

# Läkemedel vid adhd

## – behandlingsrekommendation

### Huvudbudskap

- Läkemedelsbehandling är en komponent i ett multimodalt behandlingsprogram där också psykosociala och pedagogiska insatser ingår.
- Läkemedelsbehandlingen ska individualiseras och bygga på samverkan med patienten och lyhörddhet för patientens livssituation och upplevelse av behandlingen.
- Uppföljning av effekt och säkerhet i hälsodata- och kvalitetsregister är angeläget. Det är därför viktigt att den enskilda förskrivaren registrerar behandlingen i tillgängligt register.
- Metylfenidat är förstahandsval för barn, ungdomar och vuxna. Atomoxetin kan vara förstahandsval i utvalda fall.
- Lisdexamfetamin är andrahandsval för vuxna.
- Lisdexamfetamin alternativt atomoxetin är andrahandsval för barn och ungdomar medan guanfacin rekommenderas i tredje hand.
- Risken för kliniskt betydelsefulla hjärt-kärlbiverkningar är liten men måste alltid värderas innan behandling med läkemedel mot adhd inleds.
- Centralstimulerande läkemedel (CS-läkemedel) och atomoxetin kan påverka längdtillväxten negativt hos barn.
- Eventuell epilepsi måste vara välkontrollerad vid insättande av CS-läkemedel eller atomoxetin.
- Vid samtidigt skadligt bruk eller beroende måste risken för felanvändning vägas mot risken för underbehandling av adhd.
- Behandling med CS-läkemedel med snabbt insättande och kortverkande effekt innebär en potentiellt högre risk för skadligt bruk eller beroende än behandling med mer långverkande preparat.
- Risken för vidareförsäljning eller annan spridning av förskrivet CS-läkemedel måste beaktas.

### Inledning

Den 22–23 september 2015 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte med syfte att uppdatera rekommendationen om farmakologisk behandling av adhd (*attention deficit hyperactivity disorder* – uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet) publicerad 2009.

Denna rekommendation bygger på den dokumentation som utgjort grunden för läkemedels godkännande, läkemedelsmonografier, produktresuméer, samt expertgruppens samlade erfarenhet av behandling av barn och vuxna med adhd. I bedömningen har publicerade kunskapsdokument såsom SBU-rapporten nr 217 och Socialstyrelsens slutsstöd vägt in. Dessa har kompletterats med litteratursökningar som identifierat studier publicerade efter tillkomsten av ovan nämnda översikter. Studier av läkemedel som ingår i denna rekommendation, men som inte omfattades av SBU:s och Socialstyrelsens översikter, samt öppna förlängningsstudier, naturalistiska studier och farmakoepidemiologiska studier har även identifierats och ingått i underlaget.

Fem myndigheter arbetar tillsammans sedan 2013 inom ett regeringsuppdrag för samordnad och behovsanpassad kunskapsstyrning inom psykisk ohälsa. Samordnade kunskapsunderlag och information om adhd publicerades på Kunskapsguiden.se i oktober 2014. Ytterligare kunskapsunderlag kommer att publiceras under 2016. Statens medicinska rådet publicerade i december 2015 en rapport som belyser bland annat etiska frågeställningar om diagnos och behandling av adhd.

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vänder sig i första hand till kliniskt verksamma förskrivare och är avsedda att vara ett stöd för dem vid val och utformning av läkemedelsbehandling. Utredning och diagnostik samt icke-farmakologiska stöd- och behandlingsinsatser berörs inte i denna rekommendation. För rekommendationer angående dessa områden hänvisas till Socialstyrelsens kunskapsstöd ”Stöd till barn, ungdomar och vuxna med adhd” (oktober 2014) där en multimodal inriktning på stöd och behandling förespråkas.

**”Under senare år har antalet barn, ungdomar och vuxna i Sverige som fått diagnosen adhd ökat”**

### Bakgrund

Under senare år har antalet barn, ungdomar och vuxna i Sverige som fått diagnosen adhd ökat (DSM-5-kriterier, se Bilaga 1). I takt med detta har förskrivningen av läkemedel mot adhd ökat, dock med stora regionala skillnader.

När behandlingsrekommendationen för adhd publicerades 2009 var endast metylfenidat och atomoxetin godkända

för behandling av barn och ungdomar. Sedan dess har båda substanserna godkänts för behandling också av vuxna.

Endast ett metylfenidat-preparat är hittills godkänt för nyinsättning hos vuxna, fyra är godkända för behandling av vuxna när behandlingen inletts i barn- eller ungdomsåren och några saknar godkänd indikation för vuxna.

Därtill har lisdexamfetamin godkänts för behandling av såväl vuxna som barn och ungdomar och ett dexamfetamin-sulfat-preparat har godkänts för behandling av barn och ungdomar. Guanfacin, med fördröjd frisättning, godkändes i september 2015 för behandling av barn och ungdomar med adhd.

Tillkomsten av nya läkemedel, ny forskning och utvidgade indikationer motiverar den nu aktuella revideringen av behandlingsrekommendationen från 2009.

