
Läkemedelsbehandling av ADHD

– Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Förskrivningsmönster ADHD-läkemedel i Sverige

Jonny Olsson, Jane Ahlqvist Rastad

Data från Läkemedelsregistret visar att under tiden 1 juli 2005 till 31 december 2007 expedierades recept för metylfenidat eller atomoxetin till totalt 25 087 patienter i Sverige. Därutöver hämtade 1 329 patienter ut recept på amfetamin. Som förstahandsläkemedel valdes i åldrarna noll till elva år metylfenidat hos 90 % medan drygt 81 % av patienterna över 30 år fick detta läkemedel. Atomoxetin valdes som förstahandsalternativ i cirka 10 % till de minsta barnen och i närmare 15 % till patienter i åldrarna över 30 år.

Under perioden 1 januari 2006 till 31 december 2007 hämtade närmare 14 000 patienter för första gången ut ett läkemedel för behandling av ADHD. Av dessa var nära 50 % över 18 år.

2 524 ADHD-patienter hämtade under samma tid endast ut **ett** recept av något av dessa läkemedel.

Centralstimulerande läkemedel (CS-lm) kombineras också i viss utsträckning. (Kombinationsterapi definieras som samtidigt uthämtande av minst två läkemedel samtidigt under en fyramånadersperiod). I 5 % av barnen som fått läkemedel för ADHD i åldrarna noll till elva år (motsvaras av 186 individer) har vidare kombinationen metylfenidat och atomoxetin använts, vilket är den vanligaste kombinationen. Samma kom-

bination har hämtats ut för behandling av 250 barn (cirka 4 %) i åldrarna 12–17 år under tidsperioden.

Kombinationen CS-lm och SSRI är relativt vanlig. Cirka 12 % av hela behandlingspopulationen som får ett CS-lm behandlas också med ett SSRI (totalt 1 874 patienter). I åldersgruppen 18 år och uppåt är siffran cirka 20 %.

Sextiosju patienter (11 % av behandlingspopulationen) hämtade ut två CS-läkemedel tillsammans med en SSRI. CS-lm kombineras även med melatonin hos 5 % av de med ett CS-lm (786 patienter) och hos 9 % av patienterna med två CS-lm (57 patienter). Kombinationen med melatonin är vanligast i den yngsta ålderskategorin (0–11 år).

Modafinil (Modiodal), är godkänt för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi samt idiopatisk hypersomni. Det är dock möjligt, mot bakgrund av medlets profil, att läkemedlet även förskrivs till patienter med ADHD. Försäljningen är dock liten. Enligt apotekets försäljningsstatistik såldes en förpackning till åldersgruppen fem till nio år, 41 förpackningar i åldersgruppen 10–14 år och 189 förpackningar i åldersgruppen 15–19 år under 2007.

Farmakologisk behandling av barn med ADHD – effektivitet och säkerhet under längre tid

Bo Bergman

Slutsatser

1. Enbart omkring hälften av de barn som påbörjat medicinering mot ADHD tar fortfarande sin medicin efter två års behandling. Efter fem år är andelen ytterligare reducerad.
2. Behandlingsavbrott orsakas oftast av bristande effekt.
3. Behandlingsavbrott beror också på att problemen avtar med stigande ålder varvid behandlingsindikationen faller bort.
4. De individer som fortsätter behandlingen över längre tid kan i vissa fall ha god nytta av den.
5. Biverkningar är som regel lindriga.
6. En viss reduktion av längd- och viktökningen, dock utan påtagliga kliniska implikationer, har noterats.
7. Vad avser risk för missbruk och kriminalitet finns ingen konklusiv kunskap.

Bakgrund

Socialstyrelsen konstaterade i sina behandlingsrekommendationer av barn med ADHD från 2002 att det råder internationell konsensus om att centralstimulerande medel (CS) är förstahandsmedel vid farmakologisk behandling av ADHD (1). Man hänvisade till närmare 200 kontrollerade internationella studier som dokumenterade medlens terapeutiska effekt (2,3,4). Gemensamt för det stora flertalet av dessa studier var emellertid att uppföljningsperioderna var korta och omfattade oftast inte mer än några månader.

Vid detta tillfälle konstaterade man också att det fanns bara ett fåtal välkontrollerade studier där patienterna var uppföljda under en längre tid. Man lyfte framför allt fram två studier: dels den stora MTA-studien som började publiceras 1999 och som kommer att mer i detalj presenteras nedan, dels en svensk studie av Gillberg och medarbetare (5) från 1997.

Vad avsåg effekten vid långtidsbehandling bedömdes den 2002 som god även om någon säker kunskap inte fanns. Man lutade sig då främst på de två ovan nämnda studierna men även på ett antal andra av sämre kvalitet. Det förelåg ett stort behov av ytterligare kunskap om effekt och säkerhet vid lång tids behandling.

Behandlingsarsenalen innefattar förutom metylfenidat-preparat och amfetamin, vilka varit i kliniskt bruk under lång tid, nu även atomoxetin (Strattera) som godkändes i Sverige 2006. Detta skiljer sig från övriga preparat genom en annan verkningsmekanism och är inte heller narkotikaklassat. Vidare har också modafinil (Modiodal) använts vid behandling av ADHD hos barn (6). ADHD är dock ingen godkänd indikation i Sverige.

Nedanstående sammanfattning av forskningsfynd av långtidsbehandling av barn grundar sig väsentligen på studier där behandlingseffekter av centralstimulantia och då främst metylfenidat (Concerta, Ritalin) utvärderats. Med långtidsbehandling avses här tider från cirka ett år och uppåt.

Effektstudier metylfenidat och atomoxetin

MTA-studien (the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD) skall, eftersom den i sammanhänget är unik, presenteras något utförligare. Den designades just för att öka kunskapen om effekt och säkerhet vid långtidsbehandling av ADHD och de första rapporterna kom 1999. Vid det tillfället var uppföljningsperioden 14 månader (7,8). Sammanlagt hade 579 barn i åldrarna 7,0–9,9 år inkluderats efter att ha genomgått en noggrann diagnostik utredning och uppfyllde kraven för ADHD kombinerad typ. De randomiserades till en av fyra grupper:

1. Beteendeterapi (Beh),
2. Medicinsk behandling (MedMgt),
3. Kombinationen av dessa två (Comb) samt
4. "Community Care" – gängse tillgängliga åtgärder inom skola, vård etc. (CC). Det skall dock betonas att alla deltagare oavsett grupp hade tillstånd att medicinera (mer om detta längre fram).

Efter 14 månaders behandling uppvisade barnen i Comb. och MedMgt. en signifikant kraftigare förbättring av ADHD-symtom än de i Beh. och CC. Comb. bedömdes dock som det bästa alternativet då det gav bättre resultat än MedMgt på vissa sekundära utfallsvariabler.

Efter 14 månader avslutades den randomiserade delen av studien vilken därefter övergick till att bli en observationsstudie.

Vid uppföljningen efter ytterligare tio månader, alltså sammanlagt två år, visade sig fortfarande Comb och MedMgt bättre än de övriga strategierna men skillnaden i effekt hade reducerats till ungefär hälften. Under denna period hade ett antal barn i CC-gruppen påbörjat farmakologisk behandling medan en del i MedMgt och Comb hade avslutat densamma, vilket kan ha orsakat den minskade skillnaden i effekt (9,10).

En treårsuppföljning publicerades 2007 (11,12,13,14). Man ville då bland annat belysa hur den ur-

sprungliga 14-månadsuppföljningen stod sig under en längre tid och hur följsamhet till behandlingen påverkade eventuella gruppskillnader.

Vid denna uppföljning deltog 485 av de ursprungliga 579 barnen (83,3 %). Vid 36 månader fanns det ingen skillnad mellan de ursprungliga randomiserade behandlingsgrupperna avseende någon av de kliniska och funktionella utfallsvariablerna (ADHD-symtom enligt föräldrar och lärare, läsförmåga, social färdighet och funktionella brister). Sammanfattningsvis hade den skillnad som fanns vid 14 månader halverats vid 24 månader och helt utplånats vid 36 månader. Andelen som uppfyllde kriterierna för ADHD diagnos uppvisade en likartad förändring över tid.

Skillnaden i andelen som medicinerade i de olika grupperna minskade under undersökningstiden men var inte helt borta. I ingen del av undersökningen hade medicinering alltså varit otillåten – detta gällde oavsett grupptillhörighet. Andelen som medicinerat varierade kraftigt under uppföljningsperioden. Vid uppföljningen efter 36 månader medicinerade cirka 70 % i Comb- och MedMtg-grupperna, drygt 60 % i CC och 45 % i Beh-grupperna (14).

Det finns även ett antal ytterligare mer eller mindre välgjorda studier avseende långtidseffekt och säkerhet och säkerhet vid ADHD-behandling av barn. Flera av dem är uppföljningar av kliniska prövningar.

Vitello och medarbetare (15) studerade 140 förskolebarn med ADHD i en tio månaders öppen fortsättningsstudie av effekten av metylfenidat. Man drog slutsatsen att med omsorgsfull dosjustering kunde flertalet barn behålla den ursprungliga förbättringen under studieperioden. Dock förelåg avsevärda skillnader i såväl effekt som tolerans.

Barbasi och medarbetare (16) gjorde en retrospektiv genomgång av 379 barn som diagnosticerades med ADHD varav 80 % fått behandling med CS. Sammantaget 73,1 % av ”behandlingsepisoderna” bedömdes ha gett ett gott resultat och minst en biverkning förekom hos 22,3 % av de behandlade. Man drog slutsatsen att effektiviteten vid medicinsk behandling av ADHD i en långtidsuppföljning är jämförbar med den som dokumenterats i kortare kliniska prövningar.

Wilens och medarbetare (17,18) utgick från en grupp om 407 barn i åldrarna 6–13 år som deltagit i placebokontrollerade läkemedelsprövningar med metylfenidat och följde dem i en öppen studie under en tvåårsperiod. Barnen skattades månadsvis av föräldrar och lärare. Efter ett år fanns 289 barn kvar i behandling och efter ytterligare ett år var antalet reducerat till 229. Författarna drog slutsatsen att för dessa fanns en kvarstående positiv effekt av metylfenidat och att biverkningarna var relativt begränsade.

McGough och medarbetare (19) studerade effektivitet och biverkningar i en två års multicenter öppen förlängningsstudie avseende CS hos 568 barn med

ADHD sex till tolv år gamla. Man noterade en signifikant förbättring mätt genom föräldraskattningar. Flertalet biverkningar var milda. Man drog slutsatsen att en förbättring av beteendesyntomen är kvarstående under en 24 månaders period av behandling.

I den kanske längsta uppföljningsstudien undersökte Charach och medarbetare (20) 79 barn efter två respektive fem års CS-behandling. Efter två år uppvisade de 41 som fortfarande medicinerade en förbättring mätt med lärarskattningar. Vid fem år kvarstod endast 16 barn som medicinerade men dessa skattades fortfarande bättre av lärarna än övriga även om skillnaden var ganska liten. Biverkningar, där aptitförlust var vanligast, kvarstod oförändrade under behandlingstiden.

I en undersökning med syfte att jämföra behandling med metylfenidat i kombination med social färdighetsträning med enbart metylfenidat fann Abikoff, Hetchman och medarbetare (21,22,23) att kombinationsbehandlingen inte gav några fördelar. Man undersökte 103 barn sju till nio år gamla och följde dem i två år. Oavsett behandlingsgrupp skedde en förbättring under tvåårsperioden. I två uppföljande studier baserade på samma material fann samma författare (24,25) att barn med ADHD som svarar på CS och som inte har inlärningsproblem eller beteendestörningar inte har något att vinna på tillägg av psykosociala interventioner för att uppnå förbättrade skolresultat och emotionell anpassning. Effekten av metylfenidat var stabil under uppföljningsperioden.

Effekten och säkerhet vid långtidsbehandling med atomoxetin är mindre studerad men bland annat Kratochvil och medarbetare har publicerat flera studier (26,27, 28). Dessa bygger på poolade data från ett antal kliniska prövningar avseende ursprungligen 601 barn som alla uppfyllde kriterierna för ADHD. En dryg tredjedel av patienterna fullföljde två års behandling och för dessa vidmakthölls i allt väsentlig behandlingens effektivitet och några okända säkerhetsproblem identifierades inte.

Omega 3 fettsyror vid ADHD

Det finns ett fåtal dubbelblinda placebokontrollerade studier. Sammanfattningsvis kan inte någon positiv effekt av tillägg av Omega-3 på ADHD symtomkomplexet anses fästställd (29,30). Det finns emellertid visst stöd för att ouppmärksamheten kan förbättras men detta är främst visat på barn med närliggande störningar såsom LD (Learning Difficulties) och DCD (Developmental Coordination Disorder) och autism (31–34). I en nyligen publicerad rapport drar en svensk forskargrupp slutsatsen att det finns en subgrupp barn och ungdomar med ADHD som kan uppvisa en kliniskt relevant förbättring. Hos dessa barn dominerar uppmärksamhetstörningar i kombination med ”neurodevelopment disorder” (35). Kunskaps-

läget tillåter alltså inte idag att Omega-3 rekommenderas som behandling, vare sig som monoterapi eller adjuvans, vid ADHD. Dock finns tillräckligt mycket stöd för en möjlig positiv effekt av Omega-3 för att motiverar fortsatta studier (36).

