

Läkemedelsbehandling av ADHD

– Ny rekommendation

Den 19 maj 2008 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte med syfte att ta fram rekommendationer för farmakologisk behandling av ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Uppmärksamhetsstörning/Hyperaktivitet). Läkemedelsrekommendationerna bygger på den dokumentation som utgjort grunden för läkemedlens godkännande, kompletterande utredningar (se bakgrundsdokumentation rörande säkerhet, effektdokumentation för vuxna samt långtidseffekter vid behandling av barn). SBU:s inventering av det vetenskapliga underlaget för behandling av ADHD hos flickor (2005) har också beaktats. Läkemedlens produktresuméer, säkerhetsdata från en pågående europeisk utredning av metylfenidat, litteraturgenomgångar samt expertgruppens samlade erfarenhet av behandling av barn och vuxna med ADHD har också beaktats.

Rekommendationen fokuserar på den farmakologiska behandlingen. Icke-farmakologiska frågor, inklusive utredning och kriterier för diagnos, (se Faktaruta 1 och 2), berörs endast översiktligt och för fördjupning hänvisas till Socialstyrelsens kunskapsöversikt ”ADHD hos barn och vuxna” från 2002 och doku-

mentet ”Så kan man göra” ett vägledningsdokument om ADHD hos vuxna utarbetat av Arbetsgruppen för Nationell psykiatrisamordnings projekt ”ADHD och autismspektrumtillstånd hos vuxna”; båda dokumenten finns på Socialstyrelsens webbplats, www.socialstyrelsen.se.

Huvudbudskap

- Läkemedelsbehandling av ADHD ska ses som en del i ett behandlingsprogram, då stödåtgärder visat sig vara otillräckliga.
- Individuellt anpassade behandlingsmål ska beskrivas innan läkemedelsbehandlingen påbörjas.
- Innan läkemedelsbehandling inleds bör
 - förutsättningarna för god följsamhet till behandlingen och behovet av stöd eller hjälpmedel beaktas
 - patient, och i förekommande fall, anhöriga och andra viktiga närstående, utbildas och informeras om läkemedelsbehandlingen
 - skattning avseende tillståndets svårighetsgrad genomföras.
- Korttidsbehandling
 - För behandling av okomplicerad ADHD finns mest erfarenhet av metylfenidat, som får betraktas som förstahandspreparat.
 - Atomoxetin kan övervägas som förstahandspreparat under vissa omständigheter, såsom vid missbruk/risk för missbruk eller annan felaktig användning i familjen alternativt i närmiljön, svåra tics eller allvarlig sömnstörning.
- Långtidsbehandling
 - Endast en mindre del av patienterna fullföljer behandlingen i långtidsstudier. Effekt- och säkerhetsdata är därför mindre övertygande.
- Läkemedelsbehandlingens effekt och säkerhet bör regelbundet utvärderas.

Bakgrund

Concerta (metylfenidat) introducerades 2002 som det första godkända läkemedlet för behandling av ADHD i Sverige. Samtidigt utfärdade Läkemedelsverket föreskrifter (LVFS 2002:7) om att narkotikaklassade läkemedel för behandling av ADHD hos barn och ungdomar endast skulle få utlämnas från apotek om det förskrivits av läkare med specialistkompetens i barn- och ungdomspsykiatri eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Efter bedömning av Läkemedelsverket har läkare med annan specialistkompetens, företrädesvis specialister i allmänpsykiatri och pediatrik, kunnat få dispens för förskrivning. En

betydande erfarenhet av centralstimulantiabehandling vid ADHD fanns sedan tidigare då preparaten under ett flertal år kunnat förskrivas på licens. I gruppen centralstimulantia som används vid behandling av ADHD ingår utöver metylfenidat även amfetamin och dexamfetamin.

Förskrivningsrätten kommer nu, genom en ny föreskrift som trädde i kraft den 1 dec 2008 att utvidgas och kommer därmed att omfatta läkare med specialistkompetens inom samtliga psykiatriska specialiteter, det vill säga barn- och ungdomspsykiatri, allmän psykiatri och rättspsykiatri samt därutöver specialistkompetenta inom barn- och ungdomsneurologi med

habilitering. Dispens kan undantagsvis beviljas av Läkemedelsverket för läkare med annan specialistkompetens.

Nu finns ett flertal läkemedel som innehåller metylfenidat i varierande styrkor och beredningsformer att tillgå. På marknaden finns även Strattera med den aktiva beståndsdelen atomoxetin. De godkända läkemedlen är samtliga endast godkända för behandling av barn med ADHD. Utöver de godkända läkemedlen finns amfetamin och dexamfetamin tillgängliga via licensförskrivning.

