

Folia Pharmacotherapeutica februari 2025

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Langdurig gebruik van ADHD-medicatie en cardiovasculair risico: nieuwe gegevens**Kernboodschappen**

- Er bestaat al lang ongerustheid over de cardiovasculaire risico's bij langdurig gebruik van ADHD-medicatie.
- Nieuwe observationele gegevens, hoofdzakelijk verzameld bij volwassenen, vinden een verband tussen langdurige inname van ADHD-medicatie (meestal methylfenidaat) en cardiovasculaire events.
- Deze gegevens onderstrepen het belang om bij het voorschrijven van ADHD-medicatie de voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties in acht te nemen en de noodzaak van de behandeling regelmatig te evalueren.

Bezorgdheid over langdurig gebruik van ADHD-medicatie

Er bestaat al lang **ongerustheid over de cardiovasculaire risico's** (plotse hartdood, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hartfalen, hartritmestoornissen, hypertensie) bij chronisch gebruik van centrale stimulantia (methylfenidaat, lisdexamfetamine) en atomoxetine bij kinderen en volwassenen met ADHD. De meeste gegevens lijken geruststellend mits in acht nemen van de voorzorgen en contra-indicaties [zie Folia november 2016 en Folia mei 2012]. Bijkomende gegevens zijn evenwel noodzakelijk om de risico's bij langdurige ADHD-behandeling beter in kaart te brengen.

Nieuwe gegevens uit observationele studies

We bespreken **twee nieuwe studies**, de ene bij kinderen en volwassenen, de andere enkel bij volwassenen, die hierover **verschenen in 2024**.

- Een **Zweedse, populatiegebaseerde, nested case-control studie**^{1,2} onderzocht bij patiënten met ADHD het verband tussen langdurig gebruik van ADHD-medicatie en het risico op cardiovasculaire events. Methylfenidaat was de meest gebruikte medicatie en daarna, in veel mindere mate, atomoxetine en lisdexamfetamine. Het betrof overwegend volwassenen van 25 jaar of ouder (mediane leeftijd ca. 42 jaar); 16% was jonger dan 25 jaar (mediane leeftijd ca. 16 jaar, ongeveer een kwart jonger dan 12 jaar).



- Deze populatiegebaseerde, nested case-control studie verzamelde Zweedse gezondheidsgegevens over ADHD-diagnoses, gebruik van ADHD-medicatie en cardiovasculaire aandoeningen over een periode van 14 jaar (2007-2020).
- De "cases" waren patiënten met een diagnose van ADHD en een cardiovasculaire aandoening: ischemische hartaandoening (4,7%), cerebrovasculaire aandoening (6,8%), arteriële hypertensie (40,5%), hartfalen (3,6%), hartritmestoornissen (12,6%), trombo-embolische aandoening (12,1%), arteriële aandoening (5,6%) of andere hartaandoening (17,5%). Elke "case" werd gematcht met ongeveer 5 patiënten met ADHD zonder cardiovasculaire aandoening (gematcht op basis van leeftijd, geslacht en tijdstip van eerste diagnose van ADHD ; de "controls").
- De leeftijd van de cases (n= 10 388) en controls (n= 51 672) was mediaan 35 jaar (16% jonger dan 25 jaar met een mediane leeftijd van 15,8 jaar; IQR 12,3-19,6 jaar), 59% waren mannen en 84% kreeg ADHD-medicatie voorgeschreven in de studieperiode. Methylfenidaat was de meest afgeleverde ADHD-medicatie (76% had dit ooit gekregen tijdens de studieperiode), gevolgd door atomoxetine (23%) en lisdexamfetamine (18%).
- De studie corrigeerde voor opleidingsniveau, comorbiditeit en middelenmisbruik.

De studie vond een statistisch significant verhoogd risico van cardiovasculaire events vanaf meer dan 1 jaar blootstelling aan ADHD-medicatie, in vergelijking met geen blootstelling. **Hoe langer de behandelingsduur, hoe hoger het risico** op cardiovasculaire events: per extra jaar blootstelling nam

het toe met 4%. Een **hogere dosis** ging gepaard met een hoger risico.