Studier av biverkningar

I treårsuppföljningen av MTA-studien som publicerades 2007 (13) finns effekt på tillväxt (längd och vikt) samt risk för missbruk och brottslighet analyserade. Sammanfattningsvis kan sägas att barnen i studien som tidigare inte behandlats med CS var vid studien början som grupp större än normen. Denna grupp uppvisade en minskning av tillväxtökningen som var relaterad till medicinering med centralstimulantia. Denna minskning planade ut efter tre år utan någon rekyleffekt och utan att ge upphov till påtaglig kortväxthet.

En undersökning av 127 barn sex till tolv år som behandlades med metylfenidat i upp till 36 månader (37) visade att behandlingen hade ett svagt men signifikant samband med försenad längd- vikt- och BMI-ökning. De två senare hade ett dosberoende samband med metylfenidat. Det var främst barn som tidigare inte medicinerat med metylfenidat och de som hade en över genomsnittlig längd, vikt eller BMI som uppvisade detta samband som var tydligast under det första året.

Spencer och medarbetare (38) drog slutsatsen att effekten av metylfenidat på längd och vikt är kliniskt icke signifikant och begränsas till en mindre viktminskning under de första månaderna. Detta efter att ha undersökt 178 barn i åldrarna 6–13 år som medicinerade med metylfenidat under minst 21 månader. Andra författare som Zachor (39) och Faraone (40) har inte heller funnit någon kliniskt betydelsefull påverkan på tillväxten.

Charach och medarbetare (41) kom till en delvis annan slutsats. De undersökte 79 barn sex till tolv år gamla med ADHD som följdes årligen i upp till fem år. De barn som hade lägre doser av metylfenidat uppvisade minskad viktuppgång efter ett år medan de som hade högre doser uppvisade minskad längdtillväxt efter fyra år.

Poulton (42) publicerade 2005 en översikt av 29 studier avseende längd- och viktökning. Elva av dessa pekar på en minskad längdtillväxt som uppskattades till 1 cm/år de första ett till tre åren av behandling.

Atomoxetins påverkan på längd och vikt har studerats av bland annat Spencer och medarbetare (43) som inte fann någon påverkan på längdtillväxten vid upp till fem års behandling med atomoxetin. Dock noterades, i likhet med MTA-studien, att längdtillväxten hos de som är större än genomsnittet kan hämmas något.

Andra problem som satts i samband med långtidsmedicinering med CS är kriminalitet och missbruk. Wilens och medarbetare (44) gjorde en metaanalys

av sex studier omfattande 674 medicinerade och 360 omedicinerade barn. Resultatet tydde på att medicinering med CS under barndomen snarast minskade risken för drog- och alkoholmissbruk. I MTA-studien (11) drog man slutsatsen att ett eventuellt orsakssamband mellan kriminalitet och missbruk med medicinering är oklart och behöver analyseras på nytt vid högre ålder eftersom barnen vid uppföljningstillfället var 10–13 år.

Studier av följsamheten

Eftersom en relativt stor del av patienterna avbryter medicinering har några undersökningar fokuserat på följsamheten till behandlingen.

Charac (20) fann att av 79 patienter som började medicinerade med metylfenidat och följdes under fem år var 41 följsamma efter två år och 16 efter fem år. Barnen själva och deras föräldrar lämnade pålitlig information om medicinintag medan lärarnas uppgifter stämde sämre. Miller och medarbetare (45) gjorde en retrospektiv forskningsanalys av 16 945 patienter som fått metylfenidat för att klarlägga medicineringsmönster. Den genomsnittliga medicineringstiden var 584 dagar och antalet recept var i snitt 6,6. En tredje av patienterna hade bara hämtat ut två recept medan 18 % hade ett långvarigt bruk utan avbrott. Faktorer som relaterade till långvarig följsamhet var yngre ålder (noll till åtta år), manligt kön och om det ursprungliga receptet skrivits ut av en psykiater. Slutsatsen blev att det finns en enorm variation vad avser följsamhet över tid för barn som behandlas med metylfenidat. Thiruchelvam och medarbetare (46) studerade 71 barn med ADHD som följdes under en treårsperiod. Man fann att 52 % var följsamma till behandlingen efter tre år. Även här var yngre ålder en positiv prognosfaktor.

Referenser

1. Socialstyrelsen. ADHD hos barn och vuxna. Kunskapsöversikt, Stockholm 2002.
2. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999;340(10):780–8.
3. Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15(1):191–222. Review.
4. Kutcher S, Aman M, Brooks, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Neuropharmacol* 2004;14:11–28.
5. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54 (9):857–64.
6. Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M, et al. Modafinil as a treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:145–9.
7. The MTA Cooperative Group. A14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073–86.
8. The MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1088–96.

9. The MTA Cooperative Group. The NIH MTA follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatr* 2004;113:762–9.
10. The MTA Cooperative Group. The NIH MTA follow-up: 24-months outcomes of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Pediatr* 2004;113:754–61.
11. Molina B, Flory K, Hinshaw S, et al. Delinquent behavior and emergent substance use in the MTA at 36 months: Prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):1028–40.
12. Swanson J, Hinshaw S, Arnold E, et al. Secondary evaluations of MTA 36-month outcome: Propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):1003–14.
13. Swanson J, Elliott G, Greenhill L, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):1015–27.
14. Jensen P, Arnold E, Swanson J, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):989–1002.
15. Vitello B, Abikoff HB, Chung SZ, et al. Effectiveness of methylphenidate in the 10-month continuation phase of the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(5):593–603.
16. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan, et al. Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a populations-based study. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(1):1–10.
17. Wilens T, McBurnett K, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: Final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(10):1013–5.
18. Wilens T, Pelham W, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: Interim 12-month results from a long-term open label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(4):424–33.
19. McGough JJ, Biederman J, Wigal SB, et al. Long-term tolerability and effectiveness of once-daily mixed amphetamine salts (adderall XR) in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(6):530–8.
20. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: Adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(5):559–67.
21. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):812–9.
22. Hetchman L, Abikoff H, Klein RG, et al. Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:812–9.
23. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:802–11.
24. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):802–11.
24. Abikoff H, Hetchman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):802–11.
25. Hetchman L, Abikoff H, Klein RG, et al. Children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment: impact on parental practices. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:830–8.
26. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2006;149(1):112–9.
27. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(8):919–27.
28. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: What are then long-term health-related quality-of-life outcomes? *J Child Adolesc Psychopharmacol*.
29. Voigt R, Llorente A, Jensen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid and supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139:189–96.
30. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:467–73.
31. Richardson A, Puri B. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry* 2002;26:233–9.
32. Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003;38:1007–21.
33. Richardson A, Montgomery P: The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005;115:1360–6.
34. Amminger G, Berger G, Schafr M, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61:551–3.
35. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, et al. Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord* 2008 (in print).
36. Ross B, Seguin J, Sieswerda L. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in Health and Disease* 2007;6:21 (review).
37. Faraone S, Giefer E. Long-term effects of methylphenidate Transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(9):1138–47.
38. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(5):527–37.
39. Zachor DA, Roberts AW, Bart Hodgens J, et al. Effects on long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHA. *Res Dev Disabil* 2006;27(2):162–74.
40. Faraone SV, Biederman J, Monteaux M, et al. Long-term effects of extended-release mixed amphetamine salt treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on growth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(2):191–202.
41. Charach A, Figueroa M, Chen S, et al. Stimulant treatment over 5 years: Effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(4):415–21.
42. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child* 2005;90:801–6.
43. Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB, et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(5):689–99.
44. Wilens E, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179–85.
45. Miller AR, Lafonde CE, McGrail KM. Children's persistence with methylphenidate therapy: A population-based study. *Can J Psychiatry* 2004;49(11):761–8.
46. Thiruchelvam D, Charach Am Schachar RJ. Moderators and mediators of long-term adherence to stimulant treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(8):922–8.

Effekt av farmakologisk behandling av ADHD hos vuxna

Hans Melander

Introduktion

Denna genomgång av effektdokumentation avseende farmakologisk behandling av vuxna med ADHD skall ses som en uppdatering av motsvarande underlag i Socialstyrelsens kunskapsöversikt *ADHD hos barn och vuxna* från 2002. Den baseras således på den dokumentation som tillkommit sedan år 2000. Denna har identifierats dels genom en systematisk litteratursökning, dels genom förfrågningar hos relevanta företag, dvs. de som har produkter godkända för behandling av ADHD hos barn. Dessutom har studier med slutrapporter inskickade till Läkemedelsverket beaktats.

Socialstyrelsens kunskapsöversikt

Centralstimulantia

Det konstaterades att det råder internationell samsällighet om att centralstimulantia (CS) bör betraktas som förstahandsmedel vid farmakologisk behandling av ADHD också hos vuxna. Dokumentationen avseende effekter och biverkningar av CS-behandling ansågs tillfredsställande med sju placebo-kontrollerade studier och en meta-analys i vilken en kliniskt signifikant effekt sågs hos 54 % av de studerade patienterna. För patienter med samtidiga missbruksproblem fanns ett antal fallrapporter med beskrivningar av framgångsrik CS-behandling under effektivt kontrollerade former och motiverade patienter.

Antidepressiva läkemedel

De äldre tricykliska medlen ansågs enligt klinisk erfarenhet, många okontrollerade studier samt enstaka kontrollerade studier ha en partiell effekt. Även för äldre irreversibla MAO-hämmare förelåg rapporter om positiva effekter. Bupropion med en viss dopaminerg aktivitet rapporterades i både okontrollerade och kontrollerade studier lindra ADHD-symtomen, dock inte i lika hög grad som CS-behandling. För venlafaxin talade okontrollerade studier för en partiell effekt medan dokumentation saknades för en effekt av SSRI på ADHD-symtomen. Sammanfattningsvis ansågs noradrenalin- (och dopamin-) stimulerande antidepressiva medel ha visat sig vara verksamma vid ADHD. Denna slutsats tycks dock till en del bygga på extrapolering av barndata.

Material och metod

Sökstrategi

Sökning skedde i tre databaser (PubMed, EMBASE och Central) med följande söksträngar:

PubMed 080314

(“adhd”[Title/Abstract] OR “attention deficit”[Title/Abstract] OR “attention deficit disorder with hyperactivity”[MeSH Terms]) AND (“methylphenidate”[Title/Abstract] OR amphetamine*[Title/Abstract] OR “atomoxetine”[Title/Abstract] OR “ADHD medications”[Title/Abstract]) AND (“adult”[MeSH Terms] OR adult*[Title/Abstract]) AND (“randomized controlled trial”[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR systematic[*sb*])

EMBASE 080314

(‘attention deficit disorder’:ti,ab,de OR ‘attention deficit’:ti,ab OR ‘adhd’:ti,ab) AND (‘methylphenidate’:ti,ab,de OR amphetamine:ti,ab,de OR amphetamines:ti,ab OR dextroamphetamine:ti,ab OR dexamphetamine:ti,ab,de OR atomoxetine:ti,ab,de) AND (adult:ti,ab,de OR adults:ti,ab) AND (‘randomized controlled trial’:de OR ‘systematic review’:ti,ab,de OR random*:ti,ab)

CENTRAL

ID Search

- #1 MeSH descriptor Attention Deficit Disorder with Hyperactivity explode all trees
- #2 (adhd) or (attention deficit disorder):ti,ab,kw
- #3 (methylphenidate):ti,ab,kw or (amphetamine*):ti,ab,kw or (atomoxetine):ti,ab,kw or (dextroamphetamine):ti,ab,kw
- #4 MeSH descriptor Adult explode all trees
- #5 (adult*):ti,ab,kw
- #6 ((#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5))

Urvalskriterier

För att inkluderas i denna översikt skall studierna vara randomiserade. För långtidseffekt accepteras dock även okontrollerade uppföljningar eftersom randomiserade studier över längre tid saknas. Vidare skall studierna avse behandling av ADHD hos vuxna och bland effektvariablerna skall ingå något globalt mått

på effekt på ADHD-symtomen. Således har studier av mer experimentell karaktär avseende något specifikt ADHD-symtom exkluderats. Även meta-analyser och andra översiktsartiklar har studerats, främst för att identifiera eventuellt ytterligare studier och för en oberoende validering av slutsatserna.

Effektvariabler

I många studier utvärderas effekten med skattningsskalor som bygger på de 18 frågorna i DSM-IV-kriterierna för ADHD hos vuxna. Gemensamt är att de för varje item graderar svårigheten i fyra steg från 0 till 3, med högre värde för svårare symtom. Den verbala beskrivningen av de olika nivåerna varierar något. Det maximala värdet för dessa skalor är 54 poäng. Skattningsskalorna baserade på DSM-IV-kriterierna är

- Adult ADHD Rating Scale (AARS). Finns dels för självskattning (AARS-S), dels för skattning av prövaren (AARS-I).
- Adult ADHD Investigator System Report Scale (AISRS).
- ADHD Rating Scale for DSM-IV (ADHDRS-IV). Används för både självskattning och prövarskattning.
- ADHD Symptom Checklist (ADHD-SC).

Det är oklart i vad mån dessa skalor skiljer sig från varandra.

En annan skala som används ofta och tycks finnas i olika versioner är Conner's Adult ADHD Rating Scale (CAARS). Det anges inte alltid vilken version som används men de vanligaste är de med 26 respektive 30 items. För varje item anges svårigheten från 0 till 3. CAARS finns för både självskattning (CAARS-S) och prövarskattning (CAARS-I) samt som CAARS-O där "O" står för att skattningen görs av någon "significant Other".

