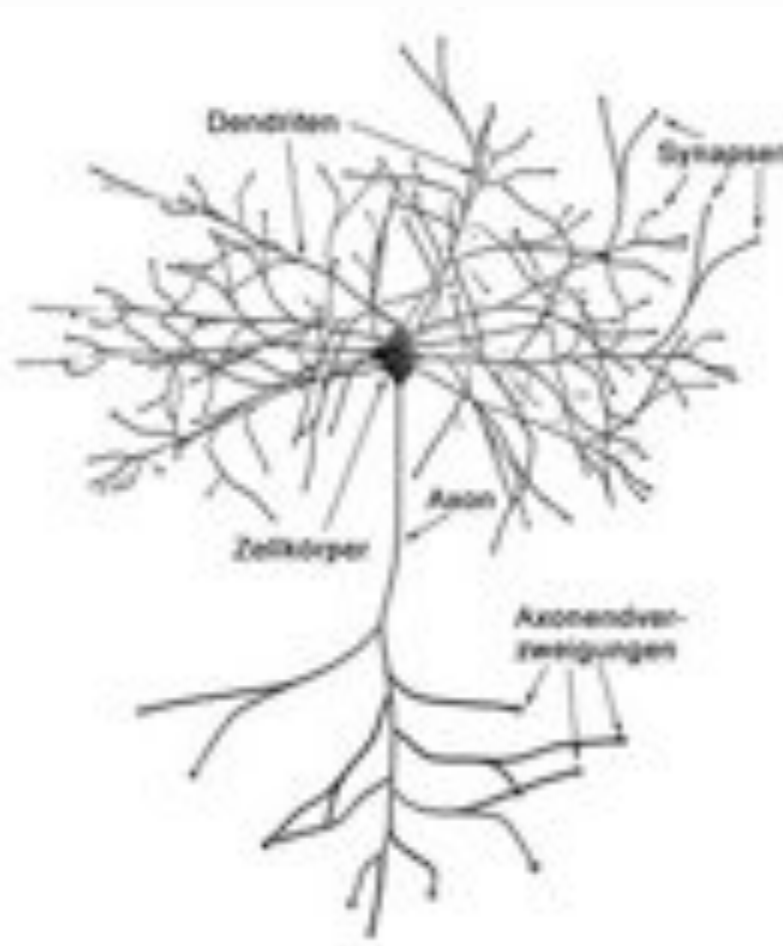
Soziale Probleme

Schulprobleme

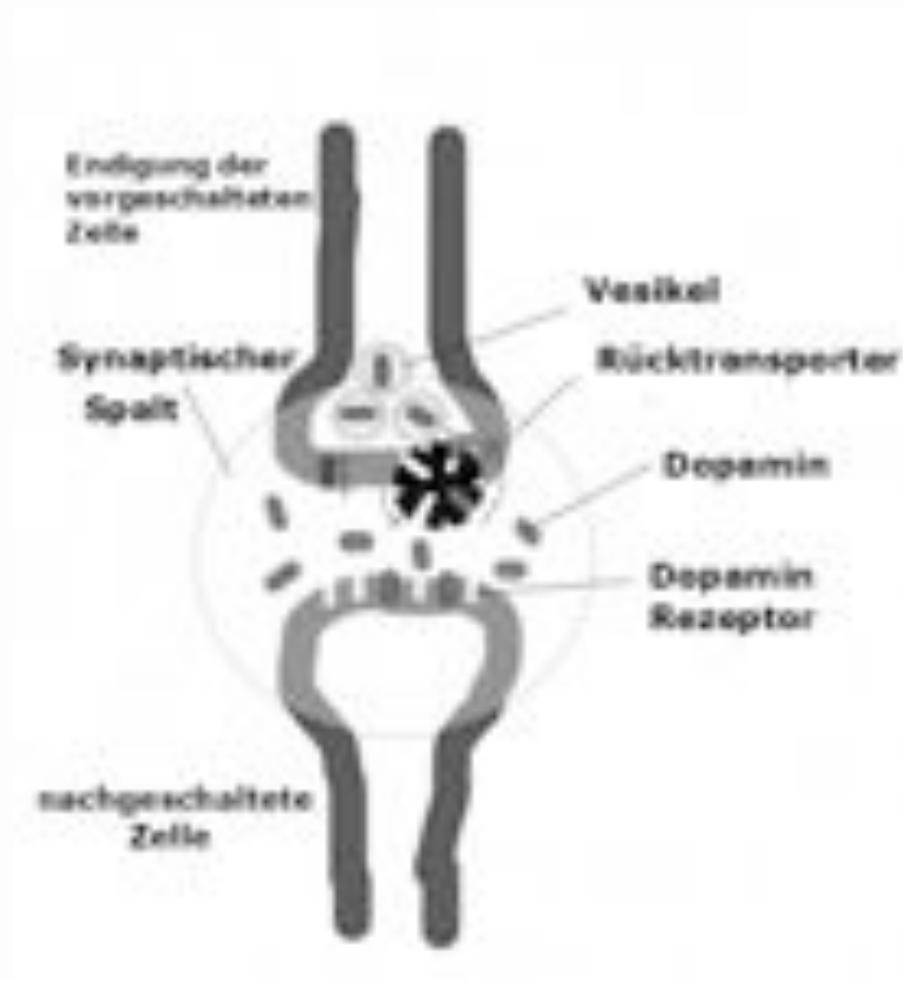
Aktivitäts- und Energieniveau



Nervenzellen



Synapse: Transmittoren, Re-Uptake



Frontalhirn, Hinterhirn, Kleinhirn, Mandel



Transmittormangel: verfrühtes Transmitter-Re-Uptake

Vernetzung der Hirnareale langsam

Impulsübertragung nur partiell

Wahrnehmungsstörungen

Frontalhirn: „RAM“ & Filter

- erniedrigte Glucose
- verminderte Perfusion
- Reifung in 3. Lebensjahrzehnt
(Unbetroffene mit 20 Jahren)