⊕
Risico volgens behandelingsduur (adjusted odds' ratio en 95%-BI):

- 0 tot 1j : 0,99 (0,93 tot 1,06)
- 1 tot 2j : 1,09 (1,01 tot 1,18)
- 2 tot 3j : 1,15 (1,05 tot 1,25)
- 3 tot 5j : 1,27 (1,17 tot 1,39)
- >5j : 1,23 (1,12 tot 1,36)

Risico volgens dosis (adjusted odds' ratio en 95% BI):

- DDD \leq 1 : 1,0 (0,97 tot 1,03)
- 1 < DDD \leq 1,5 : 1,01 (0,99 tot 1,03)
- 1,5 < DDD \leq 2 : 1,04 (1,02 tot 1,05)
- DDD > 2 : 1,05 (1,03 tot 1,06)

De risicotoename was statistisch significant voor **hypertensie en voor de arteriële aandoeningen** (gedefinieerd als atherosclerose, aneurysma, perifere vaatlijden), maar niet voor de andere cardiovasculaire events.

Vergelijkbare risicotoenames werden gevonden voor de patiënten jonger dan 25 jaars (mediane leeftijd 16 jaar) en voor deze ouder dan 25 jaar (mediane leeftijd 42 jaar), en ook voor vrouwen en mannen.

Analyse van de geneesmiddelen apart toonde voor atomoxetine enkel een risicotoename in het 1^{ste} behandelingsjaar.

- Een bespreking in *Worst Pills Best Pills* vermeldt naast de hoger vermelde case-control studie ook een **Deense, populatiegebaseerde retrospectieve cohortstudie** bij volwassenen (mediane leeftijd van 31 jaar, 56% mannen) die voor het eerst medicatie kregen voor hun ADHD.^{3,4} De studie vond dat personen die een jaar na de opstart nog steeds ADHD-medicatie gebruikten (\geq 1 DDD; voornamelijk methylfenidaat, in veel mindere mate atomoxetine en lisdexamfetamine) **in de daaropvolgende tien jaar meer risico hadden op cardiovasculaire events**, vergeleken met personen die alleen in de eerste zes maanden ADHD-medicatie gebruikten. Voor het **samengesteld eindpunt van CVA, hartfalen en acuut coronair syndroom** bedroeg de relatieve risicotoename 30% en de number needed to harm 116. Hoe hoger de dosering, hoe hoger het risico.

Een analyse van de afzonderlijke cardiovasculaire eindpunten toonde alleen een statistisch significant hoger risico voor **hartfalen**. Voor CVA was het verschil randsignificant en voor acuut coronair syndroom was er geen verschil.

⊕
- De studie selecteerde, op basis van gegevens afkomstig uit Deense nationale gezondheidsregisters, alle volwassenen die tussen 1998 en 2020 een eerste voorschrift voor ADHD medicatie kregen. 72% kreeg een voorschrift voor methylfenidaat, 16% voor atomoxetine, en 9% voor lisdexamfetamine.

- Alle nieuwe gebruikers werden ingedeeld in drie groepen op basis van de voorschriften die ze tussen zes en twaalf maanden na hun eerste voorschrift inruilden voor ADHD-medicatie : gebruik van minder dan 1 DDD (n= 31 211), gebruik van minstens 1 DDD (n= 15 696), en voormalig gebruik (geen voorschriften ingeruild tussen 6 en 12 maanden, n= 26 357).

- De analyse corrigeerde voor verschillen in cardiovasculaire voorgeschiedenis (met name hypertensie, voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte), diabetes, opleidingsniveau, geslacht en leeftijd.

- Vergeleken met voormalig gebruik was het risico bij gebruik van minstens 1 DDD als volgt:

- Samengesteld eindpunt (CVA, hartfalen en acuut coronair syndroom): RR 1,3 (95% BI 1,1 tot 1,5); *standardised absolute risk* 3,9% vs. 3%; NNH van 116.
- CVA: RR 1,2 (95% BI 1 tot 1,5); *standardised absolute risk* 2,1% vs. 1,7%; NNH van 258.
- Hartfalen: RR 1,7 (95% BI 1,3 tot 2,2); *standardised absolute risk* 1,2% vs. 0,7%; NNH van 204.
- Acuut coronair syndroom: RR 1,0 (95% BI 0,8 tot 1,2), niet statistisch significant.