### Förskrivningsmönster av adhd-läkemedel i Sverige

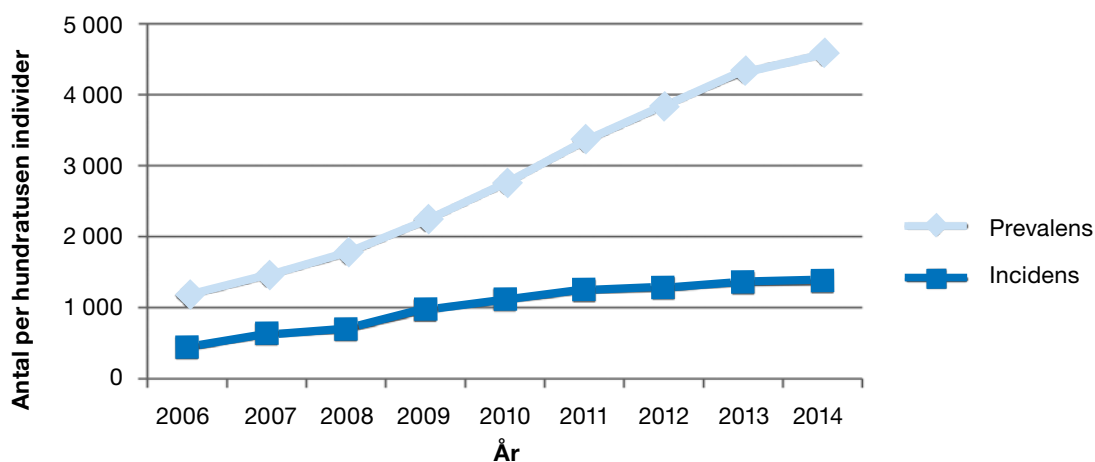
Antalet unika personer med minst ett uttag av metylfenidat 2014 var drygt 73 000. Detta motsvarar knappt en procent av befolkningen. Om alla adhd-läkemedel inkluderas tillkommer ytterligare cirka 12 000 personer. Flest uttag skedde

bland pojkar och flickor i åldern 10–17 år. För drygt 4,5 % av pojkarna och nära 2 % av flickorna i dessa åldersgrupper hämtades metylfenidat ut minst en gång under 2014.

Tabell I redovisar antalet personer som fått minst ett adhd-läkemedel utlämnat på apotek under 2014. Vissa personer kan ha använt flera adhd-läkemedel samtidigt eller bytt ett adhd-läkemedel till ett annat under året. Metylfenidat är vanligtvis förstahandsval och närmare 90 % av användarna av adhd-läkemedel har fått metylfenidat förskrivet.

Ökningen av förskrivningen av adhd-läkemedel, företrädesvis metylfenidat, har varit markant sedan 2006. På senare tid har dock ökningen av nya användare (incidensen) mattats av, åtminstone bland barn (Figur 1). Detta kan tolkas som att dagens förskrivning börjar motsvara prevalensen hos barn och ungdomar. Denna uppskattas till omkring 5 %. Av Figur 1 framgår också hur en ökande incidens av behandling med metylfenidat initialt drivit utvecklingen av en ökande prevalent population av användare. Även om det nu finns tendenser till att förskrivningsökningen har minskat finns det i landet stora variationer mellan länen beträffande andelen personer som hämtar ut adhd-läkemedel. Kunskapen om vad som ligger bakom dessa regionala skillnader är i dag ofullständig.

Figur 1. Utvecklingen av prevalens och incidens för användare av metylfenidat bland pojkar 10–17 år. Minst ett uttag av läkemedel respektive år.



Tabell I. Uttag av minst en typ av adhd-läkemedel under 2014. Antal personer som fått minst en typ av adhd-läkemedel utlämnat på apotek, uppdelat på kön och genomsnittlig ålder, samt fördelningen mellan läkemedelsalternativen (i procent).

	Antal personer	Ålder (median)	Amfetamin (%)	Dexamfetamin (%)	Lisdexamfetamin (%)	Metylfenidat (%)	Atomoxetin (%)
Män	51 687	18	0,8	1,6	10,0	87,8	17,1
Kvinnor	32 376	24	1,7	2,1	10,7	86,4	16,2

## Faktaruta 1. Överväganden inför läkemedelsbehandling.

### Innan beslut om läkemedelsbehandling fattas ska

- förutsättningarna för god följsamhet till behandlingen bedömas
- patienten, och då det gäller barn och ungdomar även vårdnadshavare, informeras om förväntad nytta och risker med att sätta in respektive avstå från läkemedelsbehandling
- en skattning av symtomens svårighetsgrad göras, till exempel med hjälp av SNAP-IV och ASRS, vilka ingår i BUSA-registret. *Clinical Global Impression – Severity, CGI-S*, är ett annat alternativ för skattning. För uppföljning kan *CGI-I (Improvement)* användas. Där dessa skattningsskalor inte är tillämpliga, exempelvis för tonåringar, bör patientens uppfattning inhämtas på annat sätt.
- anamnes och status beträffande nedanstående punkter beaktas:
  - a) eventuell aktuell psykiatrisk samsjuklighet och tidigare psykosepisoder, ångest, mani/hypomani, depression och suicidalitet
  - b) skadligt bruk eller beroende (alkohol och narkotika). Drogfrihet ska säkerställas, till exempel genom drogscreening i urin/saliv.
  - c) epilepsi
  - d) kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjuklighet (pågående eller tidigare behandling, svimning under fysisk ansträngning) inkluderande blodtrycks- och pulsmätning, samt släkthistoria (hjärtsjukdom/plötsliga oförklarade dödsfall hos unga [ $< 35$  år] i familjen)
  - e) längd och vikt
  - f) tics

Vid positiva fynd under (a)–(f) ovan bör man ta ställning till behov av ytterligare utredning och former för genomförande av behandlingen. Andra samtidigt förekommande funktionsnedsättningar/tillstånd bör vara behandlade och i stabil fas innan läkemedelsbehandling för adhd initieras. Ibland bör behandlingen genomföras i samråd med experter inom andra områden såsom neurologi, kardiologi och beroendevård.

En behandlingsplan ska utformas med definierad målsättning för läkemedelsbehandlingen och för uppföljningen av effekter och biverkningar.

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

## Farmakologisk behandling

Diagnosen adhd förutsätter att patienten har en kliniskt signifikant funktionsnedsättning. Läkemedelsbehandling vid adhd ska alltid ses som en komponent i ett större stöd- och behandlingsprogram, där valet av insatser grundar sig på hur funktionsnedsättningen påverkar patienten i vardagen. I Faktaruta 1 presenteras ett antal överväganden som bör göras inför beslut om läkemedelsbehandling.

Läkemedelsbehandling förutsätter en noggrann och regelbunden uppföljning av effekt och säkerhet, följsamhet, tillkommande samsjuklighet samt hur patientens livssituation ser ut, i familj och förskola/skola respektive arbetsliv. Man bör regelbundet ta ställning till om det finns indikation för fortsatt behandling.

