

Läkemedel vid adhd

– bakgrundsdocumentation

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

Förskrivningen av adhd-läkemedel – utvecklingen sedan 2006

Peter Salmi

Läkemedelsbehandling av adhd – sammanfattning

Läkemedelsbehandling av adhd hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg, Linda Halldner Henriksson

Behandling med metylfenidat hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg

Behandling med lisdexamfetamin hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg

Behandling med dexamfetamin hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg

Behandling med atomoxetin hos barn och vuxna

Linda Halldner Henriksson

Behandling med guanfacin med fördröjd frisättning

Linda Halldner Henriksson

Barnkardiologiska aspekter på läkemedelsbehandling av adhd

Bo Lundell

Behandling av adhd vid samtidigt skadligt bruk/beroende av alkohol eller narkotika

Johan Franck



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Förskrivningen av adhd-läkemedel – utvecklingen sedan 2006

Peter Salmi

Sammanfattning

Antalet som använder adhd-läkemedel i befolkningen har ökat markant sedan 2006. Beaktat att alla inte påbörjar läkemedelsbehandling efter diagnos, är dagens läkemedelsanvändning bland pojkar i nära överensstämmelse med den uppskattade förekomsten av adhd inom gruppen. Det finns samtidigt tecken på att förskrivningen har börjat mattas av. I landet finns det dock stora variationer mellan länen när det gäller andelen användare av adhd-läkemedel. I dag är kunskapen om vilka faktorer som ligger bakom de regionala skillnaderna i förskrivningen ofullständig.

Bakgrund

På grund av en ökad diagnostik av adhd har antalet användare av adhd-läkemedel markant ökat i befolkningen sedan 2006. Att utvecklingen har varit så snabb beror på att de nya användarna av läkemedel ofta påbörjar en läkemedelsbehandling som sträcker sig över längre perioder, med följd att de kumuleras i en växande prevalent population. Ökad kunskap om adhd och bättre resurser att utreda anges ofta som faktorer bakom den snabbt ökade diagnostiken. Däremot finns i dag inget som talar för en *reell* ökning av adhd.

I detta bakgrundsdocument beskrivs utvecklingen av förskrivningen av adhd-läkemedel närmare för perioden 2006–2014. Resultaten baseras på registerstudier som har genomförts av Socialstyrelsen (1–4).

Användning av adhd-läkemedel i befolkningen

I Tabell I redovisas antalet personer i befolkningen som fått minst ett adhd-läkemedel utlämnat på apotek under 2014 och andel användare för respektive läkemedel, uppdelat på män och kvinnor. Nära 90 % har fått metylfenidat förskrivet.

Totala antalet användare av metylfenidat var drygt 73 000 personer 2014, vilket motsvarar knappt 1 % av befolkningen. Inkluderas övriga adhd-läkemedel tillkommer ytterligare omkring 12 000 personer.

Vissa användare av adhd-läkemedel kombinerar läkemedel. Bland personer som fick respektive läkemedel utlämnat på apotek minst tre gånger under 2014 var metylfenidat och atomoxetin den vanligaste kombinationen (5,9 % män och 4,3 % kvinnor, totalt 3 651 personer). En annan vanlig kombination var metylfenidat och lisdexamfetamin (3,1 % män och 3,3 % kvinnor, totalt 2 186 personer). Övriga kombinationer involverade betydligt färre individer till antalet.

Utvecklingen av prevalens för användning av metylfenidat bland barn och vuxna

I Tabell II visas andelen individer i olika åldersklasser som under respektive år fått metylfenidat utlämnat på apotek minst en gång under åren 2006–2014. Av resultaten framgår att ökningen av andelen användare har varit generell och inbegripit såväl barn som vuxna. Individer som fått metylfenidat förskrivet i befolkningen i sin helhet var omkring fem gånger högre bland männen och åtta gånger högre bland kvinnorna år 2014 jämfört med 2006. Ökningen har relativt sett varit högre bland vuxna i allmänhet och kvinnor i synnerhet. Bland barn och unga är dock andelen användare högst. Drygt 4,5 % av pojkarna och nära 2 % av flickorna i åldrarna 10–17 år hade metylfenidat förskrivet 2014.