Enstaka studier har använt Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS) och Barkley's ADHD Scale. Dessa är inte närmare beskrivna i studierna.

Som sekundära effektmått används ofta Clinical Global Impression of Severity CGI-S) av ADHD-symtomen och Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) av ADHD-symtomen.

I responderanalyser har responders definierats som $\geq 30\%$ reduktion av initial poäng på någon av de kvantitativa skalorna (AARS eller CAARS) eller CGI-I ≤ 2 (very much eller much improved). Även kombinationen av dessa definitioner har använts ($\geq 30\%$ reduktion av initial poäng och CGI-I ≤ 2).

Eftersom olika skalor i olika versioner har använts redovisas de kvantitativa resultaten i form av Standardiserade Medeldifferenser (SMD), dvs. medelvärdeskillnaden dividerad med den poolade standardavvikelsen för de aktuella jämförelserna.

Resultat

Identifierade studier

Totalt identifierades 30 enskilda studier som uppfyllde urvalskriterierna (Tabell I–IV). Av dessa var 27 randomiserade dubbelblinda studier och tre okontrollerade långtidsuppföljningar. Tjugosex studier var placebokontrollerade, varav sju hade två studiearmar med två olika aktiva behandlingar. Arton respektive fem studier avsåg CS- eller atomoxetinbehandling av vuxen-ADHD utan samtidigt drogberoende (Substance Use Disorder, SUD). Övriga substanser studerades i sju studier vid vuxen-ADHD utan SUD. Patienter med samtidig ADHD och SUD studerades i fem studier.

En del studier gav upphov till flera rapporter i vilka olika sekundära frågeställningar lyftes fram.

Utöver de enskilda studierna identifierades 12 översikter/meta-analyser av effektstudier vid ADHD hos vuxna. Några ytterligare studier identifierades inte i dessa artiklar. Förfrågningar hos berörda företag gav inte heller några ytterligare studier.

Patienter

I samtliga studier krävdes ADHD-diagnos enligt DSM-IV för inklusion. I tio studier skulle diagnosen enligt anamnestiska uppgifter förelegat kroniskt sedan barndomen. Beträffande andra sjukdomar exkluderades i de flesta studier patienter med "kliniskt relevant" (eller liknande formuleringar) ko-morbiditet. "Kliniskt instabil psykisk sjukdom", "behandlingskrävande psykisk sjukdom" etc, användes för att exkludera patienter med alltför uttalad psykisk komorbiditet. Trots detta hade i många studier en majoritet av patienterna samtidig eller tidigare psykisk störning i någon form och grad.

Begåvningsmässigt uppvisade patienterna i regel stor variation. IQ varierade ofta från cirka 80 till 140 med ett medelvärde på drygt 100. Män dominerade i studierna, dock inte lika mycket som i barnstudier. Andelen män varierade från 41 till 88 %. Minimialdern var ofta 18–20 år och i de fall en övre gräns tillämpades var den i regel 60 år. Detta gav i de flesta studier en medelålder mellan 30 och 40 år.

Behandlingsduration

Studierna var genomgående korta eller mycket korta. Detta gäller speciellt för studierna av CS för vilka den vanligaste durationen var två veckor. Atomoxetinstudierna varade längre (≥ 10 veckor). Endast två av de randomiserade studierna hade en något längre behandlingstid (20 och 26 veckor). I de okontrollerade långtidsstudierna följdes patienterna upp mot två år.

Antal patienter

Storleksmässigt fördelar sig studierna i två distinkta grupper. En grupp med studiestorlekar på 10 till 50 patienter, företrädesvis CS-studier med crossover-

design. En grupp med 150 till 400 patienter i vilken atomoxetinstudierna ingår.

Bortfall

Redovisningen av bortfallet i studierna är inte tillfredsställande. Oftast, men inte alltid, redovisas bortfallets storlek, och ibland dess orsaker, dock inte alltid uppdelat på behandling. Endast i ett fall redovisas tidsmönstret. Som väntat finns ett starkt samband mellan duration och bortfallets omfattning. I de kortare studierna fullföljer ofta 80 % eller fler av patienterna medan motsvarande andel för studier på tio veckor eller längre ligger på 70 % och därunder.

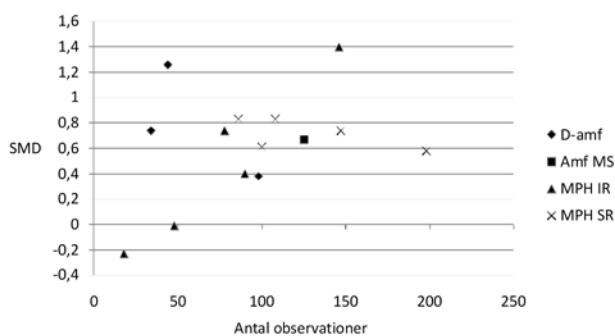
Effekt av CS-behandling vid ADHD utan samtidig SUD

De substanser/beredningsformer som studerats är dex-amfetamin (D-Amf), Mixed Amfetamin Salts (Adderall, Amf MS), "immediate release" metylfenidat (MPH-IR), dex-metylfenidat (D-MPH) och olika "slow release"-beredningar av metylfenidat (MPH-SR).

Korttidseffekt (SMD)

Av 16 placebokontrollerade studier påvisades statistiskt signifikanta skillnader till fördel för CS-behandling i 13 studier (Tabell I och Figur 1). Variationen i SMD (möjlig att beräkna för 14 studier) är stor med en tyngdpunkt mellan 0,6 och 0,8. Några tydliga skillnader kan inte ses mellan olika substanser och/eller beredningsformer. Den mindre variationen för MPH SR torde bero på att det rör sig om större studier. Generellt brukar SMD på 0,2; 0,5 och 0,8 betraktas som en liten, måttlig respektive stor effekt. SMD är dock en medelvärdeskillnad på gruppnivå vars kliniska relevans svår att värdera. Ett lämpligare mått för detta syfte är andelen patienter med en meningsfull effekt, dvs. responders.

Figur 1. Funnel plot för placebokontrollerade studier av centralstimulantia vid behandling av ADHD hos vuxna utan SUD. SMD plottad mot antal observationer.



Korttidseffekt (Responders)

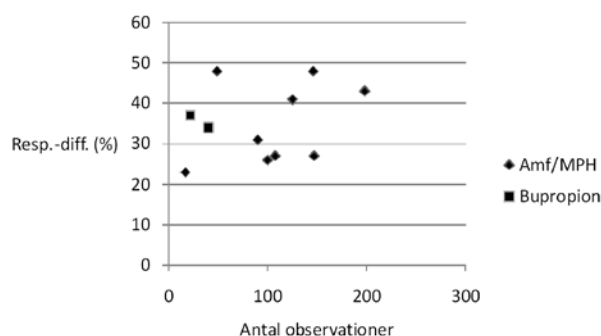
Skillnaden i andelen responders mellan CS-behandling och placebo varierar mellan drygt 20 och knappt 50 procentenheter (Figur 2). Dessa resultat står sig

väl jämfört med de effekter man brukar se för psykiatriska sjukdomar i allmänhet.

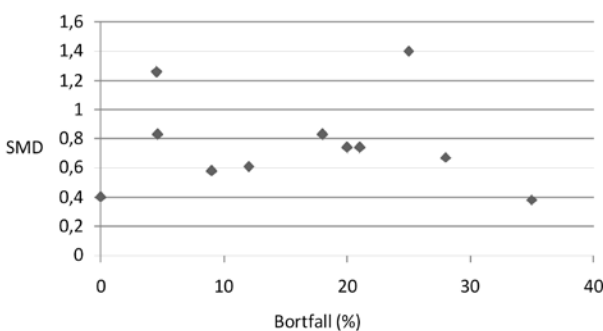
Dosjämförelser

Dosen har oftast titrerats individuellt efter effekt och tolerans. För MPH-SR har doser upp till 90 mg/dag eller 1,3 mg/kg/dag studerats. I studier med direkta dosjämförelser ses en klart högre effekt på den högsta dosen (Spencer et al. 2007 och Medori et al. 2008). Även i en indirekt mellanstudiejämförelse ses för MPH-SR en klar tendens till dosrespons med bättre effekt på högre doser. För MPH-IR är det svårare att se ett dosrespons samband men studien med högsta tillåtna maxdos (1,3 mg/kg/dag) visade störst effektskillnad mot placebo (Spencer, et al. 2005).

Figur 2. Funnel plot för placebokontrollerade studier vid behandling av ADHD hos vuxna utan SUD. Skillnad i andel responders (%) plottad mot antal observationer.



Figur 3. Samband mellan effektstorlek (SMD) och bortfallets storlek.



Långtidseffekt

Kontrollerade långtidsdata saknas. Behandlingsdurationen i den längsta randomiserade studien (Weiss et al. 2006) var 20 veckor, för övrigt varade ingen placebokontrollerad studie längre än sju veckor. Den okontrollerade långtidsuppföljningen över två år (Biederman et al. (2005) utmärks främst av att endast en tredjedel stod kvar på behandling vid studiens slut. Bortfallsmönstret över tid är ej redovisat.

Selektiv publicering och studiekvalitet

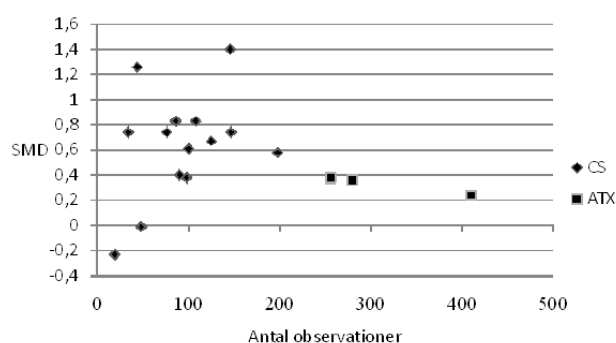
Vare sig i Figur 1 eller 2 ses någon tydlig asymmetri som talar för att de identifierade studierna skulle vara resultatet av en selektiv publicering. Beträffande studiernas kvalitet är det främst redovisningen av bortfallet och hur det har hanterats i analysen som kan diskuteras. Något tydligt mönster som pekar på att bortfallet skulle vara genomgående större på aktiv behandling kan ej ses. Det är snarare mindre än vad som brukar ses i psykiatristudier. Något samband kan inte heller ses mellan effektstorlek och bortfallets storlek (Figur 3). Således torde de statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta effekterna som setts i korttidsstudier avseende CS-behandling av ADHD hos vuxna inte kunna ifrågasättas.

Effekt av atomoxetin vid ADHD utan samtidig SUD

Korttidseffekt (SMD)

I tre kontrollerade stora studier (256–410 patienter) påvisades statistiskt signifikanta effekter av atomoxetin relativt placebo (Tabell II och Figur 4). I två av studierna (Michelson et al. 2003) var durationen tio veckor medan patienterna behandlades i sex månader i den tredje studien (Adler et al. 2008). Effektstorleken (SMD) ligger mellan 0,2 och 0,4. Några respondersiffror redovisas ej och utan dessa är den kliniska relevansen svår att värdera. Doseringen i studierna 40–100 mg/dag eller 60–120 mg/dag medger inga dosjämförelser.

Figur 4. Funnel plot för placebokontrollerade studier av centralstimulantia eller atomoxetin vid behandling av ADHD hos vuxna utan SUD. SMD plottad mot antal observationer.



Långtidseffekt

I den okontrollerade långtidsuppföljningen upp till 97 veckor stod endast en tredjedel kvar på behandling. Bortfallsmönstret över tid är ej redovisat. I en mindre okontrollerad svensk ettårsstudie fullföljde endast en patient av 20 initialt behandlade (Gillberg, et al. 2006).

Selektiv publicering och studiekvalitet

Samtliga placebokontrollerade studier har genomförts av tillverkaren vilken också gjort studieprotokollet tillgängliga varför såväl selektiv publicering och

selektiv rapportering som studiekvalitet är ett mindre bekymmer jämfört med CS-studierna. Bortfallet är något större på aktiv behandling och ökar med studietidens längd. Ett observandum är att endast drygt 40 % av patienterna fullföljde i sexmånadersstudien.

Jämförelse mellan CS och atomoxetin

Dokumentationen kan tyckas mindre omfattande för atomoxetin. Sett till antal patienter står sig dock atomoxetin väl i jämförelse med CS, särskilt om man ser till enskilda CS-produkter. Effekten tycks vara mindre uttalad för atomoxetin även om några säkra slutsatser inte kan dras från indirekta jämförelser (Figur 4). Patientmaterialet kan skilja även om liknande inklusionskriterier använts. En faktor kan behandlingstiden vara. Atomoxetinstudierna varade i 10–26 veckor medan CS-studierna i regel varade 2–5 veckor. I de två längsta placebokontrollerade CS-studierna (Kuperman et al. 2001 och Weiss et al. 2006, 7 respektive 20 veckor) sågs inga respektive måttliga effekter. Beträffande långtidseffekt är bristen på kontrollerade data liksom andel patienter som fullföljde de okontrollerade långtidsstudierna desamma för CS och atomoxetin.