I Sverige finns för närvarande fem godkända läkemedels-substanser för behandling av adhd: metylfenidat, dexamfetamin, lisdexamfetamin, atomoxetin samt guanfacin. Dexamfetamin och guanfacin är endast godkända för behandling av barn och ungdomar.

Faktorer som påverkar valet av läkemedel till den enskilda patienten är bland annat de olika läkemedlens och beredningsformernas tid till effekt samt varaktighet. Den långverkande effekten hos atomoxetin respektive guanfacin med fördröjd frisättning medför att de oftast doseras en gång per dag. Långverkande CS-läkemedel (metylfenidat med modifierad frisättning samt lisdexamfetamin) har olika frisättningsprofil och varaktighet (cirka 8–12 timmar), vilket gör att de i regel kan doseras en gång per dag, till skillnad från

kortverkande preparat (metylfenidat med omedelbar frisättning samt dexamfetamin) som kräver flerdosförfarande. Det bör även beaktas att den snabbt insättande effekten hos de kortverkande CS-läkemedlen innebär en potentiellt högre risk för skadligt bruk eller felaktig användning jämfört med de långverkande alternativen. Eventuella svårigheter att svälja vissa beredningsformer behöver likaså beaktas vid val av preparat, särskilt för barn och ungdomar.

Val av läkemedel kräver individuella ställningstaganden. Hänsyn bör tas till bland annat symtomprofilen över dygnet, möjliga interaktioner med andra läkemedel, risk för biverkningar och samsjuklighet. Andra psykiatriska och/eller utvecklingsrelaterade tillstånd och symtom är vanligt förekommande vid adhd, särskilt trotssyndrom, uppförandestörning, sömnstörningar, depression, ångest, tvångssyndrom, inlärningssvårigheter, autism, tics och skadligt substansbruk (alkohol och narkotika). Patientens och eventuell vårdnadshavares preferenser vad gäller medicinering bör också vägas in.

För optimal effekt behövs individuell finjustering genom systematisk värdering av förhållandet mellan dos och effekt. Byte av läkemedel blir aktuellt om man inte får fullgod effekt och/eller besvärande biverkningar. En patient kan svara olika på läkemedelsprodukter inom metylfenidat-gruppen och byte mellan olika beredningsformer kan därför prövas.

Ställningstagandet till läkemedelsbehandling ska ske i samråd mellan behandlande läkare och patient samt i förekommande fall, vårdnadshavare. Information om möjligheten till medicinering för adhd ska alltid ges.

### Farmakologisk behandling, barn och ungdomar

Metylfenidat rekommenderas som förstahandsval (Rekommendationsgrad A)\*. Erfarenheten är störst av denna substans och det finns också fler vetenskapliga studier av metylfenidat jämfört med de övriga substanserna. Metylfenidat har även i studier visat större effektstorlek på gruppnivå än atomoxetin, även om det finns enskilda patienter som svarar bättre på atomoxetin än på metylfenidat. Kliniska studier (3 veckor till 6 månader) har visat att metylfenidat och atomoxetin lindrar adhd-symtom hos barn och ungdomar. Däremot kan nyttan inte bedömas vid längre tids behandling (> 6 månader) i brist på placebokontrollerade långtidsstudier, medan den kliniska erfarenheten är omfattande.

Optimal dos vid behandling med metylfenidat är individuell. Behandlingen bör inledas med låg dos, 18 mg för långverkande respektive 5–10 mg för medellångverkande, och justeras upp stegvis, cirka en gång per vecka tills man uppnått en dos som ger god effekt och som tolereras väl. Det är viktigt att inte avbryta upptrappning av dosen för tidigt – det kan vara bättre att testa en högre dos som minskas om biverkningar uppträder, för att uppnå en optimal balans mellan effekt och biverkningar.

Den högsta rekommenderade dosen som är godkänd för långverkande metylfenidat är 54 mg och för medellångverkande 60 mg. Klinisk praxis har visat att förskrivaren, baserat på vetenskap och beprövad erfarenhet, i vissa fall kan behöva gå utanför dessa doser, men det bör då ske med mycket tät utvärdering av effekt och biverkningar.

## ”Läkemedelsbehandling vid adhd ska ses som en komponent i ett större stöd- och behandlingsprogram”

Det kan ibland finnas särskilda skäl att använda atomoxetin som förstahandsval, till exempel vid risk för skadligt bruk av substanser, svåra tics eller allvarlig sömnstörning (Rekommendationsgrad A). Om metylfenidat varit förstahandsval och det uppsatta behandlingsmålet inte har uppnåtts och/eller det uppstått oacceptabla biverkningar är lisdexamfetamin (Rekommendationsgrad A) eller atomoxetin (Rekommendationsgrad D) andrahandsval. Om atomoxetin varit förstahandsval och inte gett optimal effekt och/eller oacceptabla biverkningar bör i regel metylfenidat vara andrahandsval innan man prövar lisdexamfetamin. Guanfacin med fördröjd frisättning är godkänt för behandling av adhd hos barn från 6 års ålder. Det rekommenderas för närvarande som tredjehandsval (Rekommendationsgrad A).

Behandling med lisdexamfetamin inleds med 20–30 mg som sedan kan höjas med 10–20 mg i veckan. Högsta rekommenderade dos är 70 mg dagligen. Rekommenderad startdos av atomoxetin är 0,5 mg/kg/dag. Även atomoxetin-dosen

justeras varje vecka utifrån kliniskt svar och tolerans. Rekommenderad underhållsdos är cirka 1,2 mg/kg/dag.

Ett kortverkande dexamfetamin-preparat godkändes hösten 2014 för behandling av adhd hos barn från 6 års ålder. Den snabbt insättande effekten är ett observandum då det innebär en potentiellt ökad risk för skadligt bruk eller felaktig användning. Detta bör uppmärksammas även vad gäller övriga CS-läkemedel med snabbt insättande och kortverkande effekt.