Utvecklingen av incidens för användning av metylfenidat bland barn och vuxna

I detta avsnitt redovisas andelen *nya* användare av metylfenidat under respektive år. Av Tabell III framgår det att de nya användarna har ökat för varje år, förutom för de allra yngsta barnen i åldern 5–9 år där en liten minskning skedde det sista året.

Tabell I. Förskrivning av adhd-läkemedel 2014. Antal personer i befolkningen som fått minst ett adhd-läkemedel utlämnat på apotek och andel (%) användare av respektive läkemedel, uppdelat på kön, samt genomsnittlig ålder.

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

Tabell II. Prevalens, användning av metylfenidat. Utvecklingen av befintliga användare av metylfenidat i befolkningen under åren 2006–2014. Antal per hundra tusen individer som fått metylfenidat utlämnat på apotek minst en gång under respektive år.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Män (ålder)									
5–9 år	435	550	668	798	1 009	1 158	1 227	1 267	1 279
10–17 år	1 164	1 442	1 759	2 220	2 744	3 340	3 834	4 310	4 559
18–24 år	272	399	551	754	993	1 209	1 376	1 525	1 635
25–34 år	104	171	268	381	524	632	745	842	932
35–44 år	84	131	191	266	353	447	548	614	689
45–54 år	48	80	131	194	259	323	381	411	456
55–64 år	12	18	32	49	70	98	132	154	183
Alla	263	345	447	579	736	890	1 022	1 135	1 222
Kvinnor (ålder)									
5–9 år	104	128	168	212	273	331	358	385	390
10–17 år	316	418	538	744	1 009	1 275	1 495	1 677	1 850
18–24 år	145	242	365	525	740	963	1 174	1 335	1 489
25–34 år	74	111	190	285	399	534	678	761	854
35–44 år	67	110	167	250	341	431	490	570	635
45–54 år	35	62	99	151	217	281	330	374	412
55–64 år	10	16	27	42	63	83	103	125	153
Alla	98	142	205	294	406	520	619	701	779

Tabell III. Incidens, användning av metylfenidat. Utvecklingen av nya användare av metylfenidat i befolkningen under åren 2006–2014. Antal per hundra tusen individer som fått metylfenidat utlämnat på apotek minst en gång under respektive år.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Män (ålder)									
5–9 år	304	437	498	629	747	784	778	805	790
10–17 år	428	619	686	960	1 103	1 235	1 272	1 343	1 362
18–24 år	117	185	264	321	401	446	464	494	536
25–34 år	76	120	167	217	267	284	312	317	348
35–44 år	58	86	105	131	166	195	198	207	208
45–54 år	32	45	67	99	115	122	118	109	124
55–64 år	7	14	17	20	32	43	43	37	47
Alla	122	179	215	284	337	371	380	395	412
Kvinnor (ålder)									
5–9 år	76	89	143	174	219	237	256	278	247
10–17 år	167	218	304	432	569	664	683	744	805
18–24 år	80	128	198	290	352	398	443	536	565
25–34 år	48	84	129	155	217	258	258	294	319
35–44 år	37	66	96	141	172	173	174	189	202
45–54 år	17	45	53	80	95	108	111	105	120
55–64 år	4	8	12	22	30	31	31	35	42
Alla	55	84	121	168	215	241	251	279	298

Just denna fortlöpande årliga ökning av incidens ligger till grund för den snabba tillväxten av antalet användare av adhd-läkemedel. Eftersom de nya användarna ofta påbörjar en lång läkemedelsbehandling blir dessa användare prevalenta fall nästföljande år. Bildligt skulle detta förlopp kunna beskrivas som en ”snöbollseffekt”, där en ständigt ökande incidens över åren hastigt har drivit tillväxten i prevalensen. Figur 1 åskådliggör detta fenomen för gruppen pojkar 10–17 år.

Incidensen torde dock stabilisera sig när andelen användare av metylfenidat står i relation till den faktiska förekomsten av adhd i befolkningen. Ett sådant resonemang förutsätter att adhd inte reellt ökar, och att exempelvis praxis inte förändras beträffande diagnostik eller läkemedelsbehandling vid adhd.