Representanter för sjukvården har framfört önskemål om att Läkemedelsverket skall ta fram rekommendationer för läkemedelsbehandling av ADHD eftersom nu flera alternativ finns att tillgå. Trots att godkänt läkemedel saknas för behandling av vuxna med ADHD sker i praktiken en betydande förskrivning till denna patientgrupp vilket är ytterligare skäl för uppdatering av kunskapsläget.

Förskrivningsmönster av ADHD-läkemedel i Sverige

Data från Läkemedelsregistret visar att under tiden 1 juli 2005 till 31 december 2007 expedierades recept på metylfenidat eller atomoxetin till totalt 25 087 individer i Sverige. Metylfenidat dominerade som förstahandsläkemedel. Cirka 10 % av patienterna hämtade endast ut ett recept under tidsperioden.

ADHD-läkemedel kombineras i viss utsträckning. Vanligaste kombination är metylfenidat och atomoxetin. Centralstimulerande läkemedel (CS-lm) kombineras även med SSRI i relativt hög utsträckning. Cirka 12 % av hela behandlingspopulationen kombinerar ett CS-lm med ett SSRI. CS-lm kombineras också med melatonin. Denna kombination sågs hos 5 % av patienterna med ett CS-lm. Siffran kan vara högre vid enskilda sjukvårdsinrättningar. Vid den specialiserade neuropsykiatriska enheten för vuxna vid S:t Görans sjukhus behandlas drygt en tredjedel av patienterna med en kombination av SSRI och CS-lm. Totalt behandlas närmare hälften av patienterna vid denna enhet med någon form av antidepressivt läkemedel.

Behandling

Alla patienter med ADHD behöver inte behandlas med läkemedel. Läkemedelsbehandling av ADHD skall ses som en del i ett behandlingsprogram, då stödåtgärder visat sig vara otillräckliga. Individuellt anpassade behandlingsmål skall beskrivas innan läkemedelsbehandlingen påbörjas.

Utredning före läkemedelsbehandling med centralstimulerande läkemedel och atomoxetin

Efter att diagnos på ADHD har ställts och innan läkemedelsbehandling inleds bör:

- förutsättningarna för god följsamhet till behandlingen bedömas och behovet av stöd eller hjälpmedel i detta avseende undersöks.
- patient, anhöriga och andra viktiga närstående informeras och utbildas om läkemedelsbehandlingen.
- ett skattningsformulär över symtomens svårighetsgrad fyllas i, till exempel SNAP IV för individer under 18 år (helst såväl av föräldrar som förskole-/skolpersonal) och ASRS via självskattningsformulär för vuxna.

Särskild uppföljning är nödvändig. Utredning ska därför särskilt belysa följande:

Anamnes och status beträffande

- (a) tidigare psykosepisoder, ångest, mani/hypomani, depression och suicidalitet.
- (b) narkotika- och alkoholmissbruk.
- (c) kramper/epilepsi.
- (d) kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjuklighet, inkluderande bl.a. blodtrycks- och pulsmätning samt släkthistoria (plötslig död/ventrikulär arytm).
- (e) längd och vikt.
- (f) tics.

Vid positiva fynd under (a)–(f) bör man ta ställning till behov av ytterligare utredning och former för genomförande av behandlingen. Ibland bör behandlingen genomföras i samråd med experter inom andra områden såsom till exempel neurologi, kardiologi och missbruksvård.

För bedömning av interaktionsrisk vid annan samtidig läkemedelsbehandling, se separat säkerhetsavsnitt för respektive läkemedelsgrupp.

Farmakologisk behandling, barn

Det dominerande antalet studier på barn med ADHD har utförts på metylfenidat.

För korttidsbehandling av okomplicerad ADHD, det vill säga då ingen annan samsjuklighet föreligger, rekommenderas i första hand metylfenidat baserat på att störst erfarenhet finns av denna behandling.

Atomoxetin kan övervägas som förstahandspreparat under vissa omständigheter, såsom vid missbruk/risk för missbruk eller annan felaktig användning i familjen alternativt i närmiljön, svåra tics eller allvarlig sömnstörning. Kliniska studier över lång tid där metylfenidat jämförs med atomoxetin saknas.

Faktaruta 1. ADHD-kriterier enligt DSMIV.

Kriterier för ADHD (Uppmärksamhetsstörning/Hyperaktivitet).