### Farmakologisk behandling, vuxna

Kliniska prövningar av vuxna har inkluderat deltagare upp till högst 65 års ålder, varför effekt och säkerhet vid behandling av patienter över 65 års ålder inte har utvärderats. De kliniska prövningarna har visat att metylfenidat och atomoxetin lindrar adhd-symtom vid korttidsbehandling (3 veckor till 6 månader) av vuxna med adhd. Korttidseffekter har även visats för lisdexamfetamin jämfört med placebo. Vidare finns det öppna förlängningsstudier och observationella prospektiva kohortstudier som talar för bibehållen behandlingseffekt upp till fyra år för både metylfenidat och atomoxetin, samt upp till ett år för lisdexamfetamin.

Metylfenidat bör utifrån evidensläge och klinisk erfarenhet betraktas som förstahandsval (Rekommendationsgrad A). Metylfenidat med modifierad frisättning med dosering upp till 80 mg/dygn är godkänt för nyinsättning hos vuxna. Det är motiverat att börja med en låg ingångsdos som successivt trappas upp till den dos som ger bäst balans mellan effekt och biverkningar. Det är vanligt med utvärdering och dosjustering ungefär en gång per vecka i behandlingens inledningsskede. Den kliniska erfarenheten talar för att förskrivaren ibland kan behöva gå utanför den högsta rekommenderade dosen enligt godkännandet. Det bör då ske med mycket tät utvärdering av effekt och biverkningar. Den slutliga doseringen är individuell och i de fåtal fall man överskrider den högsta rekommenderade dosen bör en fördjupad risk/nytta-analys göras och dokumenteras i journalen. Klinisk erfarenhet visar att det finns stora individuella skillnader i behandlingssvar. Behandlingen behöver därför individualiseras vad gäller såväl beredningsform som doseringstillfällen.

Lisdexamfetamin godkändes i början av 2015 för nyinsättning hos vuxna och det finns en begränsad erfarenhet av substansen i klinisk praxis. Lisdexamfetamin kan framför allt övervägas till patienter med otillräcklig effekt och/eller biverkningar av metylfenidat (Rekommendationsgrad D). Behandlingen inleds med 30 mg/dygn som sedan kan höjas med 10–20 mg i veckan. Högsta rekommenderade dos är 70 mg dagligen.

Atomoxetin är godkänt för nyinsättning hos vuxna. Den kliniska relevansen av effektstorleken har bedömts som måttlig på grund av en hög andel biverkningsrelaterade behandlingsavbrott. Atomoxetin kan framför allt övervägas till patienter med otillräcklig effekt och/eller besvärande biverkningar av CS-läkemedel (Rekommendationsgrad D).

\*Den rekommendationsgradering som anges gäller placeringen av läkemedlen i behandlingstrappan och avspeglar om det finns vetenskapligt stöd för placeringen eller om rekommendationen baseras på arbetsgruppens samlade bedömning.

Rekommenderad startdos till vuxna är 40 mg/dygn och rekommenderad underhållsdos är 80–100 mg en gång dagligen. För att uppnå optimal balans mellan effekt och biverkningar kan dosering morgon och kväll övervägas. Atomoxetin kan övervägas som förstahandsval bland annat vid risk för otillbörlig spridning av CS-läkemedel.

För kortverkande dexamfetamin och guanfacin med fördröjd frisättning ges här inga specifika rekommendationer. Skälet är att det aktuella vetenskapliga underlaget för behandling av vuxna är mycket begränsat för dexamfetamin och saknas helt för guanfacin med fördröjd frisättning.

### Behandling vid adhd med samsjuklighet

Patienter med adhd och komplicerande samsjuklighet bör behandlas av läkare med särskild erfarenhet av den specifika problematiken. Detta gäller särskilt psykiatrisk samsjuklighet. Behandling av dessa patientgrupper behöver ske med extra försiktighet och noggrant övervägande av risk/nyttabalansen för den enskilda patienten. Förskrivning av CS-läkemedel till personer med adhd och samtidigt skadligt bruk eller beroende bör endast göras av förskrivare med kunskap om handläggning av sådan samsjuklighet.

### Kombinationer av läkemedel för adhd

Endast ett fåtal studier har utvärderat kombinationer av olika läkemedel för behandling av adhd. Det finns dock omfattande klinisk erfarenhet av att kombinera framför allt CS-läkemedel med atomoxetin, och från USA även CS-läkemedel och guanfacin. Vid kombinationsbehandling måste risken för biverkningar beaktas särskilt noggrant. Det finns för närvarande inga kända farmakokinetiska interaktioner mellan CS-läkemedel och atomoxetin och inte heller mellan CS-läkemedel och guanfacin. I särskilda fall kan sådan kombinationsbehandling således prövas under noggrann kontroll och uppföljning. Det finns ringa erfarenhet av kombinationen atomoxetin och guanfacin.

### Säkerhetsaspekter

Det finns ett antal väldokumenterade biverkningar för läkemedel som är godkända för behandling av adhd och säkerhetsprofilen på kort sikt är förhållandevis väl undersökt. Få allvarliga biverkningar har rapporterats vid användning av adhd-läkemedel, på kort och längre sikt. Man bör dock beakta att få behandlingsstudier varit designade för att i första hand studera biverkningar och då särskilt inte ovanliga händelser. CS-läkemedel och atomoxetin har likartade biverkningsprofiler, med vissa undantag. Guanfacin i formulering med fördröjd frisättning har en något annorlunda biverkningsprofil. Nedan presenteras några viktiga säkerhetsaspekter för adhd-läkemedlen. För detaljerad information om biverkningar, interaktioner och användning vid graviditet och amning, se respektive läkemedels produktinformation.