Effekt av övriga substanser vid ADHD utan SUD

Övriga substanser har endast studerats i enstaka små studier av kort duration vilket ej medger några slutsatser om effekt (Tabell I och III), möjligen med undantag för Bupropion för vilken goda respondersiffror relativt placebo visats i två små studier (Kuperman et al. 2001 och Wilens et al. 2001, Figur 2). Bupropions potentiella effekt på ADHD-symtomen indikerades även i Socialstyrelsens kunskapsöversikt.

Effekt av behandling av ADHD med samtidigt drogberoende (SUD)

I fem placebokontrollerade studier har effekten av farmakologisk behandling av ADHD hos patienter med samtidigt drogberoende/missbruk (Tabell IV). Studierna är relativt små och bortfallet är större än i tidigare diskuterade studier. En statistiskt säkerställd effekt av metylfenidat och atomoxetin på ADHD-symtomen ses i två studier (Schubiner et al. 2002 respektive Wilens et al. 2007). Den förstnämnda omfattade 48 patienter varav hälften avbröt i förtid. Det är oklart hur detta har hanterats men troligen rör det sig om en per protokollanalys. Den andra studien föreligger endast som konferensabstract utan uppgifter om bortfall.

Några effekter på droganvändning, vare sig positiva eller negativa, sågs ej utom i Wilens et al. (2007) där MPH resulterade i lägre frekvens "heavy drinking" bland ADHD-patienter med samtidigt alkoholmissbruk.

Något stöd i kontrollerade studier för farmakologisk behandling av ADHD vid samtidigt drogberoende kan inte anses föreligga.

Tabell I. Studier avseende effekt av centralstimulantiabehandling vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1)Primärt 2)Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Taylor et al. (2000) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sedan barndomen, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen psykoaktiv med., 18–59 år, 59 % män	D-amf 5–20 mg bid Modafinil 50-200 mg bid Placebo	22	2 v	1)ADHD-SC 2)ADHD-SC-resp.	1 pat. fullf. ej	1) SMD: 1,26 och 1,4 för D-amf resp. Modafinil ($p < 0,001$ för båda) 2) 48 % och 48 % för D-amf resp. Modafinil	Resp. ej redovisat för placebo.
Kuperman et al. (2001) DB, parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sedan barndomen IQ ≥ 80 , ingen kliniskt relevant ko-morbiditet (annan Axel 1 diagn.), medelålder 33 år, 70 % män	MPH upp till 0,9 mg/kg/dag tid-adm. Bupropion SR upp till 300 mg/dag bid-adm. Placebo	8, 11 resp. 11	7 v	1) CGI 2)AARS-S	Uppgivna pat.-antal: Pat. med ≥ 1 v beh., bortfall därefter ej angivet	1) 50 %, 64 % och 27 % för MPH, Bup SR resp. placebo 2) SMD: -0,23 och 0,15 för MPH resp. Bup SR	Oklart om bortfall och hur det hanterats i analysen
Levin et al (2001) DB, Faktoriell design	DSM-IV krit. för ADHD, icke-rökare, ej samtidig depressions- eller ångestdiagnos, 19–56 år, 63 % män	MPH SR 20 mg qd Nikotin upp till 10 mg qd MPH+Nikotin Placebo	10, 10, 10 resp. 10	4 v	CGI	6 pat. fullf. ej: 1, 1, 1 resp. 3	Ingen effekt av MPH, nikotin eller kombinationen	
Spencer et al. (2001) DB, crossover	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sedan barndomen, IQ ≥ 80 , ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen ej kliniskt instabil psykisk sjukdom, 19–60 år, 56 % män	Amf Mixed salts (Adderall) upp till 30 mg bid Placebo	30	3 v	1)AARS 2)AARS-resp., CGI-resp.	3 pat. fullf. ej	1) Amf > Plac, $p < 0,001$	Data saknas för att beräkna SMD
Taylor et al. (2001) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sedan barndomen, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen psykoaktiv med., 21–57 år, 41 % män	D-amf upp till 20 mg qd Guanfacine upp till 2 mg qd Placebo	17	2 v	1)AARS	Ej redovisat	1) SMD: 0,74 ($p < 0,05$) och 0,67 ($p < 0,05$) för D-amf resp. Guanfacine	Oklart om bortfall och hur det hanterats i analysen

Tabell 1, forts. Studier avseende effekt av centralstimulantiabehandling vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1) Primärt 2) Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Dorrego et al. (2002) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, IQ 81–130, 18–60 år, 78 % män	MPH 10-40 mg qd eller bid Litium 300-900 mg, qd eller bid	32	8 v	1) CAARS (Hyp., Imp, Learn. prob. subscales) 2) CAARS (H,I,L)-resp.	9 pat. fullf. ej (orsaker ej redovisade)	1) Inga skillnader mellan behandlingarna 2) MPH 48 %, Litium 37 % (95 % CI för skillnaden: -12 %; 34 %)	Ingen disk. av bortfallet. Oklart hur det hanterats i responderanalysen. Svårvärderad studie utan placebogrupp.
Tenenbaum et al. (2002) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen psykoaktiv med., 24–53 år, 46 % män	MPH 10-45 mg/dag upp. i 2–3 doser Pycnogenol 1 mg/lb upp. i 4 doser. Placebo	24	3 v	Barkley's ADHD Scale	Ej redovisat	SMD: -0,01 och -0,26 för MPH resp. Pycnogenol	Oklart om bortfall och hur det hanterats i analysen.
Bouffard et al. (2003) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, IQ ≥ 80, ingen dominerande ko-morbiditet, 17–51 år, 80 % män	MPH 10 mg tid MPH 15 mg tid Placebo	38	2 v	1) CAARS	8 pat. fullf. ej (biv 1, ej blind f MPH 4, "för mycket på gång" 1, övr 2)	1) SMD = 0,74 (p < 0,005) Inga dosskillnader	Ingen diskussion av bortfallet, PP-analys
Kooij et al. (2004) DB, crossover	DSM-IV krit. för ADHD (som vuxen och från barndomen), IQ -76–142, ingen primärt beh.-krävande ko-morbiditet. 20–56 år, 53 % män	MPH 0.5-1.0 mg/kg/dag uppdelade i 4-5 doser Placebo	45	3 v	1) AARS-CGI resp. 2) AARS (Hol-ländsk version, 23 items)	Alla fullföljde	1) 38 % vs 7 % p = 0,003 (MPH resp. placebo) 2) SMD=0.4	
Biederman et al. (2005) Okontrollerad	DSM-IV krit. för ADHD, ej samtidig psykiatrisk diagnos, kroniskt sedan barndomen IQ ≥ 80, 18–76 år, 59 % män, uppf. av patienter från 4 v DB placebo-kontr. studie	Amf Mixed salts (XR Adderall) upp till 60 mg qd	223	24 mån	AARS	147 (66 %) fullf. ej pga. biv. 48, prot.-avv. 22, åter. samtycke 38, lost to follow-up 23, otillr. effekt 7, övrigt 9	Endpoint > Baseline, (p < 0,001), ITT-LOCF-analys	Tidsmönster för bortfallet ej redovisat. Korttidseffekt "carried forward"?

Tabell 1, forts. Studier avseende effekt av centralstimulantiabehandling vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1)Primärt 2)Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Spencer et al. (2005) DB, parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, IQ \geq 80 (mv = 114), ingen kliniskt relevant ko-morbiditet. 19–60 år, 58 % män	MPH 0,5–1,3 mg/kg/dag uppdelade i 3 doser Placebo	104 resp. 42	6 v	1) AISRS 2) AISRS-CGI- resp.	25 resp. 24 % fullf. ej. fler pga. biv på MPH, fler pga. ej effekt på placebo	1) SMD = 1,4 p < 0,0001 2) 65 % vs 17 % (MPH resp. placebo)	1) Completers analys 2) LOCF- analys
Biederman et al. (2006) DB, parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, IQ \geq 80, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet. 19–60 år, 52 % män	OROS MPH upp till 1,3 mg/kg/dag qd Placebo	72 resp. 77	6 v	1) AISRS	18 resp. 11 pat fullf. ej. Fler pga. biv på MPH	1) SMD = 0,74 p < 0,001 2) 66 % vs 39 %, p = 0,002 (MPH resp. placebo)	Bortfallet ej diskuterat LOCF-analys
Weisler, et al. (2006) DB, parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sen barndomen, ej samtidig psykiatrisk diagnos, IQ \geq 80, 18–76 år, 60 % män	Amf Mixed salts XR (Adderall) 20 mg qd 40mg qd 60 mg qd Placebo	64, 66, 64 resp. 61	4 v	1) AARS 2) AARS-resp	72 pat fullf. ej främst pga. biv på aktiv beh., otillr. effekt på placebo 19, 15, 16, 22 på 20, 40, 60 mg resp. plac.	1) SMD: 0,53; 0,63 och 0,67 för 20, 40 resp. 60 mg (p < 0,001 för alla doser) 2) 50 %, 56 %, 68 % och 27 % för 20, 40, 60 mg resp. plac.	ITT-LOCF-analys
Weiss ,et. al. (2006) DB, faktoriell design	DSM-IV krit. för ADHD, ingen beh.-krävande ko-morbiditet. 18-66 år, 64 % män	D-amf 5-20 mg bid Paroxetin 20-40 mg qd D-amf+Par Placebo	23, 24, 25 resp. 26	20 v	1) AARS 2) CGI- resp.	34 pat fullf. ej: 9, 9, 10 resp. 6	1) SMD: 0,38 (D-amf vs ej D-amf), -0,01 (Par vs ej Par) 2) 64 %, 17 %, 44 % och 16 % för D-amf, Par, D-amf + Par resp. placebo	1) ITT-LOCF-analys, SMD = 0,68 i PP-analys
Jain ,et al. (2007) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, IQ > 80, ingen beh.-krävande ko-morbiditet, 18–60 år, 63 % män	MLR-MPH upp till min av 1 mg/kg/dag och 82 mg/dag qd Placebo	50	cirka 5 v	1) CGI 2) CAARS-S (ADHD Index) och CAARS-O (ADHD-Index)	6 pat fullf. ej (1 bristande effect, 2 otillr. compliance, 2 lost to follow-up, 1 återtaget samtycke)	1) 49 % vs 23 % resp. p = 0,016 (MPH resp. placebo) 2) SMD: 0,61 och 0,35 för CAARS-S resp. CAARS-O	PP-analys för responders, ITT-analys för SMD

Tabell I, forts. Studier avseende effekt av centralstimulantiabehandling vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1) Primärt 2) Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Spencer, et al (2007) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, AARS \geq 24, ingen interfererande ko-morbiditet. 18-60 år, 57 % män	DexMPH-ER 20 mg qd 30 mg qd 40mg qd Placebo	58, 55, 55 resp. 53	5 v	1) AARS 2) AARS-respon- ders	40 pat fullf. ej: 10, 11, 9 resp. 10	1) SMD: 0,53, 0,49 och 0,83 för 20, 30 resp. 40 mg 2) 58 %, 54 %, 61 % och 34 % för 20, 30, 40 mg resp. placebo.	ITT-LOCF-analys
Reimherr, et al. (2007) DB, crossover	DSM-IV krit. för ADHD, Utah Adult ADHD crit., ingen samtidig psyk. ko-morbiditet. 18-65 år, 66 % män	OROS MPH 18-90 mg qd Placebo	43	4 v	1) WRAADDS 2) AARS, WRAADDS- resp.	2 pat fullf. ej	1) SMD = 0,83, p < 0,001 2) SMD = 0,69, p = 0,003	PP-analys
Medori, et al. (2008) DB, parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, CAARS-O \geq 24, ingen primär ko-morbiditet, 18-65 år, 54 % män	OROS MPH 18 mg qd 36 mg qd 72 mg qd Placebo	101, 102, 102 resp. 96	5 v	1) CAARS-O 2) CAARS-O- resp.	36 pat fullf. ej: 6, 10, 14 resp. 6	1) SMD: 0,30; 0,39 och 0,58 för 18, 36 resp. 72 mg 2) 51 %, 49 %, 60 % och 17 % för 18, 36, 72 mg resp. placebo.	ITT-LOCF-analys

Tabell II. Studier avseende effekt av Atomoxetinbehandling vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1) Primärt 2) Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Michelson, et al. (2003) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen annan psykiatrisk diagnos, medel-ålder 40 år, 63 % män	ATX 30-60 mg bid Placebo	141 resp. 139	10 v	1) CAARS-I 2) CGI-S	39 och 32 pat fullf. ej på ATX resp. placebo	1) SMD = 0,36 (p = 0,005) 2) SMD = 0,36 (p = 0,01)	ITT-LOCF-analys En av två studier rapporterade i samma publi.
Michelson, et al. (2003) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen annan psykiatrisk diagnos, medel-ålder 42 år, 66 % män	ATX 30-60 mg bid Placebo	129 resp. 127	10 v	1) CAARS-I 2) CGI-S	47 och 32 pat fullf. ej på ATX resp. placebo	1) SMD = 0,38 (p = 0,002) 2) SMD = 0,36 (p = 0,002)	ITT-LOCF-analys En av två studier rapporterade i samma publi.
Adler, et al (2005) Okontrollerad långtids-uppföljning	DSM-IV krit. för ADHD, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen annan psykiatrisk diagnos, medel-ålder 42 år, 64 % män	ATX upp till 120 mg qd eller 160 mg/dag uppdelade i två doser	384	Upp till 97 v	CAARS-I	279 (67 %) fullf. ej (otillr. eff. 96, biv. 42, prot.-avvikelse 11, övrigt 110)	Endpoint > baseline (p < 0,001), ITT-LOCF-analys	Tidsmönster för bortfallet ej redovisat. Korttidseffekt "carried forward"?
Gillberg, et al. 2006 Okontrollerad långtids-uppföljning	DSM-IV krit. för ADHD, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet (t.ex. bipolär sjukdom, psykos), inget samtidigt missbruk, normal intelligens, 18-50 år, cirka 65 % män	40-120 mg/dag	20	12 mån	CAARS-I	Endast 1 pat fullf. 12 mån behandling	Effektdata ej redovisade	Föreligger endast som preliminär slutrapport inskickad till Läkemedelsverket. Får anses vara en misslyckad studie.