Följande kriterier gäller för ADHD enligt svenska översättningen av DSM IV (MINI-D IV, 2002):

A. Antingen (1) eller (2):

1. Minst sex av följande symtom på *ouppmärksamhet* har förelegat i minst sex månader till en grad som är maladaptiv och oförenlig med utvecklingsnivån:

Ouppmärksamhet

- a) är ofta ouppmärksam på detaljer eller gör slarvfel i skolarbetet, yrkeslivet eller andra aktiviteter.
 - b) har ofta svårt att bibehålla uppmärksamheten inför uppgifter eller lekar
 - c) verkar ofta inte lyssna på direkt tilltal
 - d) följer ofta inte givna instruktioner och misslyckas med att genomföra skolarbete, hemsysslor eller arbetsuppgifter (beror inte på trots eller på att personen inte förstår instruktionerna)
 - e) har ofta svårt att organisera sina uppgifter och aktiviteter
 - f) undviker ofta, ogillar eller är ovillig att utföra uppgifter som kräver mental uthållighet (t.ex. skolarbete eller läxor)
 - g) tappar ofta bort saker som är nödvändiga för olika aktiviteter (t.ex. leksaker, läxmaterial, pennor, böcker eller verktyg)
 - h) är ofta lätt distraherad av yttre stimuli
 - i) är ofta glömsk i det dagliga livet
2. Minst sex av följande symtom på *hyperaktivitet/impulsivitet* har förelegat i minst sex månader till en grad som är maladaptiv och oförenlig med utvecklingsnivån:

Hyperaktivitet

- a) har ofta svårt att vara stilla med händer eller fötter eller kan inte sitta still
- b) lämnar ofta sin plats i klassrummet eller i andra situationer där personen förväntas sitta kvar på sin plats en längre stund
- c) springer ofta omkring, klänger eller klättrar mer än vad som anses lämpligt för situationen (hos ungdomar och vuxna kan det vara begränsat till en subjektiv känsla av rastlöshet)
- d) har ofta svårt att leka eller utöva fritidsaktiviteter lugnt och stilla
- e) verkar ofta vara "på språng" eller "gå på högvarv"
- f) pratar ofta överdrivet mycket

Impulsivitet

- a) kastar ofta ur sig svar på frågor innan frågeställaren pratat färdigt.
 - b) har ofta svårt att vänta på sin tur.
 - c) avbryter eller inkräktar ofta på andra (t.ex. kastar sig in i andras samtal eller lekar)
- B. Vissa funktionshinderande symtom på hyperaktivitet/impulsivitet eller ouppmärksamhet skall ha funnits före sju års ålder.
- C. Någon form av funktionsnedsättning orsakad av symtomen föreligger inom minst två områden (t.ex. i skolan/på arbetet och i hemmet).
- D. Det måste finnas klara belägg för kliniskt signifikant funktionsnedsättning socialt, eller i arbete eller studier.
- E. Symtomen förekommer inte enbart i samband med någon genomgripande störning i utvecklingen, schizofreni eller något annat psykotiskt syndrom och förklaras inte bättre av någon annan psykisk störning.

Undergrupper

- Hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning, (ADHD) i kombination. Både kriterium A1 och A2 har varit uppfyllda under de senaste sex månaderna.
- Hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD), huvudsakligen bristande uppmärksamhet. Kriterium A1 har varit uppfyllt under de senaste sex månaderna, men inte kriterium A2.
- Hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD), huvudsakligen hyperaktivitet/impulsivitet. Kriterium A2 har varit uppfyllt under de senaste sex månaderna, men inte kriterium A1.
- För personer (i synnerhet vuxna och ungdomar) med symtom som inte längre helt uppfyller kriterierna skall "i partiell remission" också anges.

Faktaruta 2. Utredning och diagnos (Modifierat från Socialstyrelsens kunskapsöversikt och vägledningsdokument "Så kan man göra")

Gemensamt för barn och vuxna är att kriterierna för uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet enligt DSM IV skall vara uppfyllda. Kriterierna är dock inte primärt utformade för vuxna vilket bör beaktas. En utredning för att kartlägga om kriterierna är uppfyllda och om det finns skäl för läkemedelsbehandling, skall innehålla följande moment:

- Analys av individens aktuella och tidigare problem, för att fastställa om han/hon har symtom förenliga med vedertagna kriterier för diagnosen ADHD.
- Differentialdiagnostiska överväganden, det vill säga värdering av om det finns annan diagnos/annat tillstånd som bättre förklarar symtomen.
- Kartläggning av om det finns andra betydelsefulla problem som kräver specifik behandling.
- Kartläggning av psykisk och fysisk utveckling, sociala faktorer av betydelse (hos vuxna särskilt eventuell kriminalitet och eventuellt missbruk) och eventuell ärftlighet.
- Bedömning av individens funktionsförmåga inom olika områden, (förskola, skola, arbete) dvs. av hur individen faktiskt fungerar i olika vardagssituationer med information från olika källor.
- Bedömning av individens kognitiva eller intellektuella förutsättningar för förståelse av svårigheterna och för planering av stöd.
- Undersökning av om det finns andra bakomliggande medicinska orsaksfaktorer.
- Undersökning av risk- och skyddsfaktorer av betydelse för utformning av stöd och behandling.