Socialstyrelsen har beräknat att andelen nya användare varje år kan uppskattas till omkring 1,2 % bland pojkar 10–17 år, vid ett antagande om en stabilisering av förskrivningen vid 5 % (4). En viss avmattning i förskrivningen verkar nu också ske bland pojkarna, där incidensen har börjat plana ut de senaste åren. Beaktat att omkring 25 % inom gruppen inte påbörjar läkemedelsbehandling efter diagnos (3), är dagens användning av metylfenidat på cirka 5 % bland pojkarna i nära överensstämmelse med den uppskattade förekomsten av adhd inom gruppen. Om förskrivningen kommer att stabilisera sig eller inte vid denna nivå är dock ännu för tidigt att dra slutsatser om, eftersom incidensen alltjämt ökar inom gruppen.

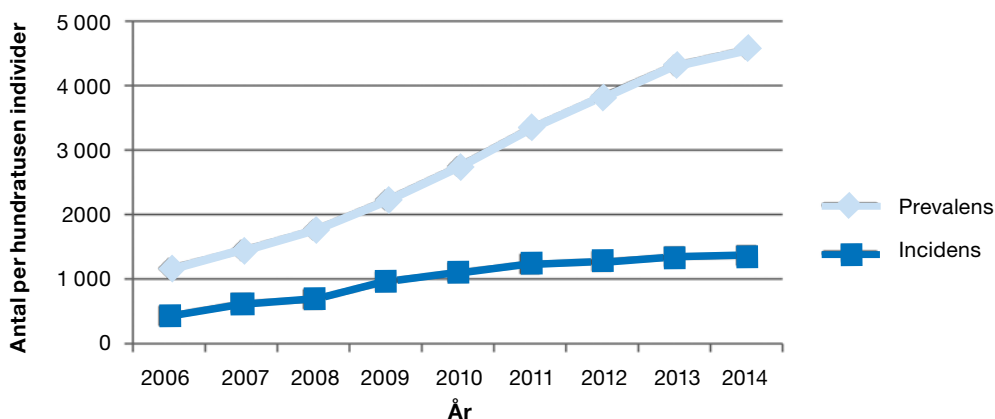
Regionala skillnader

Det finns stora skillnader mellan länen när det gäller hur många som diagnostiseras med adhd och, som en följd, förskrivs adhd-läkemedel (3). Tabell IV och V visar utvecklingen av prevalens och incidens för förskrivningen av metylfenidat till pojkar och flickor i åldern 10–17 år under perioden 2010–2014.

Socialstyrelsens beräkning av en incidens på drygt 1 % bland pojkarna, vid ett antagande om en stabilisering av förskrivningen vid 5 %, talar för att län med höga incidenstal kan få en betydligt högre andel användare än 5 % (förutsatt att utvecklingen fortsätter eller incidensen stabiliseras på en redan hög nivå). Är incidensen stabil kring exempelvis 2 % kommer andelen användare att bli 8 %.

Det är idag oklart vad som ligger bakom de stora regionala skillnaderna i förskrivningen. Sett till riksnittet på drygt 4,5 % användare bland pojkarna exempelvis, har vissa län en mycket låg andel användare medan andra har en hög. En central fråga är om dessa skillnader kan avspegla skillnader i den faktiska förekomsten av adhd mellan olika regioner.

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



Tabell IV. Regionala skillnader i prevalens 2010–2014, användning av metylfenidat. Utvecklingen av befintliga användare av metylfenidat bland pojkar och flickor 10–17 år, 2010–2014. Antal per hundra tusen individer som fått metylfenidat utlämnat på apotek minst en gång under respektive år.

