

„Aus der UAW-Datenbank“

Akutes Leberversagen unter Methylphenidat-Therapie

Informationen zur Indikation und Verordnung von Methylphenidat

Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren indiziert, wenn sich andere Maßnahmen als therapeutisch unzureichend erwiesen haben (1). Die Behandlung muss dabei unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Eine therapeutische Gesamtstrategie sollte sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen beinhalten.

Methylphenidat ist ein Abkömmling von Amphetamin und Hemmstoff der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin. Es unterliegt der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung und war im Jahr 2013 mit 56,7 Mio. definierten Tagesdosen das am meisten verordnete Psychostimulans in Deutschland (2).

Methylphenidat hat ein hohes Potenzial für UAW bei Kindern und Jugendlichen, wobei laut Fachinformation Schlaflosigkeit, Nervosität und Kopfschmerzen am häufigsten beobachtet werden (≥ 1 von 10 Patienten). Studien aus Deutschland (3), Großbritannien (4) und den USA (5) berichten, dass neben Impfstoffen Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen den größten Anteil der gemeldeten UAW ausmacht.

In den letzten Jahren wurde ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gelegt. 2009 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ein Risikobewertungsverfahren zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen durchgeführt, in dem auch psychiatrische Erkrankungen sowie Einflüsse von Methylphenidat auf das Wachstum und die sexuelle Reifung untersucht wurden. Die Bewertung ergab ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, es wurde keine Notwendigkeit gesehen, die Verschreibung von Methylphenidat einzuschränken. Die Rahmenbedingungen für die Verordnung des Wirkstoffes wurden jedoch konkretisiert (6). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass verlässliche Daten zur Langzeitsicherheit von Methylphenidat fehlen.

Fallbericht (AkdÄ-Fallnummer: 162720)

Berichtet wird über einen 16-jährigen Jungen ohne somatische Vorerkrankungen. Es bestand keine regelmäßige Medikation mit Ausnahme einer Methylphenidat-Therapie (Concerta[®] 54 mg Retard-Tabletten) seit knapp zwei Jahren zur Behandlung einer ADHS. In der Familienanamnese sind keine Leber-, Nieren- oder immunologischen

Erkrankungen bekannt. Etwa ein halbes Jahr nach Beginn der Methylphenidat-Therapie hatte eine Kontrolle unauffällige Leberwerte ergeben. Knapp anderthalb Jahre später fiel der Patient mit Sklerenikterus und epigastrischen Bauchschmerzen auf, nachdem schon seit einigen Wochen eine diskrete Leistungsminderung beobachtet worden war. Kurz darauf zeigte sich eine rasch progrediente Leberschädigung (GPT/ALT 2976, GOT/AST 2122, AP 212 U/l, Gesamtbilirubin 24,5 mg/dl, INR 1,84). Wegen zunehmender Somnolenz, Anstieg des Ammoniaks und schwerer Koagulopathie erfolgten bei akutem Leberversagen zunächst Plasmapheresen in Kombination mit Hämodialyse und schließlich mit dringlicher Indikation (High-Urgency Listung) eine orthotope Lebertransplantation. Nach dann erfreulichem weiterem Verlauf konnte der Patient in gutem Allgemeinzustand nach etwa fünf Wochen aus der stationären Behandlung entlassen werden. Als Ursache des akuten Leberversagens ergaben sich keine Hinweise auf Infektionen (einschließlich Hepatitis A, B, C, D, E, CMV, EBV, HHV, Parvovirus B19, Herpes simplex 1/2, Adeno- und Echoviren, VZV, Masern), Substanzabusus, Autoimmunerkrankungen oder Stoffwechsellstörungen. Unter Einbeziehung des histopathologischen Befunds wurde daher die Dauerbehandlung mit Methylphenidat als wahrscheinlich ursächlich für die schwere Leberschädigung gesehen.

Arzneimittelinduzierte Leberschädigungen

Arzneimittelinduzierte Leberschädigungen (drug-induced-liver injury, DILI) lassen sich in zwei Gruppen einteilen (7). Die intrinsische DILI ist dosisabhängig und vorhersehbar, wie beispielsweise die Paracetamol-Toxizität bei Überdosierung. Im Gegensatz dazu ist die idiosynkratische DILI dosisunabhängig und lässt sich nicht durch die bekannten pharmakologischen Eigenschaften erklären. Sie ist beim einzelnen Patienten deshalb nicht vorhersehbar.

Letztere ist für den Großteil der hepatotoxischen Reaktionen in Verbindung mit einer Medikamenteneinnahme verantwortlich. Die idiosynkratische DILI ist selbst bei Patienten, die Medikamente mit bekanntem hepatotoxischen Potenzial einnehmen, sehr selten. Bei Patienten mit Medikamenteneinnahme wird von einer Häufigkeit von 1/10.000 bis 1/100.000 ausgegangen (8).

Die klinische Symptomatik der DILI ist sehr breit gefächert und umfasst unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen oder Schmerzen im rechten Oberbauch. Zu den auffälligeren Symptomen gehören Stuhlfärbung, Dunkelfärbung des Urins und ein Ikterus als Zeichen einer toxischen Hepatitis und Cholestase.