- Gebruik van een lage dosis (<1 DDD) ging niet gepaard met een verhoogd risico op cardiovasculaire events.

Enkele commentaren

- Het gaat hier om **observationale studies**. De resultaten kunnen dan ook beïnvloed zijn door versturende variabelen zoals levensstijl, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en de ernst van de ADHD. Patiënten met ernstiger ADHD hebben mogelijk meer comorbiditeiten die leiden tot een minder gezonde levensstijl en dus een verhoogd cardiovasculair risico. Een voordeel van populatie-gebaseerde studies, zoals de hier besproken studies, is wel dat ze minder te lijden hebben aan selectiebias. Daarnaast vestigen de auteurs van een online commentaar op de Zweedse studie de aandacht op verschillende onderzoeken die een lichte tot matige associatie vonden tussen ADHD en cardiovasculaire en metabole aandoeningen, waaronder obesitas en type-2-diabetes. De hypothese is dat er gemeenschappelijke genetische factoren en misschien gemeenschappelijke onderliggende mechanismen zijn tussen ADHD en cardiovasculaire aandoeningen.
- **Het blijft belangrijk om de voor- en nadelen van een medicamenteuze behandeling voor ADHD geval per geval af te wegen en de noodzaak van de behandeling regelmatig te evalueren.**^{5,6} Enerzijds bevestigen deze observationale onderzoeken de noodzaak om alert te zijn op het cardiovasculaire risico bij langdurig gebruik van ADHD-medicatie. Anderzijds is gebleken uit observationeel onderzoek dat patiënten met ADHD minder kans hebben op problemen in het dagelijks leven (auto-ongevallen, onopzettelijke verwondingen, middelenmisbruik, crimineel gedrag) en betere schoolprestaties wanneer ze ADHD-medicatie nemen. Vooral het nut van een vaak levenslange behandeling van ADHD bij volwassenen met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, kan in vraag gesteld worden. Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van de meeste middelen.
- De studies leveren ons vooral meer informatie op over de risico's van methylfenidaat. Het blijft belangrijk gegevens te verzamelen over de cardiovasculaire risico's van alle ADHD-medicatie, ook de minder gebruikte producten.
- De **voorzorgsmaatregelen vermeld in het Repertorium** (zie 10.4 Middelen bij ADHD en narcolepsie) blijven van toepassing:
 - Alvorens een behandeling te starten moet een strikte diagnosestelling en evaluatie gebeuren door deskundigen in ADHD.
 - Alvorens een behandeling te starten moet door anamnese en klinisch onderzoek hypertensie en (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen worden opgespoord. Dit zijn contra-indicaties voor het gebruik van methylfenidaat, atomoxetine en lisdexamfetamine.
 - Regelmatige opvolging van de bloeddruk en de hartfrequentie dient te worden uitgevoerd conform de SKP.

Specialiteitsnamen:

- Methylfenidaat: Concerta®, Equasym®, Medikinet®, Methylfenidaat Sandoz®, Methylphenidate Viatrix®, Rilatine® (zie Repertorium)
- Atomoxetine: Atomoxetine Arega® (zie Repertorium)
- Lisdexamfetamine: Elvanse® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

- 1 Zhang L, Li L, Andell P, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and long-term risk of cardiovascular diseases. *JAMA Psychiatry* 2024;81:178-187 (doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4294)
- 2 Rédaction Prescrire. Méthylphénidate au long cours : troubles cardio-vasculaires. *La Revue Prescrire* 2024;44:668
- 3 Anonymous. New evidence that ADHD medications increase cardiovascular risk. *Worst Pills Best Pills Newsletter* article October 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1624>
- 4 Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, et al. Long-term cardiovascular risk associated with treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2024;83:1870-82 (doi:10.1016/j.jacc.2024.03.375)
- 5 Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050-6 (doi:

10.1056/NEJMra1917069)

6 Cortse S en Fava C. Editorial. Long-term cardiovascular effects of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder – Balancing benefits and risks of treatment. *JAMA Psychiatry* 2024;81:123-4.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.