	2010	2011	2012	2013	2014
Pojkar					
Stockholm	3 039	3 845	4 578	5 190	5 590
Uppsala	4 248	4 809	5 239	5 687	6 068
Södermanland	2 248	3 070	3 863	4 480	4 798
Östergötland	2 395	2 891	3 257	3 538	3 711
Jönköping	1 762	2 212	2 434	2 845	2 967
Kronoberg	1 429	1 922	2 417	2 689	2 571
Kalmar	2 642	2 979	3 395	3 849	3 815
Gotland	4 993	6 235	7 476	7 479	6 675
Blekinge	1 527	2 055	2 557	3 088	3 442
Skåne	2 288	2 685	3 011	3 546	3 744
Halland	3 936	4 684	5 105	5 738	5 440
Västra Götaland	2 628	3 008	3 311	3 674	3 867
Värmland	3 358	3 596	4 104	4 591	4 283
Örebro	2 091	2 841	3 138	3 261	3 648
Västmanland	3 314	3 890	4 102	4 458	4 605
Dalarna	2 619	3 345	3 938	4 613	4 832
Gävleborg	2 759	3 694	5 035	6 350	7 289
Västernorrland	2 348	3 222	3 483	3 754	3 856
Jämtland	2 306	3 049	3 132	3 204	3 213
Västerbotten	3 460	4 466	5 391	5 976	6 142
Norrbottn	3 113	3 456	3 738	4 239	4 501
Flickor					
Stockholm	1 155	1 487	1 864	2 120	2 374
Uppsala	1 542	1 828	1 880	2 082	2 244
Södermanland	753	1 169	1 526	1 699	1 876
Östergötland	930	1 169	1 250	1 320	1 509
Jönköping	548	634	772	890	964
Kronoberg	535	741	904	944	852
Kalmar	919	1 128	1 321	1 631	1 488
Gotland	3 095	3 640	4 179	4 064	3 519
Blekinge	444	778	1 075	1 075	1 041
Skåne	735	988	1 119	1 264	1 465
Halland	1 468	1 712	1 897	2 052	2 338
Västra Götaland	944	1 113	1 236	1 364	1 516
Värmland	1 120	1 315	1 547	1 734	1 920
Örebro	794	995	1 115	1 300	1 419
Västmanland	1 321	1 484	1 643	1 956	1 685
Dalarna	924	1 428	1 628	1 675	1 883
Gävleborg	1 312	1 632	2 347	3 060	3 621
Västernorrland	778	1 091	1 278	1 437	1 545
Jämtland	800	1 006	1 037	1 167	1 253
Västerbotten	1 416	1 904	2 247	2 442	2 523
Norrbottn	1 125	1 351	1 377	1 538	1 772

Tabell V. Regionala skillnader i incidens 2010–2014, användning av metylfenidat. Utvecklingen av nya användare av metylfenidat bland pojkar och flickor 10–17 år, 2010–2014. Antal per hundra tusen individer som fått metylfenidat utlämnat på apotek minst en gång under respektive år.

	2010	2011	2012	2013	2014
Pojkar					
Stockholm	1 370	1 588	1 764	1 825	1 821
Uppsala	1 265	1 588	1 501	1 531	1 803
Södermanland	940	1 201	1 049	1 074	1 423
Östergötland	878	1 029	965	955	877
Jönköping	643	741	910	765	1 054
Kronoberg	608	664	607	913	817
Kalmar	1 239	573	918	1 263	670
Gotland	1 553	2 235	2 711	1 154	2 326
Blekinge	691	849	1 286	973	815
Skåne	879	948	967	1 091	1 068
Halland	1 383	1 174	1 467	1 563	1 268
Västra Götaland	918	1 060	1 083	1 156	1 125
Värmland	1 074	698	1 080	1 343	992
Örebro	820	1 296	510	707	1 164
Västmanland	1 506	1 449	1 585	1 471	1 599
Dalarna	934	1 049	1 032	1 459	1 437
Gävleborg	1 576	1 900	2 094	2 381	2 970
Västernorrland	1 133	1 508	1 054	1 235	849
Jämtland	728	1 089	957	400	789
Västerbotten	1 618	2 289	1 824	1 680	1 687
Norrbotten	1 548	1 122	1 047	1 391	1 217
Flickor					
Stockholm	762	821	907	1 017	1 078
Uppsala	707	1 022	940	1 059	916
Södermanland	381	539	951	603	663
Östergötland	447	784	677	436	663
Jönköping	317	194	320	449	321
Kronoberg	328	528	267	268	113
Kalmar	377	518	380	460	456
Gotland	1 190	2 008	1 979	959	960
Blekinge	230	381	489	397	487
Skåne	402	532	466	645	624
Halland	741	878	632	935	1 083
Västra Götaland	492	539	494	592	709
Värmland	540	461	583	739	878
Örebro	542	607	446	478	622
Västmanland	772	751	664	927	691
Dalarna	535	561	845	780	769
Gävleborg	767	1 010	1 392	1 819	1 886
Västernorrland	484	324	543	642	572
Jämtland	335	523	658	181	597
Västerbotten	897	1 016	1 015	779	1 089
Norrbotten	675	700	719	431	703