Leberschäden im Zusammenhang mit Methylphenidat

In der Primärliteratur wurde bisher nur vereinzelt über Leberschädigungen unter Methylphenidat berichtet (9–12). In zwei Fällen handelte es sich um missbräuchliche, intravenöse Gaben von Methylphenidat (9; 10). Im Tiermodell konnte eine Schädigung der Leber durch sehr hohe Dosen Methylphenidat gezeigt werden (13). Die Übertragbarkeit auf den Menschen und die Vergleichbarkeit mit den therapeutisch eingesetzten Dosierungen ist nicht geklärt.

In der Fachinformation werden Leber- und Gallenerkrankungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Methylphenidat erwähnt (1): Gelegentlich (1/1.000 bis $< 1/100$) treten erhöhte Leberenzymwerte auf und sehr selten ($< 1/10.000$) wird eine abnormale Leberfunktion einschließlich Leberkoma beobachtet. ▶

Im deutschen Spontanmeldesystem (Online-Datenbank des BfArM, Stand 01.12.2014) sind 1368 Verdachtsberichte von Nebenwirkungen von Methylphenidat erfasst. Die meisten gemeldeten Reaktionen betreffen das Nervensystem oder psychiatrische Erkrankungen. In etwa 100 Berichten werden Nebenwirkungen an der Leber gemeldet, am häufigsten Erhöhungen verschiedener Leberenzyme, wie AST/GOT, ALT/GPT oder Gamma-GT. In Einzelfällen werden unspezifische Leberschädigungen oder Hepatitiden berichtet.

Eine prospektive Beobachtungsstudie in den USA untersuchte in den Jahren 2004 bis 2009 DILI-Verdachtsfälle bei Erwachsenen und Kindern (14). Dabei konnte unter 30 pädiatrischen Fällen in einem Fall ein Zusammenhang mit der Einnahme von Methylphenidat hergestellt werden. Eine europäische Arbeitsgruppe untersuchte 9036 Fälle von Leberschädigung bei Kindern und Jugendlichen im Zeitraum von 2000 bis 2006 anhand der Daten des internationalen Spontanmeldesystems VigiBase (15). Dabei war Methylphenidat mit 96 identifizierten Fällen auf Platz 11 der am häufigsten mit Hepatotoxizität in Verbindung gebrachten Medikamente.

Fazit und Empfehlung der AkdÄ

Bei Patienten unter Methylphenidat-Therapie können sehr selten medikamenteninduzierte Leberschädigungen auftreten, die im Einzelfall bis zum akuten Leberversagen führen können. Aus diesem Grund sollten behandelnde Ärzte auf Anzeichen von Hepatotoxizität achten und eine medikamentöse Genese differenzialdiagnostisch berücksichtigen, wenn unter laufender Therapie ein Leberschaden auftritt. Auch sollten Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen regelmäßig klinisch und durch Bestimmung der Leberwerte überwacht werden.

Nicht nur wegen des Risikos von Nebenwirkungen an der Leber sollte Methylphenidat ausschließlich gemäß den Voraussetzungen in der Fachinformation verordnet werden. Die Kontraindikationen müssen dabei streng eingehalten und Überdosierungen vermieden werden. Verdachtsfälle von hepatischen Ereignissen und anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Methylphenidat sollten der AkdÄ mitgeteilt werden, z. B. über das elektronische Meldeformular auf der Homepage (www.akdae.de).

LITERATUR

- Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation Concerta® 18 mg/36 mg/54 mg Retardtabletten. Stand: Oktober 2013.
- Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B: Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014: Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2014; 921–65.
- Knopf H, Du Y: Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 409–417.
- Hawcutt DB, Mainie P, Riordan A, Smyth RL, Pirmohamed M: Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000–2009. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 437–46.
- Lee WJ, Lee TA, Pickard AS, Caskey RN, Schumock GT: Drugs Associated with Adverse Events in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 918–26.
- European Medicines Agency (EMA): European Medicines Agency makes recommendations for safer use of Ritalin and other methylphenidate-containing medicines in the EU: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014589.pdf. Press Release vom 22.01.2009.
- Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI: Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 286–92.
- Bjornsson ES: Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 115–22.
- Mehta H, Murray B, Loludice TA: Hepatic dysfunction due to intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 149–51.
- Stecyk O, Loludice TA, Demeter S, Jacobs J: Multiple organ failure resulting from intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 597–9.
- Lewis JJ, Iezzoni JC, Berg CL: Methylphenidate-induced autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 594–7.
- Goodman CR: Hepatotoxicity due to methylphenidate hydrochloride. *N Y State J Med* 1972; 72: 2339–40.
- Roberts SM, Harbison RD, Roth L, James RC: Methylphenidate-induced hepatotoxicity in mice and its potentiation by beta-adrenergic agonist drugs. *Life Sci* 1994; 55: 269–81.
- Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N: Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 182–9.
- Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, et al.: Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 721–8.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □