

Livshotande hjärtsvikt av ADHD - medicinering

Fem patientfall beskrivs

GERHARD WIKSTRÖM, överläkare, docent
gerhard.wikstrom@medsci.uu.se
PER KVIDAL, överläkare, med dr
EMIL HAGSTRÖM, kardiolog, med dr; samtliga kardiologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala; institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Dilaterad kardiomyopati är ett bildmässigt begrepp som egentligen beskriver storleksökning av vänster kammare. I dagligt tal menar man ett flertal sjukdomar som har dilatation av hjärtat som gemensam nämnare. Orsakerna kan vara flerfaldiga, där läkemedel, alkohol och toxiner spelar en roll, infektioner och genetik en annan. I våra fem fall rör det sig om hjärtpåverkan sannolikt orsakad av ADHD-medicinering.

PATIENTERNA

Fall 1 rör en 20-årig man som sökte akut på grund av andningsbesvär. I anamnesen beskrev patienten att han är frisk, fränsett att han har diagnosen ADHD, är icke-rökare och dricker inte alkohol. Behandlingen för ADHD har pågått i åtta år, och under det senaste året hade han fått maximal dosering av metylfenidat (Concerta). När patienten sökte vård hade han två veckors anamnes på ansträngningsutlöst andfåddhet, även nattetid. Efter gångprov, en sträcka på 100–200 m, fick patienten svår andnöd. Han var takykard, puls 134 slag/minut, och hade pittingödem till övre delen av lären, halsvensstas två tvärfingrar bred och hepatomegali.

Patientens hjärtfunktion bedömdes till klass IV enligt NYHA (New York Heart Association). Ekokardiografi visade klart nedsatt ejektionsfraktion i vänster kammare med generell hypokinesi. Vänster kammare och förmak var tydligt dilaterade, med en slutdiastolisk kammardiameter på 7 cm. Det förelåg mitralisinsufficiens av drygt måttlig grad. Höger kammare var utan anmärkning. Efter inskrivningen satte man ut ADHD-medicineringen, och pretransplantationsutredning påbörjades då tillståndet bedömdes som allvarligt.

Patienten förbättras dramatiskt på hjärtsviktsbehandling med ACE-hämmare, betablockad, digitalis och spironolakton och kunde efter en veckas vård skrivas ut. Utskrivningsdiagnosen blev dilaterad kardiomyopati, där metylfenidat var möjlig utlösande orsak. Patienten ordinerades tung hjärtsviktsbehandling med digitalis, diuretikum, warfarin samt upptrappande doser av ACE-hämmare, spironolakton och betablockad.

En månad senare återinskrivs patienten för vidare utredning. Hjärtkateterisering med biopsi utfördes, där PAD visade en bild som vid idiopatisk dilaterad kardiomyopati (Tabell II). Ergospiometri utfördes som led i pretransplantationsutred-

TABELL I. Läkemedel vid ADHD.

Handelsnamn	Aktiv substans
Concerta, Ritalin, Medikinet, Equasym	Metylfenidat
Modiodal	Modafillin
Strattera	Atomoxetin
Metamina (licenspreparat)	Dexamfetamin

ningen och visade måttligt sänkt arbetsförmåga, 155 W, flack blodtrycksutveckling med maximalt blodtryck 120 mm Hg systoliskt och för åldern måttligt sänkt syreupptagsförmåga på 29 ml/kg/minut.

Patienten fortsatte med oförändrad läkemedelsbehandling. Han förbättrades ytterligare, och upprepade arbetsprov och sex minuters gångprov visade att patienten var cirkulatoriskt stabil. Ekokardiografi visade dock en fortsatt uttalat nedsatt vänsterkammarfunktion. Vid återbesöket 13 månader efter hjärtsviktsdebuten hade patienten inte längre några fysiska begränsningar. Ekokardiografi visade fullständigt normaliserad vänsterkammarfunktion, och warfarin seponerades.

Fall 2 rör en 70-årig yrkesverksam kvinna med ADHD-diagnos som stod på dexamfetamin (Metamina) och som inkom med dyspné (Tabell II). I anamnesen fann man kombinerat bruk av alkohol och dexamfetamin. Båda substanserna förekom i relativt höga doser (patienten drack cirka en flaska vin dagligen). Ekokardiografi visade markerat nedsatt vänsterkammarfunktion. Patientens svullen buk och benödem och bedömdes vara i funktionsklass NYHA III, således allvarlig hjärtsvikt. Diagnosen blev dilaterad kardiomyopati orsakad av dexamfetamin i kombination med alkohol.

Efter minskning av dexamfetamin till lägsta möjliga dos, då patienten krävde att få ha kvar behandlingen, förbättrades symtomen. Behandling med betablockad, aldosteronantagonist och ACE-hämmare sattes in. På grund av biverkningar var det svårt att titrera upp läkemedlen. Ytterligare förbättring av vänsterkammarfunktionen sågs efter cirka tre månaders hjärtsviktsbehandling och ytterligare minskning av dexamfetaminindosen. Patienten slutade helt med alkohol, hjärtfunktionen förbättrades och hon kunde återgå till yrkesarbete cirka sex månader efter att dexamfetamin satts ut. NT-proBNP sjönk, ben- och buksvullnaden minskade och patienten kan åter gå i rapport utan dyspné.

Fall 3 rör en 35-årig kvinna som inkom för utredning av svår hjärtsvikt, funktionsklass NYHA IV. Patienten behandlades för myokardit på 1980-talet och hade besvär i form av irriterad tarm (IBS). Hon har medicinerat med kombinationen metylfenidat (Concerta) och det antidepressiva läkemedlet venlafaxin (Efexor) i cirka sex månader. Sex månader efter att behandling med metylfenidat påbörjats ställdes diagnosen utta-

■ sammanfattat

Debut av hjärtsvikt hos yngre patienter är ovanligt. I ett fåtal fall kan alkohol eller centralstimulerande nar-kotika, framför allt amfetamin och dess derivat, samt i ovanliga fall psykofarmaka leda till svår hjärtsvikt. Vi beskriver fem patienter från 18 år och uppåt som alla hade läkemedelsbehandlats för ADHD i sex månader till åtta år och utvecklade måttlig till uttalad dilaterad kardiomyopati, vars genes sannolikt är den centralstimulerande komponenten i läkemedel för ADHD.

lat sänkt vänsterkammerfunktion med en ejektionsfraktion på 10–15 procent. Sjukdomsbilden talade för dilaterad kardiomyopati, vilket bekräftades vid myokardbiopsi tagen i samband med högerkateterisering (Tabell II).

Patienten fick en implanterbar defibrillator efter registrerade episoder med korta ventrikulära takykardier i kombination med biventrikulär pacing på grund av skänkelblock. Metylfenidat sattes ut i samband med detta. Patienten behandlades med ACE-hämmare, betablockad, aldosteronantagonist och diuretika. Vid förnyad kontroll tre månader efter diagnosen var patienten klart förbättrad och hade funktionsklass NYHA II. NT-proBNP hade normaliserats och ekokardiografi visade normal vänsterkammerfunktion.

Fall 4 rör en 60-årig man med ADHD-diagnos och stort intresse för viner som inkom med hjärtsviktssymtom. Han behandlades med dexamfetamin (Metamina) i varierande men höga doser. Symtomen var som vid svår hjärtsvikt (funktionsklass NYHA IV): ortopné, benödeme och svår andnöd i vila. Ekokardiografi visade en tydligt dilaterad vänsterkammer. Hjärtkateterisering med biopsi utfördes. PAD visade en blandad bild med inflammation och hypertrofiska myocyter (Tabell II).

Patienten var av flera skäl inte villig att minska dosen av dexamfetamin, men efter en del kompromissande gick han med på det i kombination med att hjärtsviktsbehandling påbörjades. Under de kommande månaderna förbättrades patienten klart till funktionsklass II och fortsatte med sitt aktiva yrkesliv.

Fall 5 rör en 18-årig man – tidigare frisk, utöver mångåriga besvär med koncentrationssvårigheter och aggressivt beteende – med diagnosen ADHD. Patienten behandlades initialt med atomoxetin (Strattera) men hade under de senaste två åren bytt till metylfenidat (Ritalin). Patienten inkom med några dagars anamnes på dyspné och tryck över bröstet; i samband med det även feber. Ekokardiografi visade globalt lindrigt sänkt vänsterkammerfunktion med uttalad hypokinesi i septum, inferiora och bakvägg. Metylfenidat seponerades.

Behandling startades med ARB i medelhög dos och upp-titrerande dos av betablockad. En månad senare genomfördes arbetsprov, som visade ordinär arbetskapacitet med en uttalad T-vågsinvertering inferiort i vila, som reverserades, med tillkomst av ST-höjningar inferiort under arbete. Ytterligare ett par månader senare genomfördes ekokardiografi, som nu var utan regional eller global funktionspåverkan, och myokardskintigrafi visade normala förhållanden, där den tidigare kraftiga T-vågsinverteringen helt hade gått i regress, med en beräknad ejektionsfraktion på 63 procent. Patienten blev helt återställd.

DISKUSSION

Vi har beskrivit fem patienter med hjärtsvikt som debuterade under läkemedelsbehandling för ADHD (Tabell II). Samtliga förbättrades väsentligt efter utsättning eller dosminskning. Hos den 20-åriga patienten (fall 1) sågs en mirakulös utläkning, med subjektiv och objektiv normalisering av hjärtfunktionen. För patient nummer 2 och 4 var bilden mer komplicerad: det förekom troligen överanvändning av dexamfetamin och dessutom ett alkoholintag i överkant. Båda substanserna är kopplade till kardiotoxicitet.

För patient nummer 3 var bilden något annorlunda än för de föregående två som inte hade någon hjärtanamnes eller tidigare myokardit, men tolkningen blir att ADHD-behandlingen

»Man bör nog förorda en försiktig hållning och sätta in läkemedelsbehandling när nyttan överväger riskerna.«

hade bidragit till utvecklingen av hjärtsvikt då utsättning av läkemedlen och insättning av hjärtsviktsterapi gav en dramatisk förbättring av vänsterkammerfunktion. Den femte patienten hade en lindrigare hjärtsvikt både objektivt och subjektivt, och efter utsättning av ADHD-medicineringen blev han mycket snabbt helt återställd. Precisionen i diagnostiken grumlans något av att det förelåg en viss misstanke om myokardit.

Centralnervös aktivering av hjärtat

Amfetaminanaloger och flera andra psykofarmaka har som specifik verkan att frisätta och höja noradrenalin-nivåerna vid nervändsluten, och effekten man eftersträvar är av rent centralnervös natur [1]. Kronisk sympatikusaktivering orsakar försämrat betaadrenoreceptormedierat inotropiskt svar i hjärtat, myocytopoptos och dessutom pumpsvikt via vänsterkammerdilatation [2]. Hur mekanismerna för de negativa effekterna på hjärtat medieras vid centralnervös aktivering är oklart, men en ökning av det diastoliska trycket i hjärtat ses reflexmässigt vid aktivering av det katekolaminerga systemet i frontalloberna.

Dessa två mekanismer torde vara rimliga förklaringar, eller åtminstone starkt bidra, till uppkomsten av hjärtsvikt hos patienter som behandlas med amfetaminanaloger och hos missbrukare av amfetamin. Vidare är känsligheten för noradrenalinfrisättning mycket individuell, varför man inte kan förvänta sig snabba och likartade reaktioner hos alla patienter [3]. Den genetiska bakgrunden till att olika individer har olika känslighet för dessa droger är också delvis förklarad [4, 5].

Den farmakologiska behandlingen vid hjärtsvikt inriktas direkt och indirekt på att dämpa aktiviteten i det sympatiska nervsystemet, inte minst i njurarna, men även lokalt i hjärtat [4].

Andra fallrapporter

I Norge, där många medicinerar för ADHD, finns också ett fall med metylfenidatutlöst kardiomyopati beskrivet [6]. Fallet är dock allvarigare än våra och utgången oviss. Flera andra fallrapporter med allvarliga komplikationer förekommer i litteraturen [7–9]. En komplicerande faktor för yngre, ovana kolleger är svårigheten att kliniskt ställa diagnosen hjärtsvikt utan stöd av NT-proBNP och ekokardiografi. Vidare är de studier som undersöker preparatets säkerhet sällan tillräckligt långa i tid [10]. Det är värt att notera att våra unga patienter hade behandlats länge (2–8 år). Extra försiktighet bör dessutom iaktas vad gäller kombinationer med vissa antipsykotiska läkemedel och ADHD-terapi [9, 11].

I en stor retrospektiv analys publicerad i JAMA fann man ingen ökad risk för allvarliga hjärt-kärlkomplikationer hos patienter som behandlades med läkemedel mot ADHD [12]. I studien registrerades framför allt incidensen av hjärtinfarkt, plötslig död och stroke, medan insjuknande i måttlig till svår hjärtsvikt är mindre tydligt beskrivet och behandlingstiden kort (median 0,33 år).

Risken med utökad behandling

ADHD och besläktade tillstånd skapar ofta stort lidande för patienterna och deras omgivning. Diagnoserna är vanliga i

TABELL II. Patientkaraktäristika.

	Patientfall				
	1	2	3	4	5
Vid diagnos					
Ålder, år	20	70	35	60	18
Kön	Man	Kvinna	Kvinna	Man	Man
Läkemedelsbehandling	Metylfenidat	Dexamfetamin + alkoholöverkonsumtion	Metylfenidat + venlafaxin	Dexamfetamin + alkoholöverkonsumtion	Metylfenidat
Dos, mg	72	Högdos	54	Högdos	50
Behandling, antal månader	96	>24	6	>24	24
Aktuell dos, antal månader	12	>12	6	Okänt	18
Ejektionsfraktion, procent	15–30	15–30	10–15	10–15	30–45
NT-proBNP (ng/l)	6 244	2 000	1 860	500	Ej taget
PAD	Dilaterad kardiomyopati med glatta muskelceller i endokardiet och viss fibros. Ingen hypertrofi, inflammation eller inlagringssjukdom	Ej utfört	Dilaterad kardiomyopati med glatta muskelceller i endokardiet	Blandbild med inflammation och hypertrofi	Ej utfört
NYHA-klass	IV	IV	III	IV	III
Efter utsättning av läkemedel					
Ejektionsfraktion, procent	>50	35–40	>50	>50	>50
Tid för ekokardiografi, månader	13	12	3	24	3
NYHA-klass vid uppföljning	I	II	II	II	I
NT-proBNP, ng/l	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt

både Sverige och övriga Norden. Tillstånden är sannolikt underdiagnostiserade, där de som förespråkar farmakologisk behandling anser att en mer aktiv strategi bör användas för att finna patienter med diagnoserna för att överväga läkemedelsbehandling. Det är svårt att veta hur det somatiska utfallet kommer att bli vid en ökad behandlingsfrekvens i populationen, speciellt i ljuset av våra erfarenheter av svår hjärtsvikt hos patienter som läkemedelsbehandlats. Man bör nog förordna en försiktig hållning och sätta in läkemedelsbehandling när nyttan överväger riskerna.

Riktlinjer finns för kardiovaskulär riskvärdering av patienter som ska ställas på ADHD-medicinering [11, 12]. Vår bedömning är dock att de aktuella riktlinjerna inte hade varit till någon hjälp för våra fem patienter som utvecklade måttlig till livshotande hjärtsvikt som sannolik biverkan till läkemedelsbehandlingen.

VÅRT FÖRSLAG

Vårt förslag är att i samband med initiering av ADHD-medicinering aktivt leta efter ökad risk för hjärtsvikt, ärftlighet för hjärtsvikt, överintag av alkohol, förekomst av andra hjärt-kärlsjukdomar, hypertoni etc.

Mät NT-proBNP och gör EKG-undersökning i samband med behandlingsstarten. Följ patienterna noga, gärna med upprepade undersökningar av NT-proBNP, EKG och kliniskt status med regelbundna intervall, tex en gång per år. Om undersökningarna inte visar normala förhållanden undersök patienten med ekokardiografi.

Om patienten har ökad risk att drabbas av hjärtsvikt bör man tillämpa stor försiktighet vid behandlingen eller helt avstå. Hos patienter med tecken till påverkad hjärtfunktion bör man, baserat på de fysiologiska och farmakologiska mekanismerna hos amfetaminanaloger, sannolikt helt avstå från behandling innan eventuella nya data talar för att det är säkert.

Vi vill slutligen understryka att vår presentation är en re-

trospektiv fallbeskrivning, och det krävs prospektiva och/eller större registerstudier som specifikt har hjärtsvikt som utfallsvariabel för att beskriva eventuella samband tydligare.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Esler M, Kaye D. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev.* 2000;5(1):17-25.
2. Osadchii OE, Norton GR, McKechnie R, et al. Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic beta-adrenoreceptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4):H1898-905.
3. Kaye DM, Smirk B, Finch S, et al. Interaction between cardiac sympathetic drive and heart rate in heart failure: modulation by adrenergic receptor genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(10):2008-15.
4. Regitz-Zagrosek V, Hoehner B, Bettmann M, et al. Alpha2C-adrenoreceptor polymorphism is associated with improved event-free survival in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27(4):454-9.
5. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:381-411.
6. Nymark TB, Hovland A, Bjørnstad H, et al. A young man with acute dilated cardiomyopathy associated with methylphenidate. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):477-9.
7. Daly MW, Custer G, McLeay PD. Cardiac arrest with pulseless electrical activity associated with methylphenidate in an adolescent with a normal baseline echocardiogram. *Pharmacotherapy.* 2008;28(11):1408-12.
8. Dadfarmay S, Dixon J. A case of acute cardiomyopathy and pericarditis associated with methylphenidate. *Cardiovasc Toxicol.* 2009;9(1):49-52.
9. Ghanizadeh A. A commentary on »A young man with acute dilated cardiomyopathy associated with methylphenidate«. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:525.
10. Adler LA, Orman C, Starr HL, et al. Long-term safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-titration, 1-year study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(1):108-14.
11. Bélanger S, Warren A, Hamilton R, et al. Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth. *Pediatric Child Health.* 2009;14(9):579-92.
12. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA.* 2011;306(24):2673-83.