Övriga psykofarmaka vid adhd

Personer som använde metylfenidat under 2014 hade samtidigt en hög användning av andra psykofarmaka (Tabell VI). Samsjuklighet är vanligt förekommande vid adhd och förklarar i många fall den höga användningen av andra psykofarmaka. En annan bidragande förklaring till användningen av andra psykofarmaka kan vara att behandlingen syftar till att behandla symtom som ryms inom tillståndet adhd. Behandling med metylfenidat kan dessutom ge upphov till biverkningar som behöver behandlas med andra psykofarmaka.

Narkotikaklassade läkemedel hos vuxna med adhd

Omkring 30 % av vuxna användare av metylfenidat har samtidigt andra narkotikaklassade läkemedel förskrivna, inte sällan från annan vårdenhet än där metylfenidat är förskrivet (1). I Tabell VII framgår andelen individer som förutom metylfenidat behandlades med olika narkotikaklassade läkemedel under år 2014. Sådan kombinationsbehandling med metylfenidat och andra narkotikaklassade läkemedel, och där sidoförskrivning ligger bakom, kan tyda på samsjuklighet som behandlas vid annan vårdenhet än den som ansvarar för behandlingen av adhd. Sådan förskrivning kan dock också röra sig om olämplig förskrivning av varandra oberoende vårdenheter.

Tabell VI. Samtidig användning av övriga psykofarmaka. Andel individer (%) bland barn och vuxna som förutom metylfenidat behandlades med andra psykofarmaka under år 2014. Minst tre uttag av respektive läkemedel.

	Antipsykotika	Litium	Antidepressiva	Ångestdämpande	Sömnmedel och lugnande (exklusive melatonin)	Melatonin
Män (ålder)						
5–9 år	2,8	0	1,4	1,6	0,1	22,8
10–17 år	3,2	0,1	5,1	1,8	0,5	14,7
18–24 år	6,9	0,4	17,4	4,6	7,4	5,5
25–34 år	12,2	1,1	29,0	12,4	20,9	3,0
35–44 år	13,4	1,9	34,3	18,2	27,9	2,9
45–54 år	15,7	2,5	36,9	19,8	29,7	2,4
55–64 år	13,5	2,5	33,5	22,3	32,5	2,3
Kvinnor (ålder)						
5–9 år	2,7	0	1,8	2,4	0,2	20,9
10–17 år	2,6	0,1	12,0	3,2	2,0	16,1
18–24 år	6,6	1,1	29,5	8,5	12,8	6,0
25–34 år	12,0	2,0	41,3	20,4	29,0	3,6
35–44 år	13,6	3,0	48,4	24,8	35,3	3,6
45–54 år	12,6	2,7	50,3	26,6	39,9	2,8
55–64 år	14,9	2,8	51,6	29,7	44,0	2,9

Tabell VII. Samtidig användning av narkotikaklassade läkemedel. Andel vuxna individer (%) som förutom metylfenidat behandlades med olika narkotikaklassade läkemedel under år 2014. Minst tre uttag av respektive läkemedel.