### Kardiovaskulära effekter

Vid behandling med läkemedel mot adhd ökar både systoliskt och diastoliskt blodtryck i genomsnitt med omkring 3–4 mmHg och puls med 4–8 slag/minut, med liknande effekter för både barn och vuxna. Ett undantag är behandling med guanfacin som sänker blodtryck och puls något. Mest påverkas blodtryck och puls vid insättning och doshöjning. Observera att den individuella variationen är stor (se Tabell II).

Hjärtfriska barn, ungdomar och unga vuxna kan som regel behandlas utan förhöjd kardiovaskulär risk som följd. Med stigande ålder ökar riskerna för kardiovaskulär och cerebrovaskulär samsjuklighet och därmed också riskerna för allvarliga biverkningar. En noggrann avvägning mellan risk och nytta är särskilt tillräddlig vid behandling av patienter med hypertoni, diabetes, medfödda hjärtfel samt förvärvat hjärt- och kärlsjukdom. Försiktighet ska också iaktas vid misstänkt ärftlighet för arytmi och hjärtmuskelsjukdom (se Faktaruta 2). Misstänkta riskpatienter bör handläggas i samråd med kardiolog.

Eftersom graden av påverkan på blodtryck och puls kan variera mycket mellan olika patienter bör återkommande kontroller av puls och blodtryck göras under hela behandlingen.

Tabell II. Vanliga cirkulatoriska effekter av adhd-läkemedel.

Läkemedelssubstans	Hjärtfrekvens	Blodtryck	EKG
Metylfenidat	↑2–6 slag/min	↑2–5 mmHg	–
Amfetamin/dexamfetamin/lisdexamfetamin	↑2–4 slag/min	↑2–4 mmHg	QT +7 ms
Atomoxetin	↑4–8 slag/min	↑2–3 mmHg	QT +4 ms
Guanfacin	↓2–3 slag/min	↓2–3 mmHg	–

### Faktaruta 2. Frågor om hjärtsjukdomar inför läkemedelsbehandling.

- Har du någon hjärtsjukdom?
- Tar du någon medicin regelbundet?
- Har du svimmat plötsligt under pågående fysisk ansträngning?
- Har unga (< 35 år) i din familj drabbats av hjärtsjukdom?
- Finns det plötsliga oförklarade dödsfall hos unga (< 35 år) i din familj?

### Psykiska biverkningar

Sömnstörningar förekommer ofta vid behandling med CS-läkemedel. Risken för sömnstörningar förefaller vara ett mindre problem vid behandling med atomoxetin och guanfacin. För dessa preparat kan emellertid sederigt dagtid utgöra ett problem.

Psykotiska symtom, självmordstankar eller självmordsförsök, aggressivitet och nedstämdhet har rapporterats i samband med behandling med såväl CS-läkemedel som atomoxetin. Studier har dock inte kunnat bekräfta någon ökad risk för genomfört självmord, utan resultaten pekar snarare mot en skyddande effekt av behandling. Självmordstankar och humörpåverkan har också rapporterats i samband med guanfacin-behandling. I klinisk praxis ses ibland psykiska symtom som nedstämdhet, irritation och humörsvingningar vid inledning av behandlingen, men dessa brukar försvinna efter en tid.

### Längd- och viktutveckling

Flera studier har påvisat en negativ effekt på längdtillväxt och viktökning hos barn som behandlas med CS-läkemedel, varför längd- och viktutveckling hos växande individer bör följas. Effekten av CS-läkemedel förefaller vara dosberoende.

Även atomoxetin kan påverka vikt och längdtillväxt negativt men betydelsen av detta är inte klarlagd. Guanfacin har istället rapporterats kunna ge viktökning.

## “Vid behandling med CS-läkemedel bör längd- och viktutveckling följas hos växande individer”

### Epilepsi

Adhd anges vara omkring tre till fem gånger vanligare hos barn med epilepsi jämfört med hos friska barn och är därmed en relativt vanlig samsjuklighet hos denna patientgrupp. Studier tyder på att CS-läkemedel kan användas hos barn med välkontrollerad epilepsi. Risken för utveckling av anfall hos barn utan epilepsi eller hos barn med enbart epileptiform EEG-aktivitet är inte förhöjd vid behandling med

CS-läkemedel eller atomoxetin. Hos patienter med aktiv epilepsi är det dock tillrådligt med försiktighet vid behandling med CS-läkemedel och behandling bör inte inledas förrän epilepsin är under god kontroll.

Behandling med atomoxetin vid adhd har inte adekvat studerats vid samtidig epilepsi. Anfall har rapporterats vid behandling med atomoxetin varför samma försiktighet som för CS-läkemedel bör iaktas. Innan behandling med atomoxetin inleds bör epilepsin vara under god kontroll.

### Tics

Tics har rapporterats vid behandling med CS-läkemedel och atomoxetin. Sambanden är dock osäkra eftersom exempelvis Tourettes syndrom och adhd förekommer samtidigt i stor utsträckning. Guanfacin har istället använts som behandling mot tics.

### Skadligt bruk och beroende

Med hänsyn till CS-läkemedels verkningsmekanismer måste risken för skadligt bruk och beroende samt felaktig användning (till exempel spridning) värderas före och under behandling. Flera studier har noterat en minskad risk för framtida skadligt substansbruk hos barn och ungdomar som behandlats med CS-läkemedel för adhd. Det finns dock även studier som inte kunnat påvisa en skyddande effekt av CS-läkemedel, men som inte heller visat att dessa skulle öka risken för framtida skadligt bruk eller beroende.

Farmakodynamiska skäl talar för att långverkande CS-läkemedel har något lägre beroendepotential än kortverkande, varför sådana bör väljas i första hand. Snabbt insättande effekt innebär en potentiellt ökad risk för skadligt bruk eller felaktig användning.

Förskrivning av CS-läkemedel till personer med adhd och samtidigt skadligt bruk eller beroende bör endast göras av forskrivare med kunskap om handläggning av sådan samsjuklighet.

Atomoxetin och guanfacin saknar beroendepotential.