Tabell II, forts. Studier avseende effekt av Atomoxetinbehandling vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1)Primärt 2)Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Adler, et al. (2008) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, CGI-S \geq 4, arbetar minst halvtid sista halvåret, ingen kliniskt relevant ko-morbiditet, ingen annan psykiatrisk diagnos, medelålder 42 år, 64 % män	ATX 40-100 mg/dag Placebo	271 resp. 139	6 mån	1) Endicott Work Productivity Scale 2) CAARS-I, CAARS-S	167 (61 %) vs 71 (51 %), ATX resp. plac. fullf. ej	1) Ingen skillnad 2) CAARS-I: Ingen skillnad, CAARS-S: SMD = 0,24 (p = 0,023)	ITT-LOCF-analys

Tabell III. Studier avseende effekt av övriga substanser (ej redovisade i Tabell I) vid ADHD hos vuxna.

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1)Primärt 2)Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Wilens, et al. (2001) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sedan barndomen, ej kliniskt instabil psykiatrisk sjukdom, IQ > 75 (medelv. 106), 20-59 år, 55 % män	Bupropion upp till 200 mg bid Placebo	21 resp. 19	6 v	1) AARS-resp. 2) AARS, CGI-resp.	2 pat fullf. ej, båda i Bupropion-gruppen	1) 76 % och 37 % för Bup resp. plac. (p = 0,02) 2) SMD = 0,54 (p = 0,05) 52 % och 11 % för Bup resp. plac. (p = 0,007)	ITT-LOCF-analys
Wilens, et al. (2006) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD, kroniskt sedan barndomen IQ \geq 90, ingen psykisk ko-morbiditet, 18-60 år, 55 % män	ABT-089 2 mg bid 4 mg bid 20 mg bid. Placebo	61	2 v	1) CAARS-I 2) CGI-S	50 fullf. ej främst pga. studien avbröts pga. prekliniska fynd	1) SMD: 0,93; 0,77 och 0,73 för 2, 4 resp. 20 mg	Får betraktas om PP-analys av pilotstudie

Tabell IV. Studier avseende effekt av behandling av ADHD hos vuxna med samtidigt drogberoende (Substance Use Disorder, SUD).

Studie/Design	Patienter	Behandling	Antal patienter	Duration	Effektmått 1) Primärt 2) Sekundära	Bortfall	Resultat	Kommentar
Schubiner, et al. (2002) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD kroniskt sedan barn- domen och kokainbe- roende , ingen kliniskt signifikant eller beh- krävande psykisk sjukdom, 18–55 år, 90 % män	MPH 10-30 mg tid Placebo KBT 2 ggr/ v för alla	24 resp. 24	12 v	1) ADHD-SC, CGI 2) Urinprov, Tiffany Cocaine Craving Scale (TCCS)	13 och 10 pat. fullf. ej i MPH resp. placebogruppen. Tidigare bortfall på aktiv beh.	1) Inga sign. skillnader för ADHD-SC, CGI- resp. MPH 77 %, plac. 21 % (p < 0,05) 2) Inga skilln. i kokainbruk eller TCCS	Okänt hur bortfal- let hanterats.
Carpentier, et al. (2005) DB, Crossover (4 perioder)	DSM-IV krit. för ADHD och SUD , ineliggande patienter, ingen svår psykisk ko-morbiditet, ingen psykotrop med., medelålder 32år, 88 % män	MPH 15–45 mg tid Placebo	25	2 + 2 v	1) AARS (hol- ländsk version) 2) AARS- resp., CGI- resp, urin- prov	6 pat fullf. ej, ej an- givet under vilken beh.	1) SMD = 0,31 (p = 0,352) 2) AARS- resp: 36 % vs 20 %, CGI- resp. 44 % vs 24 % för MHP resp. plac. SR	1) PP-analys 2) ITT-analys med beh.-avbrott räknade som non- resp.
Levin, et al. (2006) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD och opiatberoende , metadonbeh. Med fix dos, ej samtidig beh.-krävande psykisk sjukdom, 18–60 år, 57 % män	MPH SR 20–40 mg bid Bupropion SR 100-200 mg bid Placebo	32, 33 resp. 33	12 v	1) AARS- resp 2) CGI- resp, urinprov	29 pat fullf. ej: 11, 10 resp. 8	1) 34 %, 49 % och 46 % för MPF, Bup resp. plac 2) 19 %, 30 % och 39 % för MPH, Bup resp. plac, inga skillna- der i droganv.	ITT-analys
Levin, et al. (2006) DB, Parallella grupper	DSM-IV krit. för ADHD och kokainberoende , IQ ≥ 80, ingen beh.- krävande psykisk sjukdom, 18–60 år, 83 % män	MPH SR upp till 60 mg/d, bid admin. Placebo	53 resp. 53	13 v	1) AARS- resp. 2) CGI- resp., urinprov	59 pat fullf. ej: 30 resp. 29	1) 51 % vs 55 % för MPH resp. plac. (p = 0,44) 2) 32 % vs 30 % för MPH vs plac. (p = 0,68). inga skilln. i droganv.	ITT-analys, okänt hur bortfallet hanterats
Wilens, et al. (2007) DB, Crossover	DSM-IV krit. för ADHD och alkoholmissbruk , abstinenta sedan 4–30 dagar	ATX 25–100 mg/d Placebo	72 resp. 75	12 v	1) AISRS 2) Tid till relaps, "heavy drinking"-frek- vens	Ej redovisat	1) SMD = 0,47 (p = 0,007) 2) Ingen skilln. i tid till relaps, Lågre frekvens "heavy drinking" på ATX-beh. (p = 0,023)	Okänt om bortfall och dess hante- ring. Föreligger endast som kon- ferens-abstract

Sammanfattning

Det finns ett gott vetenskapligt stöd från randomiserade studier för att statistiskt signifikanta och för patienterna kliniskt relevanta effekter kan uppnås vid korttidsbehandling med centralstimulantia av vuxna med ADHD utan samtidigt drogberoende/missbruk.

Det finns ett gott vetenskapligt stöd från randomiserade studier för att statistiskt signifikanta effekter kan uppnås vid korttidsbehandling med atomoxetin av vuxna med ADHD utan samtidigt drogberoende/missbruk. Den kliniska relevansen av dessa effekter är mindre väl belysta.

För korttidsbehandling med andra substanser saknas otvetydigt stöd från kontrollerade studier.

För korttidsbehandling vid samtidigt drogberoende/missbruk saknas otvetydigt stöd från kontrollerade studier.

Kontrollerade data saknas för underhållsbehandling. Några väl underbyggda slutsatser om en bibehållen effekt kan ej dras från de okontrollerade långtidsuppföljningarna. I två olika studier var endast en tredjedel av patienterna kvar på behandling efter ett och ett halvt till två år.

Referenser

- Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, et al. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of Atomoxetine in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Interim Analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:294-9.
- Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, et al. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *J of Att Dis* 2008;11(6):720-7.
- Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, et al. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr* 2005;10(12 Suppl 20):16-25.
- Biederman J, Mick E, Surman C, et al. A randomized placebo-controlled trial of OROS Methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:829-35.
- Bouffard R, Hechtman L, Minde K, et al. The efficacy of 2 different dosage of Methylphenidate in treating adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Can J Psychiatry* 2003;48:546-54.
- Carpentier PJ, de Jong CAJ, Dijkstra BAG, et al. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder. *Addiction* 2003;100:1868-74.
- Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, et al. A randomized, double-blind, crossover study of Methylphenidate and Lithium in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Preliminary Findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:289-95.
- Gillberg, et al. Öppen studie av atomoxetin hos vuxna med ADHD. 2006; Preliminär rapport inskickad till Läkemedelsverket.
- Jain U, Hechtman L, Weiss M, et al. Efficacy of a Hovel Biphasic Controlled-Release Methylphenidate Formula in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:268-77.
- Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2005;34:973-82.
- Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, et al. Bupropion SR vs. Methylphenidate vs. Placebo for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:129-34.
- Levin ED, Conners CK, Silva D, et al. Effects of Chronic Nicotine and Methylphenidate in Adults With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001;9:83-90.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:137-48.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:20-9.
- Medori R, Ramos-Quiroga A, Casas M, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosage of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:981-9.
- Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in Adults with ADHD: Two Randomized Placebo-Controlled Studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112-20.
- Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system Methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:93-101.
- Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of Methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-94.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Efficacy of a mixed Amphetamine salts compound in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:775-82.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of Methylphenidate in the treatment of adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:456-63.
- Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, et al. Efficacy and safety of Dexmethylphenidate extended-release capsules in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1380-7.
- Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to Dextroamphetamine for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:311-20.
- Taylor FB, Russo J. Comparing Guanfacine and Dextroamphetamine for the treatment of adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:223-28.
- Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, et al. An experimental comparison of Pycnogenol and Methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Atten Disord* 2002;6:49-60.
- Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, et al. Mixed Amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectr* 2006;11:625-39.
- Weiss M, Hechtman L. A randomized double-blind trial of Paroxetine and/or Dextroamphetamine and problem-focused therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 2006;67:611-19.
- Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A controlled clinical trial of Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282-88.
- Wilens TE, Verlinden MH, Adler LA, et al. A neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adults: results of a pilot study. *Biol Psychiatry* 2006;59:1065-70.
- Wilens TE, Adler LA, Weiss JL, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol abuse. Presented at The College on Problems of Drug Dependence Meeting. 2007 Quebec, Canada.

Biverkningsprofil av centralstimulerande läkemedel – med fokus på metylfenidat

Pär Hallberg

De vanligaste biverkningarna

Omkring 40–82 % av de patienter som erhåller metylfenidat upplever biverkningar (1,2). De vanligaste biverkningarna av centralstimulerande läkemedel såsom metylfenidat är både hos barn(3–5) och vuxna (2,6) nedsatt aptit och viktreduktion (7–36 %) (1,2,6,7), sömnsvårigheter (9–33 %) (1,2,6,7), huvudvärk (12–33 %) (1,2,7), buksmärtor (7–29 %) (1,2,6,7), muntorrhet (22–37 %) (2,6) och humörsvängningar (15–18 %) (6). En viss ökning av blodtryck och hjärtfrekvens har också observerats, liksom effekt på vikt hos vuxna och vikt och längd hos barn. Medan säkerhetsprofilen på kort sikt är förhållandevis väl undersökt är eventuella effekter på lång sikt inte fullständigt klarlagda.

Vikt och längd

Alla centralstimulerande läkemedel har satts i samband med effekt på vikt och längd (8) och många studier har belagt ett sådant samband (9–17). Effekten förefaller vara dosberoende (8). I MTA-studien (The National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of Children With ADHD) noteras under de första 14 månaderna en lägre tillväxt i den grupp som behandlades med centralstimulerande läkemedel jämfört med beteendeterapi, motsvarande 1,44 cm och 2,89 kg (1,23 cm/år och 2,48 kg/år) (18). Liknande fynd efter långtidsbehandling har rapporterats i andra studier (819). I MTA-studien föreföll dock denna skillnad avta under en uppföljningstid på tio månader (18). En teoretisk förklaring till detta är toleransutveckling till de aptitnedsättande effekterna av centralstimulerande läkemedel, vilket har observerats för dylika läkemedel då de använts i aptitnedsättande syfte för behandling av fetma (20). Under alla omständigheter är det för närvarande inte fullständigt klarlagt om behandling med centralstimulerande läkemedel kan påverka längd- och viktutveckling på lång sikt. Hos vuxna har också observerat viktnedgång på omkring 2 kg under en sex till sjuveckorsperiod hos patienter som behandlas med metylfenidat (2,6); ingen skillnad tycks föreligga mellan kortverkande och långverkande beredningsformer. Det är inte säkert att tillfälliga uppehåll i behandlingen påverkar utvecklingen (17). Monitorering av vikt hos både vuxna och barn liksom längd hos barn bör regelbundet genomföras vid behandling med metylfenidat (21).

Flera förklaringsmodeller till centralstimulerande läkemedels hämmande effekt på tillväxten har föresla-

gits. Den mest uppenbara är dessa läkemedels aptitnedsättande effekt, ledande till undernutrition. Detta i sin tur kan sänka nivåerna av insulin-like growth factor 1 (IGF-1) och insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) trots oförändrade nivåer av tillväxthormon (growth hormone, GH) (22). IGF-1 är det huvudsakliga hormonet som medierar effekten av GH och IGFBP-3 är dess huvudsakliga transportprotein i blod. Även om centralstimulerande läkemedel har uttalade effekter på dopaminerga system såsom i hypothalamus/hypofys, har en tydlig effekt på GH-insöndringen inte tydligt kunnat påvisas. Vissa studier har noterat en sänkt insöndring (23,24), vissa studier ingen effekt (25,26,27), medan andra noterat en ökad insöndring (28,29). I en studie noterades en viss minskad längdtillväxt vid behandling med metylfenidat hos patienter med samtidig idiopatisk GH-brist behandlad med GH-tillförsel (30).

Kardiovaskulära effekter

En viss blodtryckshöjande effekt och ökad hjärtfrekvens har noterats hos både barn och vuxna vid behandling med centralstimulerande läkemedel. Hos vuxna har ett ökat diastoliskt blodtryck på omkring 2–4 mm Hg (6) samt en pulsökning på omkring 5–6 slag/min (2,6) observerats. Hos barn har noterats ett ökat systoliskt blodtryck på omkring 3–8 mm Hg och diastoliskt blodtryck på omkring 1,5–14 mm Hg, samt en pulsökning på omkring 3–10 slag/min (31–39). Effekterna förefaller vara linjärt relaterade till dosen och tycks inte avta med tiden. Monitorering av blodtryck och puls hos både vuxna och barn bör därför genomföras vid behandling med metylfenidat (21). I en välgjord studie av centralstimulerande läkemedels akuta effekter på blodtryck och puls hos barn med ADHD genomfördes 24-h ambulatorisk blodtrycksmätning i en placebokontrollerad, dubbelblind cross-overdesign (40). I denna undersökning ingick barn som erhöll behandling omväxlande med metylfenidat eller placebo. Systoliskt och diastoliskt blodtryck ökade med omkring 3–4 mm Hg och puls med omkring 6 slag/min, vilket var signifikant skilt från placebo. De eventuella konsekvenserna av dessa effekter på lång sikt är ofullständigt kända.

Under 2005 suspenderade den kanadensiska läkemedelsmyndigheten tillfälligt marknadsföringstillståndet för amfetamin (Adderall XR) efter tolv rapporter om plötslig död hos barn och ungdomar som behandlats med detta läkemedel (41). Av dessa tolv fall inträffade fem hos patienter med underliggande

strukturella hjärtfel vilka i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död (42). I flera av de övriga fallen fanns faktorer som gör det svårt att bedöma sambandet med behandlingen, såsom ventrikulära arrytmier i slakten, värmeslag, dehydrering och drunknings-tillbud, extrem fysisk aktivitet, fettlever, hjärtinfarkt, samt typ 1 diabetes mellitus. Ett av fallen rapporterades tre till fyra år efter händelsen, och i ett annat fall var koncentrationen av dextroamfetamin i blod inom det toxiska området. Behandlingsdurationen varierade från en dag till åtta år. Ett samband mellan kronisk behandling med metylfenidat och fall av cerebral vaskulit har också föreslagits baserat på tre publicerade fallrapporter (43,44,45). Mot denna bakgrund infördes i produktresumé för meylfenidat-innehållande produkter en varning om att behandling med detta läkemedel inte rekommenderas hos patienter med känd strukturell hjärtsjukdom. Metylfenidat är därmed kontraindicerat hos patienter med kranskärlssjukdom, oregelbunden hjärtrytm och kraftigt förhöjt blodtryck, och läkemedlet skall ges med försiktighet till patienter med högt blodtryck, samt att blodtrycket skall övervakas med lämpliga intervall (21).

En eventuell QT-förlängande effekt av metylfenidat har diskuterats men inte bekräftats. I en välgjord studie som specifikt studerade detta sågs ingen QT-förlängande effekt. Vuxna män och kvinnor (n=75) randomiserades i en dubbelblind cross-overstudie till en singeldos av den farmakologiskt aktiva enantiomeren dex-metylfenidat i supratherapeutisk dos (40 mg), placebo, eller moxifloxacin (aktiv kontroll). Metylfenidat uppvisade ingen effekt på QT-intervall vid någon tidpunkt efter intag; ej heller vid förväntad tid för toppkoncentration (46).

Psykiatriska biverkningar

För centralstimulerande läkemedel finns anekdotiska rapporter om psykotiska symtom, mani, hallucinationer, aggressivitet, självmordsbeteende, eufori, vanföreställningar och konfusion vid terapeutiska doser (47–55). Förutom anamnesticke uppgifter om tidigare psykos eller mani finns inga bra faktorer som kan förutsäga risk för dylika biverkningar (47). Reaktioner av typen psykos och mani tenderar att försvinna inom två dygn efter utsättning av läkemedlet, men kvarstående symtom i upp till sex dagar eller längre har beskrivits (56). Aggressivitet eller förvärrat aggressivt beteende har också beskrivits (21).

Epilepsi

Förekomsten av ADHD har uppskattats till omkring tre till fem gånger högre hos barn med epilepsi och då säkerheten och effekten av läkemedelsbehandling mot ADHD inte adekvat har studerats hos vid samtidig epilepsi innebär denna samsjuklighet ett vanligt kliniskt problem (57). Metylfenidat anses ha en

kramptröskelsänkande effekt trots att kontrollerade prövningar som har belagt detta saknas. Fallrapporter om sådana effekter finns emellertid, innefattande utveckling av kramper hos patienter med redan känd krampsjukdom eller kramper i anamnesen, med onormalt EEG utan kramper, liksom hos patienter utan något av detta (21). Studieresultat i detta avseende har dock varit heterogena. Vissa studier tyder på att metylfenidat kan användas hos barn med välkontrollerad epilepsi (58), och indikerar också att risken för utveckling av kramper hos barn utan epilepsi eller hos barn med enbart epileptiform EEG-aktivitet inte är förhöjd (59). Data gällande användning av metylfenidat hos barn med aktiv krampsjukdom är inte lika entydiga. De flesta studier hos denna patientkategori har inte påvisat någon negativ effekt på krampfrekvensen (60), och vissa studier har rent av noterat en positiv effekt på EEG-utseendet (61). I en del studier har man dock noterat en viss ökning av anfälls-frekvensen (59), samt kramper hos barn med epileptiform EEG-aktivitet (62), varför försiktighet är tillräddlig vid behandling med metylfenidat vid känd krampsjukdom (21).

Dyskinesier och tics

Dyskinesier har rapporterats som biverkan av centralstimulerande läkemedel (63). Sådana rapporter beskriver vanligen uppkomst av biverkningen efter flera veckors behandling samt reversibilitet månader efter utsättning. Det finns dock rapporter som beskriver snabb uppkomst och tillbakagång. Det har också uppskattats att mellan 21–90 % av barn med Tourette's syndrom samtidigt har ADHD (64). Behandling med metylfenidat hos patienter med ADHD och samtidig förekomst av tics är därför ett vanligt kliniskt problem eftersom metylfenidat anses kunna förvärra sådana fenomen (65,66). Resultat från småskaliga studier av barn med sådan samsjuklighet har dock som regel inte påvisat någon förvärring (64,67–72). En studie noterade dock förvärrade tics vid hög dosering av metylfenidat ($> 15 \text{ mg} \times 2$) (73). Frågan är ännu inte fullständigt löst och patienter med diagnosen Tourettes syndrom eller med denna sjukdom i familjen utgör kontraindikation för behandling med metylfenidat enligt godkänd produktresumé (21), och det föreligger även ett varningsavsnitt kring tics.

Missbrukspotential

Enstaka publicerade fallrapporter har beskrivit intranasal eller intravenös tillförsel av förskrivet metylfenidat (74–77). Metylfenidat är ett piperidinderivat med strukturella likheter med amfetamin. Dess neuropsykofarmakologiska profil liknar den för andra centralstimulerande läkemedel såsom kokain. Metylfenidat blockerar dopamintransportörer i likhet med kokain (78–81). Hos babianer har exempelvis metylfenidat och kokain visats på liknande sätt öka synaptiska ni-

vår av dopamin (80). Effekten av metylfenidat och kokain på dopamintransportören och distributionen i hjärnan är också likvärdiga hos människa (81,82). I en undersökning bland amerikanska barn och ungdomar som hade förskrivits metylfenidat fann man att knappt var femte någon gång hade tillfrågats om att sälja, ge bort eller byta läkemedlet med någon under de senaste fem åren (83). I en meta-analys studerades risken för framtida missbruk (84). I denna analys ingick sex studier med sammanlagt 674 patienter med ADHD som erhöll centralstimulerande läkemedel och 360 patienter med ADHD som inte erhöll läkemedel. Resultatet visade på en minskad risk för substansmissbruk hos de som erhöll centralstimulerande läkemedel; odds ratio 1,9 (95 % konfidensintervall 1,1–3,6). Liknande resultat sågs för framtida alkoholmissbruk. Denna analys tyder således på att behandling med centralstimulerande läkemedel hos patienter med ADHD minskar risken för substans- och alkoholmissbruk. Då denna fråga inte är fullständigt löst bör dock metylfenidat ges med försiktighet till patienter med drogberoende eller alkoholism i anamnesen, i enlighet med godkänd produktresumé (21).

Utsättningssymtom under pågående behandling

Klinisk erfarenhet antyder att patienter som behandlas med centralstimulerande läkemedel ibland kan uppvisa symtom som påminner om reboundfenomen då läkemedelskoncentrationen sjunker mellan doseringstillfällena (85). Dylåka symtom kan stundtals vara mycket uttalade, både vid behandling med korttidsverkande läkemedel och depotläkemedel.

Graviditet och amning

Mycket lite data är tillgängliga beträffande användning av metylfenidat under graviditet. I en studie befanns elva barn som exponerats för metylfenidat *in utero* inte uppvisa några missbildningar (86). I en annan befanns två av 13 barn exponerade för metylfenidat *in utero* uppvisa missbildningar; en allvarlig missbildning samt ett hjärtfel (86). I det svenska Medicinska Födelseregistret finns 20 fall med denna exponering (87). Barnen saknade missbildningsdiagnos. Troligen saknar metylfenidat åtminstone någon mera uttalad fosterskadande effekt, men denna fråga är för närvarande inte löst.

Passage av metylfenidat i bröstmjolk har studerats hos två mödrar till två ammande barn och har befunnits passer över i låg grad (88,89). Baserat på dessa fall kan barndosen beräknas till 0,0025–0,0154 mg/L vid en dosering hos modern på 15–80 mg/dag (88,89,90). Den relativa barndosen beräknas till 0,16–0,2 %. I den ena fallbeskrivningen uppmättes plasmakoncentration av metylfenidat hos det ammande barnet och var ej detekterbar (88); i det andra fallet uppmättes inte koncentrationen. Inga negativa effekter rappor-

terades hos barnen. Baserat på dessa uppgifter kan risken för ett ammande barn anses vara låg.

Bilkörning

ADHD har i studier satts i samband med en försämrad förmåga att köra bil (91), liksom en två till fyra gånger högre risk att råka ut för trafikolyckor (92). I flera småskaliga studier har behandling med metylfenidat dock uppvisats leda till förbättrad förmåga till bilkörning (91–96).

Läkemedelsinteraktioner

Konventionella interaktionsstudier har inte utförts för Concerta (21). Av den anledningen bör försiktighet iakttagas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel. Fallrapporter har beskrivit att metylfenidat kan hämma metabolismen av antikoagulantia, antiepileptika såsom fenobarbital, fenytoin, och pramidon, samt tricykliska antidepressiva och selektiva serotoninåterupptagshämmare. Dosjustering nedåt av dessa läkemedel kan därför krävas om de ges samtidigt som metylfenidat. Beträffande halogenerade anestesimedel har också beskrivits en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket under operationen. Om operation är planerad, skall metylfenidat därför inte användas på operationsdagen.

Alkohol

Alkohol kan förvärra de oönskade CNS-effekterna av psykoaktiva läkemedel såsom metylfenidat (21).

Referenser

1. Concerta (metylfenidathydroklorid). 2008 [cited 2008 20:e maj]; Available from: www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage_4491.aspx
2. Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological medicine*. 2004;34(6):973–82.
3. Smith BH, Waschbusch DA, Willoughby MT, et al. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical child and family psychology review* 2000;3(4):243–67.
4. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(11):1284–93.
5. Wigal T, Greenhill L, Chuang S, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(11):1294–303.
6. Biederman J, Mick EO, Surman C, et al. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC psychiatry* 2007;7:49.
7. Ritalin (metylfenidathydroklorid). 2008 [cited 2008 20:e maj]; Available from: www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage_1864.aspx
8. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Archives of disease in childhood*. 2005 Aug;90(8):801–6.
9. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux M, Spencer T. Long-term effects of extended-release mixed amphetamine salts treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on growth. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2005 Apr;15(2):191–202.