För att genomföra de föreslagna momenten kan följande metoder användas:

- **Omsorgsfull psykiatrisk och somatisk anamnes.** Hos vuxna är barndomsanamnesen viktig liksom anamnes från närstående med kunskap om problematiken i barndomen.
- **Ett skattningsformulär bör användas.** När det gäller barn, gärna FTF (Fem till Femton www.neuropediatrik.blf.net) som föräldrar, lärare och eventuellt barnet självt bör fylla i.
- **Psykiatrisk bedömning**
 - 1. ADHD-relaterat (, aktivitetsgrad, impuls kontroll, avledbarhet).
 - 2. Samsjuklighet (depression, ångest, ångslighet, tvångssymtom, sömnproblem, kontaktstörning, trotsbeteende, aggressionsbenägenhet).
- **Somatisk undersökning**, inklusive hjärta, blodtryck, längd, vikt, syn och hörsel samt motorisk/neurologisk undersökning.
- **Bedömning av begåvning** (i första hand genom psykologisk testning).

Farmakologisk behandling, barn, forts.

Långtidsstudier på metylfenidat och atomoxetin visar att behandlingsavbrott är mycket vanliga och oftast orsakade av bristande effekt.

Amfetaminläkemedlen bör vara alternativ i sista hand vid otillräcklig behandlingseffekt eller vid biverkningar. Amfetamin är ett racemat, det vill säga en blandning av levo- och dexamfetamin. Det är dock endast dexamfetamin som har klinisk effekt. Om behandling blir aktuell bör därför dexamfetamin väljas. Såväl amfetamin som dexamfetamin kan endast förskrivas på licens. Innan licens söks skall metylfenidat ha prövats och vid utvärdering ha visats ha otillräcklig effekt eller inte tolereras.

Symtombilden och problemens svårighetsgrad under dygnet kan växla och därmed påverka val av läkemedel, beredningsform och dosering. Kombination av olika ADHD-läkemedel rekommenderas inte och det finns inte heller några studier som stöder sådana kombinationer. Patientens och dennes familjs önskemål om val av läkemedel bör vägas in i bedömningen.

Internationella data har visat att omkring hälften av de barn som påbörjat medicinering för ADHD har avslutat den efter två år och efter fem år är andelen som fortfarande medicinerar ytterligare reducerad. Bristande effekt är det vanligaste skälet till att behandlingen avslutas medan biverkningar mer sällan är orsak till behandlingsavbrott.

Vissa psykiska störningar och symtom förekommer relativt ofta samtidigt som ADHD. Det är bland annat trotsyndrom (Oppositional Defiant Disorder, ODD), uppförandestörning (Conduct Disorder, CD), depression, ångest och tvångssyndrom (Obsessive Compulsive Disorder OCD), sömnstörningar och tics. Dessa patienter bör skötas av läkare med särskild erfarenhet inom området.

När depression förekommer i kombination med ADHD och bedöms kräva läkemedelsbehandling parallellt med CS-lm, bör i första hand fluoxetin användas i kombination med metylfenidat. Alternativt kan man pröva att ge enbart atomoxetin.

Omega-3-fettsyror ges ofta till barn med ADHD. Det finns dock endast ett fåtal dubbelblinda place-

bokkontrollerade studier av tillägg av Omega-3-fettsyror vid ADHD och någon positiv effekt på ADHD-symtomkomplexet kan inte anses fastställd. Det finns dock vissa belägg för att Omega-3-fettsyror skulle kunna ha positiv effekt i vissa subgrupper av barn med ADHD och för vissa delsymtom av symtomkomplexet, men fortsatta studier är nödvändiga innan Omega-3 kan rekommenderas.

Farmakologisk behandling, vuxna

Det finns vetenskapligt stöd för kliniskt relevant och statistiskt signifikant effekt av korttidsbehandling, företrädesvis veckor upp till en till två månader, med centralstimulantia (metylfenidat/amfetamin) vid behandling av vuxna patienter med ADHD utan samtidigt alkohol- eller narkotikamissbruk eller beroende. Studierna inkluderar patienter i åldrar upp till 65 års ålder.

Mest erfarenhet finns av att inleda behandling med metylfenidat som finns i kort-, medium- och långverkande beredningar. Doser som använts i studier på vuxna är 10–80 mg/dag. Det kan vara motiverat att börja med en låg ingångsdos som successivt trappas upp. Den slutliga doseringen är individuell och enskilda patienter kan behöva högre doser. Concerta är godkänt för behandling av vuxna i USA. I produktinformationen anges att den totala dygnsdosen inte bör överstiga 72 mg.

Det finns även vetenskapligt stöd för att man vid korttidsbehandling (tio veckor) med atomoxetin hos patienter utan samtidigt alkohol- eller narkotikamissbruk eller beroende uppnår statistiskt signifikanta effekter på ADHD-symtomen. Några direkta jämförande studier mellan atomoxetin och centralstimulantia finns inte. I en indirekt jämförelse är dock effektstorleken för atomoxetin mindre än vad som oftast ses i CS-studier. Rekommenderad måldos av Strattera till vuxna är 80 mg enligt den i USA godkända produktresumén.