### Utsättningssymtom under pågående behandling

Klinisk erfarenhet visar att patienter som behandlas med CS-läkemedel kan uppvisa symtom som påminner om *rebound*-fenomen då läkemedelskoncentrationen sjunker mellan doseringstillfällena. Symtom som till exempel oro och affektlabilitet kan ibland vara mycket uttalade, såväl vid behandling med kortverkande läkemedel som med långverkande. Liknande fenomen har inte rapporterats vid behandling med atomoxetin eller guanfacin.

### Graviditet och amning

Behandling med adhd-läkemedel i samband med graviditet är otillräckligt studerat och erfarenheten är begränsad. Riskerna med obehandlad adhd hos den gravida kvinnan måste vägas mot riskerna för barnet om den gravida kvinnan behandlas med läkemedel.

Kunskapen är bristfällig rörande graden av exponering av det ammade barnet när det gäller behandling med adhd-

läkemedel och eventuella risker till följd av detta. En individuell riskbedömning bör alltid göras och amning undvikas om inte de potentiella fördelarna med amning överväger den eventuella risken.

### Interaktioner

När atomoxetin ges tillsammans med andra läkemedel som också förlänger QT-tiden (till exempel neuroleptika, antiarytmika klass IA och III, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium och cisaprid) finns ökad risk för arytmier. En särskild riskgrupp är patienter med familjärt långt QT-syndrom.

Sammanställning av läkemedel som kan förlänga QT-tiden finns på till exempel SADS (*Sudden Arrhythmia Death Syndromes*) Foundations webbplats, [www.sads.org](http://www.sads.org).

CS-läkemedel förefaller hämma metabolismen av fenobarbital och fenytoin. Vid samtidig behandling med dessa anti epileptika bör koncentrationsbestämning av använda läkemedel genomföras före och efter insatt behandling med CS-läkemedel.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med atomoxetin och andra läkemedel som sänker krampröskeln (till exempel antidepressiva, neuroleptika, meflokin, bupropion och tramadol).

Samtidig användning av guanfacin och valproat kan förorsaka lägre koncentration av valproat.

Atomoxetin metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6. För så kallade långsamma metabolisörer för CYP2D6 kan höga koncentrationer av atomoxetin i förhållande till dos förekomma. Försiktighet bör iaktas när atomoxetin ges tillsammans med andra läkemedel som metaboliseras av eller hämmar CYP2D6 (exempelvis paroxetin, fluoxetin och terbinafin).

Guanfacin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 och CYP3A5, varför försiktighet och justerade doser rekommenderas vid samtidig användning av läkemedel som hämmar eller inducerar dessa enzym. Ketokonazol och klaritromycin är exempel på starka hämmare. Exempel på en stark inducerare är rifampicin.

Alkohol kan förstärka de oönskade CNS-effekterna av CS-läkemedel och guanfacin.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och atomoxetin, metylfenidat eller amfetamin/dexamfetamin/lisdexamfetamin är kontraindicerad.

## ”Patientens hela livssituation bör vägas in i uppföljning av läkemedelsbehandlingen”

### Bilkörning

Obehandlad 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. Studier har visat att behandling av patient med adhd med CS-läkemedel eller atomoxetin kan medföra förbättrad förmåga till bilkörning och minska risken för allvarliga trafikolyckor.

Försiktighet rekommenderas vid framförande av fordon eller hantering av riskfyllda maskiner tills patienten är tillräckligt säker på att prestationsförmågan inte påverkas negativt av läkemedelsbehandlingen.

Transportstyrelsen har föreskrifter och allmänna råd om medicinska krav för innehav av körkort m.m. Se senaste konsoliderad version av TSFS 2010:125.

### Uppföljning av läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandlingens effekter och biverkningar bör regelbundet utvärderas gentemot uppsatta behandlingsmål.

Patientens hela livssituation bör vägas in vid uppföljning av läkemedelsbehandlingen. 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 med sjukvården.

Effekterna av alla läkemedel mot adhd motiverar kontroller av blodtryck och puls samt längd- och viktutveckling, såväl vid behandlingsstart som regelbundet under behandlingstiden. Även kardiovaskulärt status bör regelbundet utvärderas.

## “Behandlingen bör omprövas varje år, eventuellt genom utsättningsförsök”

Alla patienter bör monitoreras för upptäckt av eventuell felanvändning, langning eller skadligt bruk av CS-läkemedel eller andra substanser.

Biverkningar bör efterfrågas, helst med formulär som även inkluderar cerebrovaskulära symtom, depressiva symtom samt suicidtankar och suicidrisk. Tätare kontakt bör initieras när så är motiverat.

Data saknas för att kunna fastställa ett optimalt tidsintervall mellan kontrollerna. Tidpunkterna för uppföljning behöver därför anpassas individuellt beroende på exempelvis patientens ålder, tillståndets svårighetsgrad och den sociala situationen. I klinisk praxis är intervallen, efter genomförd dosjustering, ofta var tredje eller sjätte månad. Tätare kontroller kan vara motiverat vid dosjustering eller misstänkt biverkan. Uppföljning inkluderande en läkemedelsgenomgång av läkare bör ske minst en gång per år.

Behandlingen bör omprövas varje år, eventuellt genom utsättningsförsök.

Alla behandlingsinsatser inklusive läkemedel bör följas upp, i register eller i annan strukturerad form. Uppföljningsdata är viktiga såväl för att bedöma behandlingseffekt hos den enskilda patienten som för att kunna värdera de olika läkemedlens nytta och risker på gruppnivå över tid. Verksamheter som behandlar adhd bör därför ansluta sig till kvalitetsregistret BUSA. Ytterligare information kan erhållas via webbadressen [www.registercentrum.se](http://www.registercentrum.se).

## Kvalitetsgradering av evidens

Rekommendationsgrad i denna behandlingsrekommendation är baserad på ett kvalitetsgraderingssystem efter *Oxford-Centre for Evidence Based Medicine*. Uppdaterad version finns på [www.cebm.net](http://www.cebm.net).