Hinterhirn: „Harddisk“ = Speicher

Kleinhirn: Motorik, Graphomotorik

Amygdala: „Einlass-Bewerter“ + oder -

Prävalenz bei Kindern

5 - 10%

Schätzungen deutlich höher

Zunahme Ritalinverbrauch

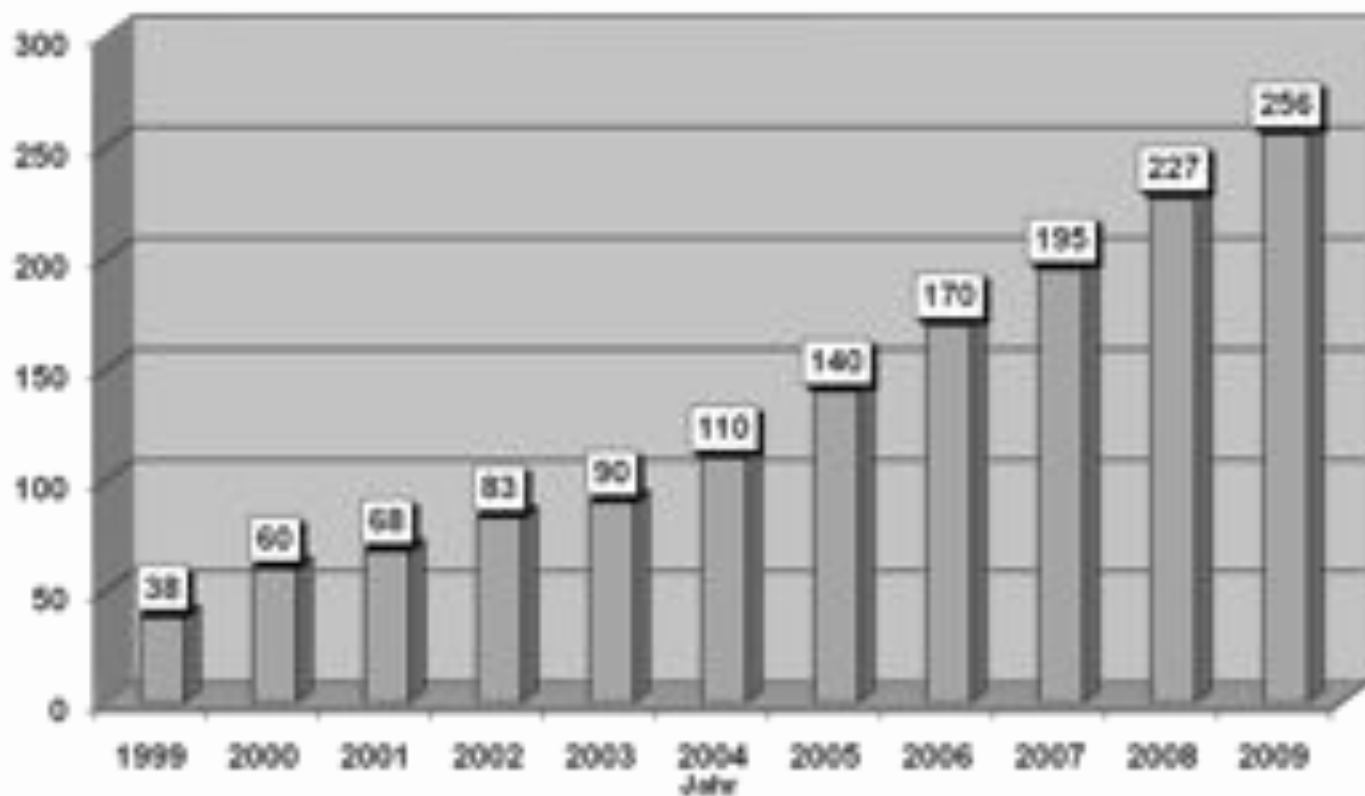
ADHS ist immer noch unterdiagnostiziert

Sensibilität für ADHS hat sich verbessert

Diagnosestellungen erfolgen vermehrt

Erklärt Erhöhung Verbrauch Methylphenhydrat

Methylphenidat in der Schweiz 1999 bis 2009: Liefermenge an Detailhandel
in kg berechnet als Methylphenidat Base