Kontrollerade långtidsdata saknas för både centralstimulantia och atomoxetin. I två större okontrollerade långtidsuppföljningar av amfetamin och atomoxetin (upp till två år), fullföljde endast en tredjedel av patienterna behandlingen. Biverkningar var den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott i amfetaminstudien (22 %) medan otillräcklig effekt var vanligaste orsak i atomoxetinstudien (25 %). I en mindre svensk långtidsstudie av atomoxetin på 20 patienter fullföljde endast en patient tolv månaders underhållsbehandling.

Effekter har påvisats för modafinil och bupropion i några mycket små studier som dock anses otillräckliga.

Det finns inga kontrollerade kliniska effektstudier av Omega-3 på vuxna.

Det vetenskapliga stödet för korttidsbehandling av patienter med samtidigt alkohol- och narkotikamiss-

bruk är begränsat. Långtidsdata saknas. Det finns fem små studier med som mest 147 patienter i en studie. Bortfallet är i regel stort och några säkra slutsatser kan inte dras. Dock sågs inga negativa effekter på det pågående missbruket. I studierna på vuxna utan samtidigt missbruk hade ett stort antal patienter ett tidigare missbruk.

Patienter med komplicerande samsjuklighet, till exempel pågående missbruk, bipolär sjukdom, utvecklingsstörning eller autismspektrumtillstånd bör behandlas av läkare med särskild erfarenhet av denna patientgrupp.

Uppföljning av behandling

Läkemedelsbehandlingens effekt bör regelbundet utvärderas gentemot uppsatta behandlingsmål. Vikten av uppföljning betonas också av ESCAP, European Society for Child and Adolescent Psychiatry, som 2004 publicerade rekommendationer för behandling av ADHD hos barn. (Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13(Suppl 1):1/7–1/30).

Skattningsformulären utgör ett värdefullt stöd såväl för den initiala bedömningen liksom för titrering av optimal dos och för långtidsuppföljningen. Vid behandlingens inledning, då dosen justeras utifrån effekt och säkerhet, rekommenderas täta kontakter (en gång i veckan) med sjukvården.

Effekterna av CS-lm och atomoxetin på blodtryck och puls samt längd- och viktutveckling hos barn motiverar att man i samband med medicineringsstarten dokumenterar dessa kardiovaskulära variabler samt noterar aktuell längd och vikt. Variablerna ska regelbundet följas under behandlingens gång. Data som har fastställt ett optimalt tidsintervall mellan kontrollerna saknas emellertid och tidpunkterna för uppföljning måste därför anpassas individuellt.

Följande rekommendationer kan ges:

- Monitorera tecken på cerebrovaskulära symtom. Cerebral vaskulit kan förekomma som biverkan (t.ex. huvudvärk, domningar, svaghet, koordinationsrubbingar m.m.).
- Tillväxt, psykiskt och kardiovaskulärt status bör regelbundet utvärderas:
 - Blodtryck och puls vid varje dosjustering och därefter var tredje månad.
 - Aptit bör följas regelbundet medan längd och vikt initialt mäts i samband med dosjusteringar och därefter var sjätte månad. En tillväxtkurva skall alltid upprättas.
 - Utvärdering av nytillkomna eller förvärrade psykiska symtom följs minst var sjätte månad.
- Vid varje återbesök bedöms uppkomst av eller förvärring av depression samt suicidtankar och suicidrisk samt behov av tätare kontakt.
- Alla patienter bör monitoreras beträffande felanvändning eller missbruk av CS-lm.

- Ompröva (eventuellt med utsättning) behandlingen varje år för att se om patienten behöver fortsatt terapi.

Alla behandlingsinsatser inklusive läkemedel skall följas upp, helst över lång tid, i register eller i annan strukturerad form. För att kunna följa upp läkemedlens säkerhet bör ett minsta dataset omfatta person-id, exponering (in- och utsättningsdatum) samt information om inträffade biverkningar. Detta möjliggör länkning till andra utfallsregister. Ett lämpligt sätt är att registrera i kvalitetsregister, till exempel det nationella kvalitetsregistret för behandlingsuppföljning av säkerställd ADHD, det så kallade BUSA-registret. Anmälan till registret sker via mail till busa@kpvcentrum.se. Ytterligare information kan erhållas via webbadressen www.kpvcentrum.se.

Säkerhetsaspekter vid behandling med centralstimulerande läkemedel (med fokus på metylfenidat)

De vanligaste biverkningarna för CS-lm som metylfenidat är hos såväl barn som vuxna nedsatt aptit, sömnsvårigheter, huvudvärk, buksmärtor, muntorrhet och humörsvängningar. Säkerhetsprofilen på kort sikt är förhållandevis väl undersökt medan långtidseffekterna inte är fullständigt klarlagda.