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2c "Utfallsstudier" ("outcomes research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

## Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Bilaga 1. Diagnoskriterier adhd enligt DSM-5.

Källa: Mini-D-5; Diagnostiska kriterier enligt DSM-5®. © American Psychiatric Publishing 2013. Svensk ensamrätt Pilgrim Press AB. Publicerat med tillstånd av förlaget.

## ADHD

### F90.0 ADHD

A. Ett varaktigt mönster av bristande uppmärksamhet och/eller hyperaktivitet-impulsivitet som inverkar negativt på funktionsförmåga eller utveckling, vilket visar sig i (1) och/eller (2):

1. **Ouppmärksamhet:** Minst sex av följande symtom har förelegat i minst 6 månader till en grad som är oförenlig med utvecklingsnivån. Symtomen har en direkt negativ inverkan på sociala aktiviteter och aktiviteter inom studier/arbete.

**Obs:** Symtomen utgör inte enbart manifestationer av oppositionellt beteende, trots, fientlighet eller bristande förmåga att förstå uppgifter eller instruktioner. För äldre tonåringar och vuxna (17 år eller äldre) krävs minst fem av symtomen.

- a. Är ofta ouppmärksam på detaljer eller gör slarvfel i skolarbetet, arbetslivet eller andra aktiviteter (t ex förbiser eller missar helt detaljer, slarvigt genomförda arbetsuppgifter).
- b. Har ofta svårt att bibehålla uppmärksamheten inför uppgifter eller lekar (t ex har svårt att bibehålla fokus under lektioner, samtal eller under längre stunder av läsning).
- c. Verkar sällan lyssna på direkt tilltal (t ex ter sig frånvarande även utan någon uppenbar källa till distraktion).
- d. Följer sällan givna instruktioner och misslyckas med att genomföra skolarbete, hemsysslor eller arbetsuppgifter (t ex påbörjar uppgifter, men tappar genast fokus och låter sig lätt distraheras).
- e. Har ofta svårt att organisera sina uppgifter och aktiviteter (t ex har svårt att klara av uppgifter i flera led; har svårt att hålla ordning på utensilier, redskap och tillhörigheter; arbetar rörigt och oorganiserat; har svårt att tidsplanera; kan inte hålla tidsramar).
- f. Undviker ofta, ogillar eller är ovillig att utföra uppgifter som kräver mental uthållighet (t ex skolarbete eller läxor; för äldre tonåringar och vuxna: t ex sammanställa rapporter, fylla i formulär, läsa längre artiklar).
- g. Tappar ofta bort saker som är nödvändiga för uppgifter eller aktiviteter (skolmateriel, pennor, böcker, verktyg, plånböcker, nycklar, anteckningar, glasögon, mobiltelefoner).
- h. Är ofta lätt distraherad av yttre stimuli (för äldre tonåringar och vuxna kan det inkludera ovidkommande tankar).
- i. Är ofta glömsk i det dagliga livet (t ex göra hemsysslor, gå ärenden; för äldre tonåringar och vuxna: t ex följa upp telefonmeddelanden, betala räkningar, komma till avtalade möten).

2. **Hyperaktivitet och impulsivitet:** Minst sex av följande symtom har förelegat i minst 6 månader till en grad som är oförenlig med utvecklingsnivån. Symtomen har en direkt negativ inverkan på sociala aktiviteter och aktiviteter inom studier/arbete.

**Obs:** Symtomen utgör inte enbart manifestationer av oppositionellt beteende, trots, fientlighet eller bristande förmåga att förstå uppgifter eller instruktioner. För äldre tonåringar och vuxna (17 år eller äldre) krävs minst fem av symtomen.

- a. Har ofta svårt att vara stilla med händer eller fötter eller kan inte sitta still på stolen.
- b. Lämnar ofta sin plats i situationer då man förväntas sitta kvar en längre stund (t ex lämnar sin plats i klassrummet, på kontoret eller andra arbetsplatser, eller i andra situationer där det krävs att man sitter kvar).
- c. Springer ofta omkring, klänger eller klättrar i situationer där det inte kan anses lämpligt. (**Obs:** hos ungdomar eller vuxna kan det vara begränsat till en känsla av rastlöshet.)
- d. Klarar sällan av att leka eller förströ sig lugnt och stilla.
- e. Är ofta ”på språng”, agerar ”på högvarv” (t ex är oförmögen eller obekvämt med att vara stilla en längre stund vid exempelvis restaurangbesök eller på möten; kan uppfattas av omgivningen som rastlös eller ha ett sådant tempo att andra har svårt att hänga med).
- f. Pratar ofta överdrivet mycket.
- g. Kastar ofta ur sig svar på frågor innan frågeställaren är färdig (t ex fyller i och avslutar andras mening; oförmögen att vänta på sin tur i ett samtal).
- h. Har ofta svårt att vänta på sin tur (t ex när man står i kö).
- i. Avbryter eller inkräktar ofta på andra (t ex kastar sig in i andras samtal, lekar eller aktiviteter; använder andras saker utan att be om lov eller få tillåtelse; för ungdomar och vuxna: t ex inkräktar i eller tar över andras aktiviteter).

- B. Ett flertal symtom på ouppmärksamhet eller hyperaktivitet-impulsivitet förelåg före 12 års ålder.
- C. Ett flertal symtom på ouppmärksamhet eller hyperaktivitet-impulsivitet föreligger inom minst två olika områden (t ex i hemmet, i skolan eller på arbetet; i samvaron med vänner eller närstående; vid andra aktiviteter).
- D. Det finns klara belägg för att symtomen stör eller försämrar kvaliteten i funktionsförmågan socialt, i studier eller i arbete.
- E. Symtomen förekommer inte enbart i samband med schizofreni eller någon annan psykosjukdom och förklaras inte bättre med någon annan form av psykisk ohälsa (t ex förstämningssyndrom, ångestsyndrom, dissociativt syndrom, personlighetssyndrom, substansintoxikation eller substansabstinens).