10. Faraone SV, Giefer EE. Long-term effects of methylphenidate transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(9):1138–47.
11. Gross MD. Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine, or imipramine/desipramine. *Pediatrics* 1976;58(3):423–31.
12. Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(5):711–8.
13. Loney J, Whaley-Klahn MA, Ponto LB, et al. Predictors of adolescent height and weight in hyperkinetic boys treated with methylphenidate [proceedings]. *Psychopharmacology bulletin* 1981;17(1):132–4.
14. Mattes JA, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Archives of general psychiatry* 1983;40(3):317–21.
15. Poulton A, Cowell CT. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *Journal of paediatrics and child health* 2003;39(3):180–5.
16. Safer DJ, Allen RP. Factors influencing the suppressant effects of two stimulant drugs on the growth of hyperactive children. *Pediatrics* 1973;51(4):660–7.
17. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):527–37.
18. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004;113(4):762–9.
19. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(11):1304–13.
20. Fernstrom JD, Choi S. The development of tolerance to drugs that suppress food intake. *Pharmacology & therapeutics* 2008;117(1):105–22.
21. SPC Concerta. www.fass.se 2008.
22. Zamboni G, Duffillot D, Antoniazzi F, et al. Growth hormone-binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation. *Pediatric research* 1996;39(3):410–4.
23. Aarskog D, Fevang FO, Klove H, et al. The effect of the stimulant drugs, dextroamphetamine and methylphenidate, on secretion of growth hormone in hyperactive children. *The Journal of pediatrics* 1977;90(1):136–9.
24. Hunt RD, Cohen DJ, Anderson G, et al. Possible change in noradrenergic receptor sensitivity following methylphenidate treatment: growth hormone and MHPG response to clonidine challenge in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life sciences* 1984;35(8):885–97.
25. Greenhill LL, Puig-Antich J, Chambers W, et al. Growth hormone, prolactin, and growth responses in hyperkinetic males treated with d-amphetamine. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1981;20(1):84–103.
26. Schultz FR, Hayford JT, Wolraich ML, et al. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *Pediatrics* 1982;70(6):987–92.
27. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Sebrechts MM, et al. Growth hormone and prolactin response to methylphenidate in children with attention deficit disorder. *Life sciences* 1990;46(9):625–33.
28. Garfinkel BD, Brown WA, Klee SH, et al. Neuroendocrine and cognitive responses to amphetamine in adolescents with a history of attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1986;25(4):503–8.
29. Weizman R, Dick J, Gil-Ad I, et al. Effects of acute and chronic methylphenidate administration on beta-endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life sciences* 1987;40(23):2247–52.
30. Rao JK, Julius JR, Breen TJ, et al. Response to growth hormone in attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate and pemoline therapy. *Pediatrics* 1998;102(2 Pt 3):497–500.
31. Kelly KL, Rapport MD, DuPaul GJ. Attention deficit disorder and methylphenidate: a multi-step analysis of dose-response effects on children's cardiovascular functioning. *International clinical psychopharmacology* 1988;3(2):167–81.
32. Solanto MV, Conners CK. A dose-response and time-action analysis of autonomic and behavioral effects of methylphenidate in attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology* 1982;19(6):658–67.
33. Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, et al. Dose-response effects of methylphenidate on academic performance and overt behavior in hyperactive children. *Pediatrics* 1989;84(4):648–57.
34. Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, et al. Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *Jama* 1976;236(25):2870–4.
35. Garfinkel BD, Wender PH, Sloman L, et al. Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1983;22(4):343–8.
36. Sprague RL, Sleator EK. Methylphenidate in hyperkinetic children: differences in dose effects on learning and social behavior. *Science* 1977;198(4323):1274–6.
37. Wilens TE, Biederman J, Lerner M. Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one-year follow-up study. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24(1):36–41.
38. Brown RT, Sexson SB. Effects of methylphenidate on cardiovascular responses in attention deficit hyperactivity disorder adolescents. *J Adolesc Health Care* 1989;10(3):179–83.
39. Winsberg BG, Kupietz SS, Sverg J, et al. Methylphenidate oral dose plasma concentrations and behavioral response in children. *Psychopharmacology* 1982;76(4):329–32.
40. Samuels JA, Franco K, Wan F, et al. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatric nephrology* 2006;21(1):92–5.
41. 2005 [cited 2008 april 12]; Available from: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2005/2005_01_e.html
42. Public Health Advisory for Adderall and Adderall XR. 2005 [cited; Available from: www.fda.gov/cder/drug/advisory/adderall.htm
43. Sadeghian H. Lacunar stroke associated with methylphenidate abuse. *The Canadian journal of neurological sciences* 2004;31(1):109–11.
44. Schteinschnaider A, Plaghos LL, Garbugino S, et al. Cerebral arteritis following methylphenidate use. *Journal of child neurology* 2000;15(4):265–7.
45. Trugman JM. Cerebral arteritis and oral methylphenidate. *Lancet*. 1988;1(8585):584–5.
46. Av Novartis tillhandahållen dokumentation.
47. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry* 2006;163(7):1149–52.
48. Hellander M. Medication-induced mania: ethical issues and the need for more research. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2003;13(2):199.
49. Bloom AS, Russell LJ, Weisskopf B, et al. Methylphenidate-induced delusional disorder in a child with attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1988;27(1):88–9.
50. Calello DP, Osterhoudt KC. Acute psychosis associated with therapeutic use of dextroamphetamine. *Pediatrics* 2004;113(5):1466.
51. Cherland E, Fitzpatrick R. Psychotic side effects of psychostimulants: a 5-year review. *Canadian journal of psychiatry* 1999;44(8):811–3.
52. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry* 1997;54(9):857–64.
53. Koehler-Troy C, Strober M, Malenbaum R. Methylphenidate-induced mania in a prepubertal child. *The Journal of clinical psychiatry* 1986;47(11):566–7.
54. Surlis LK, May HJ, Garry JP. Adderall-induced psychosis in an adolescent. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*. 2002;15(6):498–500.
55. Young JG. Methylphenidate-induced hallucinosis: case histories and possible mechanisms of action. *J Dev Behav Pediatr* 1981;2(2):35–8.

56. Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Archives of general psychiatry* 1973;29(1):35–40.
57. Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Reijs R, et al. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology* 2006;67(12 Suppl 4):49–51.
58. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, et al. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *American journal of diseases of children (1960)*. 1989;143(9):1081–6.
59. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *The Journal of pediatrics*. 1997;130(1):40–4.
60. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Archives of disease in childhood* 2005;90(1):57–9.
61. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, et al. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of child neurology* 2003;18(2):109–12.
62. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, et al. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatric neurology* 2001;24(2):99–102.
63. Balazs J, Besnyo M, Gadoros J. Methylphenidate-induced orofacial and extremity dyskinesia. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007;17(3):378–81.
64. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002;58(4):527–36.
65. Lowe TL, Cohen DJ, Detlor J, et al. Stimulant medications precipitate Tourette's syndrome. *Jama* 1982;247(12):1729–31.
66. Lowe TL, Cohen DJ, Detlor J, et al. Stimulant medications precipitate Tourette's syndrome. *Jama* 1982;247(8):1168–9.
67. Gadow KD, Sverd J, Nolan EE, et al. Immediate-release methylphenidate for ADHD in children with comorbid chronic multiple tic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(7):840–8.
68. Nolan EE, Gadow KD, Sprafkin J. Stimulant medication withdrawal during long-term therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):730–7.
69. Kurlan R. Methylphenidate to treat ADHD is not contraindicated in children with tics. *Mov Disord* 2002;17(1):5–6.
70. Palumbo D, Spencer T, Lynch J, et al. Emergence of tics in children with ADHD: impact of once-daily OROS methylphenidate therapy. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2004;14(2):185–94.
71. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, et al. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Archives of general psychiatry* 1995;52(6):444–55.
72. Law SF, Schachar RJ. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38(8):944–51.
73. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36(5):589–96.
74. Garland EJ. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998;37(6):573–4.
75. Jaffe SL. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate by an alcohol and drug abusing adolescent with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1991;30(5):773–5.
76. Levine B, Caplan YH, Kauffman G. Fatality resulting from methylphenidate overdose. *Journal of analytical toxicology* 1986;10(5):209–10.
77. Massello W 3rd, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin). *Journal of forensic sciences* 1999;44(1):220–1.
78. Gatley SJ, Volkow ND, Gifford AN, et al. Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans. *Psychopharmacology* 1999;146(1):93–100.
79. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, et al. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987;237(4819):1219–23.
80. Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, et al. Comparable changes in synaptic dopamine induced by methylphenidate and by cocaine in the baboon brain. *Synapse* 1999;31(1):59–66.
81. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Methylphenidate and cocaine have a similar in vivo potency to block dopamine transporters in the human brain. *Life sciences* 1999;65(1):7–12.
82. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of general psychiatry* 1995;52(6):456–63.
83. Musser CJ, Ahmann PA, Theye FW, et al. Stimulant use and the potential for abuse in Wisconsin as reported by school administrators and longitudinally followed children. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19(3):187–92.
84. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111(1):179–85.
85. Söderpalm B. Personlig kontakt. 2008.
86. Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, et al. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2007;53(7):1153–5.
87. Källén B. Läkemedel och fosterskador. *Janusinfo* 2008.
88. Hackett LP, Kristensen JH, Hale TW, et al. Methylphenidate and breast-feeding. *The Annals of pharmacotherapy* 2006;40(10):1890–1.
89. Spigset O, Brede WR, Zahlén K. Excretion of methylphenidate in breast milk. *The American journal of psychiatry* 2007;164(2):348.
90. Läkemedel och amning. *Janusinfo* 2008.
91. Sobanski E, Sabljic D, Alm B, et al. Driving-related risks and impact of methylphenidate treatment on driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Neural Transm* 2008;115(2):347–56.
92. Cox DJ, Merkel RL, Moore M, et al. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006;118(3):704–10.
93. Verster JC, Bekker EM, de Roos M, et al. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2008 Feb 28.
94. Barkley RA, Murphy KR, O'Connell T, et al. Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of safety research* 2005;36(2):121–31.
95. Cox DJ, Humphrey JW, Merkel RL, et al. Controlled-release methylphenidate improves attention during on-road driving by adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of the American Board of Family Practice/American Board of Family Practice* 2004 Jul;17(4):235–9.
96. Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev B, et al. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. *The Journal of nervous and mental disease* 2000;188(4):230–4.

Biverkningsprofil av atomoxetin (Strattera), en selektiv noradrenalinåterupptagshämmare för behandling av ADHD hos barn, ungdomar och vuxna

Bo Söderpalm

Inledning

De vanligaste biverkningarna av atomoxetin är aptitnedsättning och illamående samt huvudvärk (både hos barn och vuxna), yrsel, trötthet, gastrointestinala symtom (magsmärtor, dyspepsi) och humörsvängningar hos barn, samt muntorrhet, dysmenorré, erektila- och ejakulationsstörningar, förstoppning, sömnproblem och miktionssvårigheter hos vuxna. Lätta ökning av blodtryck och puls observeras ofta men har i flera studier bedömts som kliniskt oväsentliga. Mera allvarliga, men ovanligare biverkningar är suicidtankar eller -handlingar hos barn, sedation med påverkan på motorisk färdighet, levertoxicitet, samt viktnedgång och sänkt tillväxthastighet (hos barn). Vid intoxikationer har övergående kramper och EKG-påverkan observerats. Iakttagelserna baserar sig på data dels från kortare studier (8–12 veckor), dels från poolade kohorter som medicinerat som längst i cirka två år.

Större studier, poolade studier och metaanalyser

En metaanalys av 601 ungdomar (12–18 år) som behandlats i två år med atomoxetin visade att vanliga biverkningar var huvudvärk, magsmärtor, minskad aptit, trötthet, irritabilitet, illamående och kräkningar (1). Biverkningarna förekom hos 2,5–5,0 % de första månaderna men minskade till 1–2 % efter sex månader och cirka 0,5 % efter två år. 5,2 % avbröt behandlingen inom två år på grund av biverkningar. 48,4 % av dessa avbröt inom sex månader och 77,4 % inom ett år. Ingen avbröt behandlingen på grund av till exempel tics, kramper, leverskada eller tillväxteffekter. Bland biverkningar var de vanligaste (> 10 %) i denna studie huvudvärk (42,6 %), nasofaryngit (24,6 %), illamående (21,3 %), övre magsmärtor (20,5 %), ÖLI (19,8 %), faryngolaryngeal smärta (19 %), käkningar (18,5 %), hosta (17,3 %), minskad aptit (16,1 %), trötthet (14,8 %), influensa (13,8 %), pyrexia (13,6 %), yrsel (12,1 %), nästäppa (12,1 %), sinusit (11,5 %) och irritabilitet (11,1 %). De biverkningar som framför andra ledde till avbrott var illamående 80,7 %, övre magsmärtor (0,3 %) och huvudvärk (0,3 %). I studien observerades en liten viktnedgång under de första tre månaderna men ej därefter. Ingen längdpåverkan noterades och studien gav inga indikationer om senuppträdande biverkningar.

Alla som fick atomoxetin hade en statistiskt signifikant ökning av pulsen (+5 slag/min), liksom av det

diastoliska (+3,1 mm Hg) och systoliska blodtrycket (4,4 mm Hg). Ökningen över två år var dock konsistent med den förväntade åldersrelaterade ökningen mellan 13 och 15 års ålder. En patient avslutade behandlingen på grund av blodtryckspåverkan (0,2 %). Ingen avslutade studien på grund av avvikelser i laboratorieprover eller EKG.

I en studie (2) av 412 något yngre barn (6–16 år) under minst två år fann man att atomoxetin upp till en maxdos av 1,8 mg/kg/dag hade en minimal effekt på längdtillväxt – barn i den högsta percentilen uppvisade en viss minskning av den förväntade längdtillväxten medan barn i den lägsta percentilen visade en liten ökning. Totalt sett låg dock både vikt och längd nära det predicerade.

I en annan artikel poolades 13 studier av unga barn (n=97) som stått på atomoxetin för ADHD i två år (3). 25,7 % slutade under denna period på grund av otillräcklig effekt och 4 % på grund av biverkningar av samma typ som beskrivits ovan. Man fann en viss påverkan på tillväxten under början av perioden men denna mattades av framemot två år. Både puls och blodtryck ökade signifikant, men vare sig dessa förändringar eller enstaka förändringar av EKG eller laboratorieprover ansågs kliniskt meningsfulla, varken i denna eller en annan studie (4).