Kardiovaskulära effekter

Systoliskt och diastoliskt blodtryck ökar i genomsnitt med omkring 3–4 mm Hg och puls med omkring 6 slag/min, med liknande effekter för både barn och vuxna. Försiktighet är tillrådlig vid behandling av patienter med hypertoni, och blodtryck och puls bör kontrolleras regelbundet.

Efter rapporter 1999–2005 i USA om enstaka fall av plötslig död hos barn med strukturella hjärtfel som använt CS-lm är metylfenidat kontraindicerat hos patienter med svår angina pectoris, hjärtarytmi och allvarlig hypertoni, aterosklerotisk hjärtsjukdom, tidigare hjärtinfarkt, hjärtsvikt, känd cerebrovaskulär sjukdom (vaskulära sjukdomar såsom vaskulit, cerebrala aneurysm, stroke), eller hög risk för cerebrovaskulär sjukdom. Metylfenidatbehandling av barn med medfödda hjärtfel bör ske i samråd med barnkardiolog.

Längd- och viktutveckling

Flera studier har påvisat en negativ effekt på längdtillväxt och viktökning hos barn som erhåller behandling med metylfenidat. Effekten förefaller vara dosberoende och det är inte säkert att tillfälliga uppehåll i behandlingen påverkar utvecklingen. Denna påverkan är dock som regel begränsad och avtar med tiden. Metylfenidat ger inte upphov till uppenbar kortvuxenhet eller undervikt på gruppnivå.

Effekter på kramptröskeln

ADHD anges vara omkring tre till fem gånger vanligare hos barn med epilepsi varför denna samsjuklighet

är ett relativt vanligt kliniskt problem. Studier tyder på att metylfenidat kan användas hos barn med välkontrollerad epilepsi, liksom att risken för utveckling av kramper hos barn utan epilepsi eller hos barn med enbart epileptiform EEG-aktivitet inte är förhöjd. Hos barn med aktiv krampsjukdom är dock försiktighet tillrådlig vid behandling med metylfenidat och behandling bör inte inledas förrän epilepsin är under god kontroll. Metylfenidat har också i fallrapporter noterats kunna interagera med antiepileptika, på så sätt att läkemedlet förefaller hämma metabolismen av fenobarbital, fenytoin, och primidon.

Psykiska biverkningar

Sömnstörningar förekommer ofta vid behandling med CS-lm. Psykotiska symtom, självmordstankar/självmordsförsök och aggressivitet har i sällsynta fall rapporterats i samband med behandling med metylfenidat. I klinisk praxis ses relativt ofta vid inledning av behandlingen psykiska symtom som nedstämdhet, irritation och humörsvängningar som försvinner efter en tid.

Tics och dyskinesier

Dyskinesier har rapporterats som biverkan av CS-lm. Förekomsten av samtidig ADHD hos barn med Tourettes syndrom anges i olika epidemiologiska studier vara mellan 21 och 90 %.

Utsättningssymtom under pågående behandling

Klinisk erfarenhet ger vid handen att patienter som behandlas med CS-lm kan uppvisa symtom som påminner om reboundfenomen då läkemedelskoncentrationen sjunker mellan doseringstillfällena. Symtom som till exempel oro och affektlabilitet kan ibland vara mycket uttalade, både vid behandling med såväl korttidsverkande läkemedel som depotläkemedel.

Missbruk

Såväl med hänsyn till metylfenidats verkningsmekanism som till centralstimulantias missbrukshistorik måste risken för missbruk värderas före och under behandling. Flera studier har dock noterat en minskad risk för framtida substansmissbruk hos barn som behandlats med metylfenidat.

Tidigare missbruk bland vuxna patienter förefaller inte utgöra en riskfaktor för utveckling av missbruk. Metylfenidat bör dock ges med försiktighet till patienter med missbruk av alkohol eller narkotika i anamnesen, i enlighet med godkänd produktresumé och med noggrann uppföljning av risk för återfall i missbruk. Dessa patienter bör skötas av läkare med särskild erfarenhet inom området.

Interaktion med alkohol

Alkohol kan förvärra de oönskade CNS-effekterna av psykoaktiva läkemedel såsom metylfenidat.

Läkemedelsinteraktion

Vid samtidig behandling med antiepileptika bör koncentrationsbestämning av använda läkemedel genomföras före och efter insatt behandling med metylfenidat.

Bilkörning

ADHD har i studier satts i samband med en försämrad förmåga att köra bil, liksom en två till fyra gånger högre risk att råka ut för trafikolyckor. I flera småskaliga studier har dock visats att behandling av ADHD-patienter med metylfenidat leder till förbättrad förmåga till bilkörning.

För sammanfattning av Vägverkets nya föreskrifter om medicinska krav för innehav av körkort m.m. – se Faktaruta 3.