*Specificera form:*

**F90.0B Kombinerad form:** Både kriterium A1 (ouppmärksamhet) och kriterium A2 (hyperaktivitet-impulsivitet) är uppfyllda under de senaste 6 månaderna.

**F90.0C Huvudsakligen ouppmärksam form:** Kriterium A1 (ouppmärksamhet) är uppfyllt under de senaste 6 månaderna, men inte kriterium A2 (hyperaktivitet-impulsivitet).

**F90.1 Huvudsakligen hyperaktiv-impulsiv form:** Kriterium A2 (hyperaktivitet-impulsivitet) är uppfyllt under de senaste 6 månaderna, men inte kriterium A1 (ouppmärksamhet).

*Specificera om:*

**I partiell remission:** Kriterierna för diagnos har tidigare varit uppfyllda. Under de senaste 6 månaderna har kriterierna för diagnos inte varit helt uppfyllda, men symtomen medför fortfarande funktionsnedsättning socialt, i studier eller i arbete.

*Specificera aktuell svårighetsgrad:*

**Lindrig:** Få, om ens några, symtom utöver de som krävs för diagnosen. Symtomen orsakar en lättare nedsättning av förmågan att fungera socialt eller i arbetslivet.

**Medelsvår:** Symtomen eller funktionsnedsättningen ligger mellan nivåerna ”lindrig” och ”svår”.

**Svår:** Många symtom utöver de som krävs för diagnosen, eller flera särskilt svåra symtom, eller symtomen orsakar en markant nedsättning av förmågan att fungera socialt eller i arbetslivet.

### **F90.8 Annan specificerad ADHD**

Den här kategorin används när den kliniska bilden präglas av symtom på ADHD som orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion socialt, i arbete eller inom andra viktiga funktionsområden, men där kriterierna inte är helt uppfyllda för ADHD eller för någon av de specificerade diagnoserna inom gruppen utvecklingsrelaterade funktionsavvikelser.

Kategorin annan specificerad ADHD kan användas vid tillfällen då klinikern väljer att beskriva de specifika skälen till att den kliniska bilden inte motsvarar kriterierna för ADHD eller för någon specifik utvecklingsrelaterad funktionsavvikelse. Då anges ”annan specificerad ADHD” åtföljt av det specifika skälet (t ex ”med för få symtom på ouppmärksamhet”).

### **F90.9 Ospecificerad ADHD**

Den här kategorin används när den kliniska bilden präglas av symtom på ADHD som orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion socialt, i arbete eller inom andra viktiga funktionsområden, men där kriterierna inte är helt uppfyllda för ADHD eller för någon av de specificerade diagnoserna inom gruppen utvecklingsrelaterade funktionsavvikelser.

Kategorin ospecificerad ADHD kan användas vid tillfällen då klinikern väljer att inte beskriva de specifika skälen till att den kliniska bilden inte motsvarar kriterierna för ADHD eller för någon specifik utvecklingsrelaterad funktionsavvikelse. I den här kategorin inkluderas kliniska tillstånd där informationen är otillräcklig för att ställa en mer specifik diagnos.

**Deltagarlista**

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Specialistläkare, senior expert Jane Ahlqvist-Rastad  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare, specialist i barn- och ungdomspsykiatri  
Kerstin Arnsvik Malmberg  
BUP Skärholmen  
Storholmsgatan 11  
127 48 Skärholmen

Specialistläkare, utredare Julia Barroso  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Fredrik Bergquist  
BUP Halland  
Box 517  
301 80 Halmstad

Överläkare, specialist Gunnar Brodd  
Landstinget Västmanland  
BUP Västmanland  
Västmanlands sjukhus Västerås  
721 89 Västerås

Docent Nils Feltelius  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Barnneurolog, professor Elisabeth Fernell  
Gillbergcentrum  
Göteborgs universitet  
Kungsgatan 12  
411 19 Göteborg

Professor, verksamhetschef Johan Franck  
Karolinska Institutet  
Institutionen för klinisk neurovetenskap  
171 77 Stockholm

Överläkare, klinisk postdoktor Ylva Ginsberg  
Karolinska Institutet  
Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik  
171 77 Stockholm

Överläkare Linda Halldner Henriksson  
Karolinska Institutet  
Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik  
171 77 Stockholm  
alternativt  
BUP Danderyd  
Box 615  
182 16 Danderyd

Beteendevetare, verksamhetschef Agneta Hellström  
SINUS AB  
Sankt Göransgatan 96  
112 45 Stockholm

Överläkare Olle Hollertz  
Landstinget i Kalmar län  
Box 601  
391 26 Kalmar

Överläkare, professor emeritus Bruno Hägglöf\*  
Umeå universitet  
Barn- och ungdomspsykiatri  
901 87 Umeå

Apotekare Ulrika Jonsson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Bror Jonzon\*\*  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare, docent Jan Olov Larsson  
BUP Stockholm  
Staben  
Box 17814  
118 59 Stockholm

Skolläkare Margaretha Leissner  
Skolhälso- och utbildningsförvaltningen  
Box 22049  
104 22 Stockholm

Verksamhetschef Nils Lindefors\*  
Psykiatri sydväst  
Stockholms läns sjukvårdsområde  
Huddinge sjukhus  
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Bo Lundell  
Barnhjärtcentrum  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm

Assistent Elisabeth Rubbetoft  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Utredare inom psykiatri, docent Peter Salmi\*\*  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Överläkare Gunilla Thernlund  
Barnneuropsykiatriska teamet  
BUP Malmö  
Stadiongatan 6  
205 02 Malmö

Assistent Kari Underdal Holm  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Maria Unenge Hallerbäck  
Landstinget i Värmland  
651 82 Karlstad

Handläggare psykisk hälsa Agneta Åhlund  
Sveriges Kommuner och Landsting  
118 82 Stockholm

Läkare, klinisk utredare Inger Öhman  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

\*Extern granskare, deltog ej vid mötet

\*\*Deltog endast dag 1



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)