I ytterligare en studie poolades nio randomiserade studier på barn och ungdomar (1 150 patienter på atomoxetin och 678 på placebo) (5). Man fann att de gastrointestinala biverkningarna var vanligast (Numbers Needed to Harm: 8,81 för aptitnedsättning; 22,48 för magsmärtor, 29,96 för kräkningar, 49,38 för dyspepsi), liksom somnolens (NNH = 19,41). Låg ålder och höga baslinjevärden för hyperaktiva/impulsiva symtom var associerade med mer biverkningar, medan de som framför allt präglades av uppmärksamhetsstörning hade färre biverkningar. Vare sig behandlingseffekten eller förekomsten av biverkningar påverkades av om de behandlade hade en samsjuklighet med generaliserat ångestsyndrom eller depression.

Geller, et al. (6) studerade förekomsten av atomoxetinrelaterade biverkningar hos barn och ungdomar (8–17 år) med ADHD och samtidigt ångestsyndrom (87 atomoxetinbehandlade patienter och 89 placebobehandlade). Minskad aptit var den enda biverkan som förekom signifikant mer hos de atomoxetin- (14,3 %) än hos de placebobehandlade (3,8 %). Denna biverkan är en av de allra vanligaste av atomoxetin i alla

studier. Resultaten från denna studie tydde således inte på att biverkningarna på något kliniskt signifikant sätt skulle vara fler eller allvarigare hos patienter med samtidigt ångestsyndrom.

Studier av terapiutsättning respektive – insättning samt av terapibyte

Abrupt utsättning av atomoxetin har jämförts med nedtrappning av atomoxetin med avseende på biverkningar (7). Man fann inga reboundfenomen vad gäller ADHD-symtom vid abrupt utsättning och heller inga signifikanta förändringar på depressions- eller ångestskalor. Däremot såg man, som förväntat, gradvis återkommande ADHD-symtom. Det föreföll som om det var en viss fördel ur biverkningssynpunkt att avsluta behandlingen tvärt. Resultaten var desamma för barn och vuxna.

I en annan studie jämfördes långsam insättning av atomoxetin – 1,2 mg/kg/dag över åtminstone två veckor/två ggr dagligen (213 patienter, 6–18 år) – med snabb insättning – 1,2 mg/kg/dag över tre dagar/en gång dagligen (234 patienter) (8). Den snabba insättningen gav inte lika mycket aptitminskning som den långsamma (1,3 % vs 8 %) men ökade förekomsten av somnolens (14,3 % vs 4,2 %). Den långsamma insättningen gav upphov till mera huvudvärk (16,9 % vs 7,4 %). De olika insättningsförfarandena gav inte upphov till några skillnader avseende fullföljande av behandlingen eller vad gäller skäl till att avbryta behandlingen.

62 barn och ungdomar (6–17 år) studerades som bytte från centralstimulantia (metylfenidat eller amfetamin) till atomoxetin på grund av ej tillfredsställande effekt (53,2 %) eller på grund av biverkningar (46,8 %) (9). 58 svarade på frågorna och av dessa föredrog 38 (65,5 %) atomoxetin framför deras tidigare centralstimulantium. 22 patienter (44,1 %) rapporterade en eller fler biverkningar. Vanligast var somnolens (6,8 %), trötthet (5,1 %), minskad aptit (5,1 %), hosta (5,1 %), huvudvärk (5,1 %) och kontaktdermatit (3,4 %). Dessa biverkningar stämmer bra överens med dem som man sett i andra studier (se ovan) och inga av dem bedömdes som kliniskt allvarliga.

Suicidtankar och affektiva symtom

I en studie av barn (7–12 år) förekom suicidtankar hos fem av 1 357 atomoxetinbehandlade barn samt ett suicidförsök men inget fullbordat självmord (0,38 %) (10). Bland de 851 i placebogrupperna rapporteras inga suicidtankar eller -försök. I denna studie fann man inga självmordstankar eller -handlingar bland ungdomar eller vuxna. Baserat på dessa fynd utfärdade FDA i november–december 2005 en ”alert on suicidal thinking” i samband med atomoxetinbehandling (11). I en annan studie, där man studerade effekten av atomoxetin på ungdomar (12–18 år) med ADHD och depression (72 st på atomoxetin och

70 st på placebo), fann man en god terapeutisk effekt på ADHD-symtomen men ingen påverkan på depressionssymtomen, men heller inga spontant rapporterade suicidtankar eller -försök (4). Man såg heller inga maniska reaktioner på atomoxetin.

Det sistnämnda fyndet kontrasterar till en annan rapport där två författare tillsammans behandlat 153 patienter (medelålder 10,5 år) med atomoxetin och funnit maniska/hypomana symtom i 51 fall (33 %) (12). Av dessa hade 61 % hereditet för affektiva störningar och 80 % hade en personlig anamnes på affektiva symtom; 53 % hade både hereditet och var själva drabbade. I genomsnitt tog det cirka sex veckor innan symtomen kom, oavsett om patienten stod på stämningsstabiliserande läkemedel, på atypiska neuroleptika eller om hon i detta avseende var omedicinerad.

Av relevans i detta sammanhang är även en metaanalys av effekter av atomoxetin, metylfenidat och placebo (1 308 atomoxetin och 806 placebo, samt 566 atomoxetin och 472 metylfenidat (barn), vuxna 541 atomoxetin och 405 placebo) avseende aggressions- eller fientlighetsreaktioner på atomoxetin (13). I denna stora studie fann man sådana reaktioner hos mindre än 2 % av patienterna och att det mer frekvent bland de pediatrika patienterna med atomoxetin vs placebo (risk ratio 1,33, dock ej signifikant). Risken var lika stor med atomoxetin som med metylfenidat.

Små studier och case reports

Kardiovaskulära effekter

Rajesh, et al. rapporterar om en elvårig pojke med palpitationer efter cirka tio månaders atomoxetinbehandling i normal dos (14). Palpitationerna, som sitter i cirka tio minuter åt gången och kommer cirka tre ggr/vecka, är förenade med en ovanlig repolarisation efter T-vågen. Fenomenen försvann vid utsättning av atomoxetin.

Två andra fallrapporter rör observationer gjorda vid överdoser. Dels en 17-årig flicka som tar 2 840 mg atomoxetin (15). Hon utvecklar en tonisk-klonisk kramp som sitter i en minut, två till tre timmar efter intaget. EKG visade sinustakykardi 110/min med ett förlängt QRS-interval (93 ms). Flickan fick inga komplikationer i övrigt och var symtomfri efter 24 timmar. Det andra fallet var en patient med ADHD och depression, som tog en överdos om 1 200 mg (16). Även denna patient utvecklade generaliserade kramper och visade en förlängd QTc-tid. Patienten tillfrisknade utan men. Det är sannolikt att dessa incidenter samt de potentiella risker man vet finns med sympatikotona läkemedel tillsammans föranledde den ”black box varning” avseende kardiovaskulär risk (om patienten har en känd kardiovaskulär sjukdom), som amerikanska FDA har utfärdat men som debatterats (17). Enligt FDA kan risken för plötslig död associerad med metylfenidat, amfetaminprodukter och atomoxetin uppskattas till 0,2–0,5/100 000 patientår, och för dem < 18 år till 1,3–8,5/100 000 patientår.

I detta sammanhang är det värt att påpeka att atomoxetin metaboliseras av CYP2D6, varför risken för överdosering kan öka om man samtidigt medicinerar med hämmare av detta enzym.

Levereffekter

En rapport beskriver en åttaårig flicka med bukmär-tor och kräkningar (18). Både levertransaminaser och bilirubin var förhöjda, varför atomoxetin sattes ut och patienten fick behandling. En leverbiopsi visade hepatit med måttlig ”piecemeal necrosis”.

Missbrukspotential

Erfarenheten och djurexperimentella studier talar inte för att selektiva noradrenalinåterupptagshäm-mare, såsom atomoxetin, skulle ha någon missbruks-potential. I en drogdiskrimineringsstudie fick Lile, et al. ytterligare stöd för detta antagande (19). Frivil-liga tränades på 30 mg metylfenidat för att etablera så kallad drogdiskriminering, det vill säga möjligheten att känna igen den subjektiva effekten av läkemedlet. D-Amfetamin och metylfenidat ökade det drogdiskriminerande beteendet och man självrapporterade att drogerna hade stimulerande egenskaper. Atomoxetin substituerade bara delvis för metylfenidat och uppvisade måttliga centralstimulerande självrapporterade drogeffekter, som ej var statistiskt signifikanta. Författarna drog slutsatsen att atomoxetin har en låg missbrukspotential.

Graviditet och amning

I dagsläget är extremt litet känt om säkerheten av behandling med atomoxetin under graviditet. Humphrys rapporterar om tre fall där fostret varit exponerat för atomoxetin under hela graviditeten (20). Två av de födda barnen var helt friska medan det tredje ej kunde följas upp. I princip är i dagsläget inget känt om användning under graviditet, och i det svenska Medicinska Födelseregistret finns inget fall med denna exponering (21).

Dokumentation om övergång till bröstmjolk sak-nas för atomoxetin. Längre sömn har beskrivits hos två ammade barn (22). Substansens farmakokinetik gör att det bedöms föreligga en risk för ammade barn (22); atomoxetin metaboliseras av CYP2D6 som ut-trycks till omkring 20 % hos barn yngre än en månad jämfört med vuxna (23). Aktiviteten hos CYP2D6 närmar sig den hos vuxna först hos barn av tio års ålder (23).

Bilkörning

En studie har återfunnits som undersökt effekten av atomoxetin hos patienter med ADHD på förmågan att köra bil. Resultatet av denna studie var icke-konklusiv (24). I avvaktan på fler studier är det därför till-rådigt att patienter bör vara försiktiga vid framförande av fordon eller handhavande av riskfyllda maskiner tills de är tillräckligt säkra på att prestationsförmågan inte påverkas av atomoxetin.

Läkemedlesinteraktioner

Atomoxetin metaboliseras via CYP2D6 (25). Juste-ring av dosen och en långsammare titrering av ato-moxetin kan därför vara nödvändig för patienter som samtidigt tar 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 to-lerabilitet göras för att avgöra om justering av dosen är nödvändig.

Det kan också finnas en ökad risk för QT-förläng-ning när atomoxetin ges tillsammans med andra lä-kemedel som förlänger QT-tiden (t.ex. neuroleptika, antiarytmika klass IA och III, moxifloxacin, erytro-mycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva, litium och cisaprid), läkemedel som orsakar störning-ar i elektrolytbalansen (t.ex. tiaziddiuretika) och läke-medel som hämmar CYP2D6 (25).

Kramper utgör också en möjlig risk vid behandling med atomoxetin (25). Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. antidepressiva, neurolep-tika, meflokin, bupropion och tramadol).

Referenser

1. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics* 2006;149(1):112–9.
2. Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ, et al. Effects of atomoxetine on growth after 2-year treatment among pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2005;116(1):e74–80.
3. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(8):919–27.
4. Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007;17(4):407–20.
5. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology* 2007;194(2):197–209.
6. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(9):1119–27.
7. Wernicke JF, Adler L, Spencer T, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24(1):30–5.
8. Greenhill LL, Newcorn JH, Gao H, Feldman PD. Effect of two different methods of initiating atomoxetine on the adverse event profile of atomoxetine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(5):566–72.
9. Quintana H, Cherlin EA, Duesenberg DA, et al. Transition from methylphenidate or amphetamine to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder – a preliminary tolerability and efficacy study. *Clinical therapeutics* 2007;29(6):1168–77.

10. Woollorton E. Suicidal ideation among children taking atomoxetine (Strattera). *CMAJ* 2005;173(12):1447.
11. Warning on Strattera for attention-deficit hyperactivity disorder. FDA consumer 2005;39(6):4.
12. Henderson TA, Hartman K. Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics* 2004;114(3):895–6.
13. Polzer J, Bangs ME, Zhang S, et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biological psychiatry* 2007;61(5):713–9.
14. Rajesh AS, Bates G, Wright JG. Atomoxetine-induced electrocardiogram changes. *Archives of disease in childhood* 2006;91(12):1023–4.
15. Kashani J, Ruha AM. Isolated atomoxetine overdose resulting in seizure. *The Journal of emergency medicine* 2007;32(2):175–8.
16. Sawant S, Daviss SR. Seizures and prolonged QTc with atomoxetine overdose. *The American journal of psychiatry* 2004;161(4):757.
17. Anders T, Sharfstein S. ADHD drugs and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine* 2006;354(21):2296–8; author reply -8.
18. Stojanovski SD, Casavant MJ, Mousa HM, et al. Atomoxetine-induced hepatitis in a child. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* 2007;45(1):51–5.
19. Lile JA, Stoops WW, Durell TM, et al. Discriminative-stimulus, self-reported, performance, and cardiovascular effects of atomoxetine in methylphenidate-trained humans. *Experimental and clinical psychopharmacology* 2006;14(2):136–47.
20. Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, et al. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2007;53(7):1153–5.
21. Källén B. Läkemedel och fosterskador. *Janusinfo*; 2008.
22. Läkemedel och amning. *Janusinfo*; 2008.
23. Blake MJ, Castro L, Leeder JS, et al. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2005;10(2):123–38.
24. Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *Journal of attention disorders* 2007;10(3):306–16.
25. SPC Strattera. www.fass.se. 2008.