Graviditet och amning

Djurstudier har visat att metylfenidat har embryotoxiska effekter. Studierna ger viss misstanke om missbildande effekter av metylfenidat, men data är otillräckliga för säkra slutsatser. Data från behandling av gravida kvinnor är för begränsade för att möjliggöra en riskbedömning. Sammanfattningsvis är risken för människa okänd.

Erfarenhet från människa visar att amfetamin kan vara skadligt för fostret.

Riskerna med obehandlad ADHD hos den gravida kvinnan måste vägas mot de teratogena riskerna för barnet om den gravida kvinnan behandlas med läkemedel.

Effektiva metoder för antikonception bör diskuteras vid förskrivning av CS-lm till fertil kvinna.

Kunskapen om metylfenidats utsöndring i bröstmjolk är begränsad och amning bör därför undvikas.

Säkerhetsaspekter – atomoxetin

De vanligaste biverkningarna av atomoxetin är nedsatt aptit och illamående samt huvudvärk (hos både barn och vuxna), yrsel, trötthet, gastrointestinala symtom och humörsvängningar hos barn samt muntorrhet, dysmenorré, erektions- och ejakulationsstörningar, förstoppning, sömnproblem och miktionssvårigheter hos vuxna.

Kardiovaskulära effekter

Systoliskt och diastoliskt blodtryck ökar i genomsnitt med omkring 3–4 mm Hg och puls med omkring 5 slag/min, med liknande effekter för både barn och vuxna. Försiktighet är tillrådlig vid behandling av patienter med hypertoni, patienter med känd kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom.

Längd- och viktutveckling

Studier har inte påvisat några kliniskt relevanta effekter på längdtillväxt och viktökning hos barn som behandlas med atomoxetin. På grund av den begränsade erfarenheten, speciellt beträffande långtidsbehandling, bör emellertid längd- och viktutveckling följas.

Effekter på kramptröskeln

Förekomsten av ADHD har uppskattats till omkring tre till fem gånger högre hos barn med epilepsi och då säkerheten och effekten av behandling med atomoxetin vid ADHD inte adekvat har studerats vid sam-

Faktaruta 3.

VVFS 2008:158

Enligt Vägverkets föreskrifter om ändring i föreskrifterna (VVFS 2008:158) om medicinska krav för innehav av körkort m.m. beslutade den 7 april 2008 gäller enligt 15 kap. vilken gäller bl.a. ADHD, att symtomen ska prövas från trafiksäkerhetssynpunkt. Om dessa bedöms innebära en trafiksäkerhetsrisk föreligger hinder för innehav. Vid bedömning ska störningar av impuls kontroll, koncentrationsförmåga, uppmärksamhet och omdöme samt tvångsmässig fixering beaktas. Enligt 5 § ska bedömningen göras mot bakgrund av

1. funktionsnedsättningens konsekvenser för det dagliga livet,
2. förekomst av beroende, missbruk eller överkonsumtion av alkohol, narkotika eller annan substans som påverkar förmågan att köra motordrivet fordon,
3. förmågan att följa regler och förstå andras beteende i trafiken, samt
4. kriminalitet.

Enligt 6 § ska vid läkemedelsbehandling för dessa tillstånd behandlingseffekt och behandlingsfölsamhet särskilt beaktas. Exempel på sådana läkemedel är Concerta, Ritalin och Strattera.

Enligt 8 § ska behovet av villkor om läkarintyg bedömas mot bakgrund av förhållandena i det enskilda fallet. Som Allmänt råd gäller att vid behandling med läkemedel som Concerta, Ritalin och Strattera bör villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras så länge behandling pågår och därefter vid minst ytterligare ett tillfälle.

Vidare skall noteras att vid ADHD krävs intyg utfärdat av läkare med specialistkompetens i barn- och ungdomsmedicin, i barn- och ungdomspsykiatri, i psykiatri eller annan specialistkompetent läkare med god kunskap inom området.

tidig epilepsi innebär denna samsjuklighet ett vanligt kliniskt problem. Fallrapporter om kramper har förekommit vid behandling med atomoxetin, varför samma försiktighet som för metylfenidat bör iaktas. Innan behandling med atomoxetin inleds bör epilepsin vara under god kontroll. Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. antidepressiva, neuroleptika, meflokin, bupropion och tramadol).

Psykiska biverkningar

Psykiska biverkningar som självmordstankar och självmordsförsök, hypomani/mani, och aggressivitet har rapporterats i samband med behandling med atomoxetin. Risken för sömnstörningar samt psykos förefaller dock vara ett mindre problem för atomoxetin än för CS-lm. Sederig kan dock utgöra ett problem dagtid.

Tics och dyskinesier

Atomoxetin har till skillnad från metylfenidat inte satts i samband med uppkomst av eller förvärring av tics.