Pharmakokinetik

Methylphenhydát - Produkte

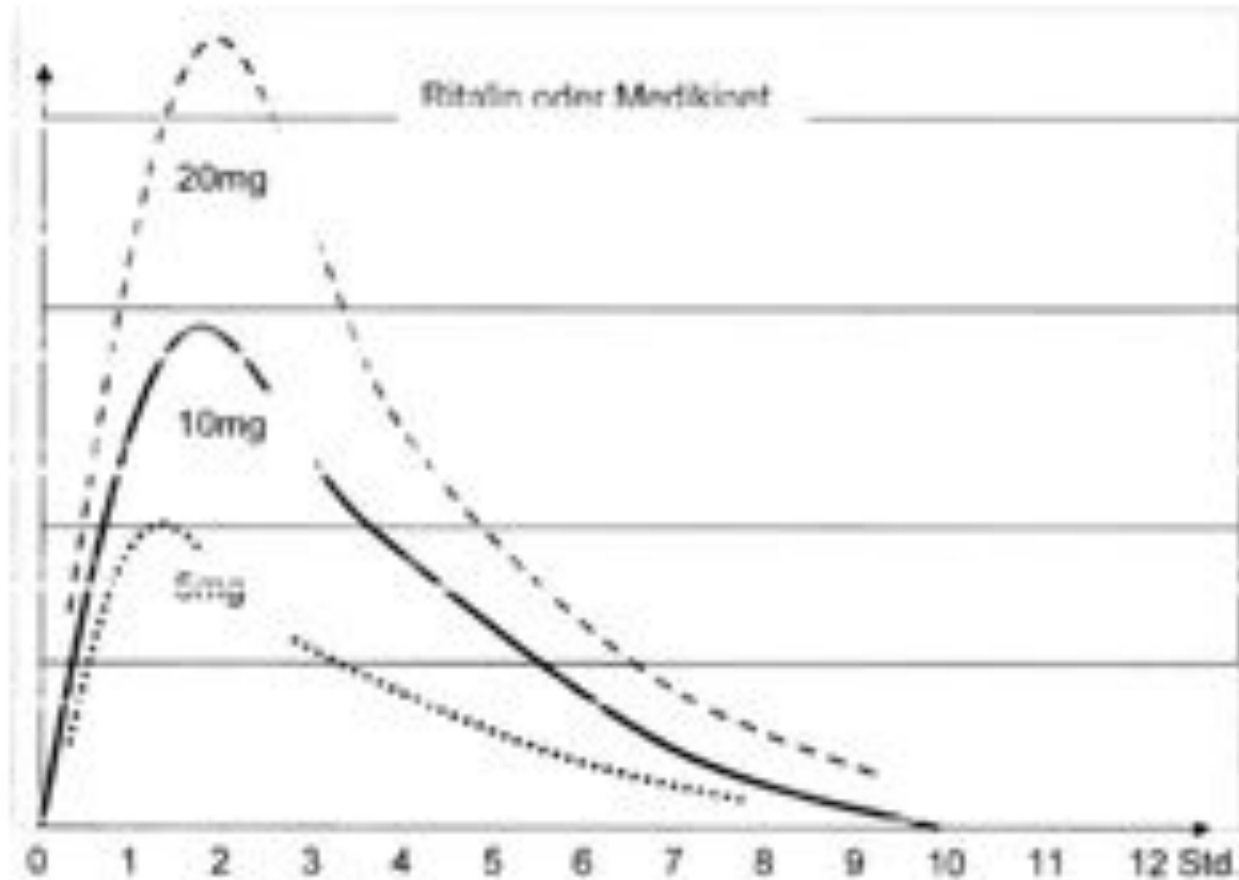
(Ritalin[®], Focalin[®], Concerta[®], Medikinet[®])

Kein Plasmaspiegel wenn Einnahme ausgesetzt
Somit bei elektiven Eingriffen/Narkosen kaum
problematisch wenn Medikation ausgesetzt

Notfalleingriffe unter Medikation:

QT Problematik EKG, Rhythmusstörungen

MPH Bioverfügbarkeit am Folgetag nach Absetzen max. 5%



Pharmakokinetik Atomotoxin

Strattera[®]

Wirkt noradrenerg

Spiegelwirkung / Gewöhnung des Gehirns

Keine Studien bezüglich Interaktion mit Lachgas

EKG: QT Verlängerung beschrieben

Längere Halbwertszeit als Methylphenhydlat:

HWZ 3.6 bis 21 Std je nach Stoffwechsellyp

Klinisch: Nach 3 -5 Tagen keine Wirkung mehr