Leverpåverkan

Enstaka fall av allvarlig leverpåverkan har rapporterats för atomoxetin. Vid patologiska leverprover som upptäcks under pågående behandling med atomoxetin bör således orsaken utredas och utsättning av atomoxetin övervägas.

Missbruk

Atomoxetin har i sig inte satts i samband med någon missbruksrisk.

Graviditet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor saknas. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln. Atomoxetin skall inte användas under graviditet såvida inte den eventuella nyttan bedöms överväga riskerna för fostret.

Dokumentation om övergång till bröstmjölk sak-

nas för atomoxetin. Längre sömn har beskrivits hos två ammade barn. Substansens farmakokinetik gör att det bedöms föreligga en risk för ammade barn: Atomoxetin metaboliseras av CYP2D6 och leverns förmåga att bryta ner atomoxetin förväntas vara kraftigt reducerad hos spädbarn- och blöj barn.

Bilkörning

En studie har hittats som undersökt atomoxetins effekter på förmågan att köra bil hos patienter med ADHD. Resultatet av denna studie var icke-konklusiv. I avvaktan på fler studier är det därför tillrådligt att patienter är försiktiga vid framförande av fordon eller hantering av riskfyllda maskiner tills de är tillräckligt säkra på att prestationsförmågan inte påverkas av atomoxetin (se Faktaruta 3).

Läkemedelsinteraktioner

Atomoxetin metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6. Till patienter som är så kallade långsamma metaboliserares för CYP2D6 kan därför en lägre startdos och en långsammare upptitrering av dosen övervägas. Vidare bör för långsamma metaboliserares försiktighet iaktas om atomoxetin ges tillsammans med potenta hämmare av andra cytokrom P450-enzym än CYP2D6. Justering av dosen och en långsammare titrering av atomoxetin kan också vara nödvändig för patienter som samtidigt intar läkemedel som hämmar CYP2D6. Om behandling med en CYP2D6-hämmare startas eller avslutas efter det att lämplig dos av atomoxetin ställts in, bör en förnyad bedömning av kliniskt svar och tolerabilitet göras för att avgöra om justering av dosen är nödvändig. Det kan också finnas en ökad risk för QT-förlängning när atomoxetin ges tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-tiden (t.ex. neuroleptika, antiarytmika klass IA och III, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium och cisaprid), läkemedel som orsakar störningar i elektrolytbalansen (t.ex. tiaziddiuretika) och läkemedel som hämmar CYP2D6, till exempel SSRI (paroxetin och fluoxetin) samt terbenafin.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Susanne Bejerot
Neuropsykiatriska enheten, Norra Stockholms psykiatri
S:t Görans sjukhus
112 81 Stockholm

Docent Bo Bergman
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Nils Feltelius
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Elisabeth Fernell
Utvecklingsneurologiska enheten Barnmedicin
Skaraborgs sjukhus
542 24 Mariestad

Docent Johan Franck
Karolinska Institutet
Centrum för psykiatriforskning, Stockholm
M4:02, Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Överläkare Pär Hallberg
Klinisk kemi och farmakologi
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Olle Hollertz
Vuxenpsykmottagningen
Oskarshamns sjukhus
572 82 Oskarshamn

Överläkare Lars-Olof Janols
Neuropsykiatriska Utredningsenheten
Barn- och ungdomspsykiatriska kliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Björn Kadesjö
Barnneuropsykiatri
Drottning Silvias barn- o ungdomssjukhus
Otterhällegatan 12 A
411 18 Göteborg
och
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Farmaceut Karin Klintberg
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Anne-Liis von Knorring
BUP
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Professor Lars von Knorring
Allmänpsykiatriska kliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Professor Bo Lindblom
Hälso- och sjukvårdsavdelningen
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Professor, verksamhetschef Nils Lindefors
Psykiatri Sydväst, M58
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Senior expert Hans Melander
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Distriktsläkare, skolläkare Eva Nordin Olson
Mora Vårdcentral
Lasarettet Mora
792 85 Mora

Chefsöverläkare, verksamhetschef Carl-Gustaf Olofsson
Psykiatriska kliniken
Skellefteå lasarett
931 86 Skellefteå

Projektledare Agneta Pettersson
SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 5650
114 86 Stockholm

Docent Maria Råstam Bergström
Enheten för barn- o ungdomspsykiatri
Göteborgs Universitet
Kungsgatan 12
411 19 Göteborg

Överläkare Bo Söderpalm
Sektionen för psykiatri
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Överläkare Gunilla Thernlund
Barn- och ungdomspsykiatriska kliniken
Soflavägen 2D, Annetorpsområdet
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

Överläkare Ing-Marie Wieselgren
Sveriges Kommuner och Landsting
118 82 Stockholm
och
Psykiatridivisionen
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2008 finns på
www.lakemedelsverket.se