	Opioider	Bensodiazepinderivat (ångest)	Bensodiazepinderivat (sömn)	Bensodiazepinbesläktade
Män (ålder)				
18–24 år	1,5	2,2	0,3	5,7
25–34 år	5,7	8,7	1,0	17,1
35–44 år	10,9	13,1	1,9	23,3
45–54 år	12,9	14,5	2,5	23,5
55–64 år	17,3	17,3	3,3	25,5
Kvinnor (ålder)				
18–24 år	2,5	4,2	0,4	9,9
25–34 år	8,6	14,3	1,7	24,5
35–44 år	14,5	18,0	2,0	29,8
45–54 år	18,4	18,7	1,9	34,0
55–64 år	20,6	23,5	3,9	37,6

Slutsatser

- Beaktar man perioden 2006–2014 verkar det idag ske en viss avmattning i förskrivningen av adhd-läkemedel, åtminstone bland barn.
- Eftersom andelen nya användare dock generellt fortfarande ökar kommer sannolikt andelen prevalenta användare ytterligare att växa.
- Det finns stora regionala skillnader i förskrivningen av adhd-läkemedel, och län som redan ligger på höga nivåer och som har en ökande tillströmning av nya användare kan komma att få en betydande andel som använder läkemedel.
- Samtidig behandling med andra psykofarmaka är vanligt förekommande vid behandling med metylfenidat.

Referenser

1. Förskrivning av centralstimulerande läkemedel vid adhd. Socialstyrelsen; 2012.
2. Förskrivning av centralstimulantia vid adhd. Utvecklingen från 2006 till 2013. Socialstyrelsen; 2014.
3. Läkemedelsbehandling vid adhd. Aspekter av behandling och regionala skillnader. Socialstyrelsen; 2014.
4. Användningen av centralstimulantia vid adhd. Utvecklingen regionalt och i riket. Socialstyrelsen; 2015.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Läkemedelsbehandling av adhd

Följande sex bakgrundsdokument handlar om läkemedelsbehandling av adhd. De inleds här med en gemensam sammanfattning.

Sammanfattning

Både centralstimulerande och icke-centralstimulerande adhd-läkemedel har tydliga symtomlindrande effekter hos en stor andel barn och vuxna med adhd. Ett undantag är guanfacin, vars symtomlindrande effekt inte är lika tydlig för tonåringar som för barn, och vars effekt på vuxna med adhd inte har studerats tillräckligt. Läkemedlen har effekt på både hyperaktivitet/impulsivitet och koncentration/uppmärksamhet. Det finns inga studier designade för att studera eventuella könsskillnader i behandlingseffekter.

Centralstimulerande läkemedel och atomoxetin har likartade biverkningsprofiler med vissa undantag. Guanfacin, som tillkommit senare i behandlingsarsenalen vid adhd, har en något annorlunda biverkningsprofil. Få allvarliga biverkningar har rapporterats vid användning av adhd-läkemedel. Man bör beakta att få studier varit designade att i första hand studera biverkningar.

Av de långtidsstudier som finns tillgängliga framkommer inget som tyder på att effekten av adhd-läkemedel avtar efter längre tids användning hos individer som initialt haft symtomlindring. Dock är det vetenskapliga underlaget för slutsatser bristande. Det finns klinisk erfarenhet av att läkemedlen fortsätter ha effekt på adhd-symtom även efter längre tids användning. I flera studier förefaller centralstimulerande läkemedel ha något bättre effekt än icke-centralstimulerande, men individuella skillnader förekommer sannolikt. En nackdel med centralstimulerande läkemedel är emellertid risken för spridning och användning av läkemedlen av andra än dem som fått läkemedlen förskrivna. Dock verkar behandling med adhd-läkemedel minska risken för samtidig kriminalitet även vid längre tids användning. Det faktum att adhd-läkemedel också förefaller minska trotssymtom stämmer väl överens med även minskad risk för en negativ utvecklingspiral via uppförandestörning till antisocial personlighetsstörning och kriminalitet. Viss påverkan på vikt och längd vid långtidsanvändning av adhd-läkemedel kan inte uteslutas, särskilt vad gäller växande individer.

Läkemedelsbehandling av adhd hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg, Linda Halldner Henriksson

Behandling med metylfenidat hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg

Behandling med lisdexamfetamin hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg

Behandling med dexamfetamin hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg

Behandling med atomoxetin hos barn och vuxna

Linda Halldner Henriksson

Behandling med guanfacin med fördröjd frisättning

Linda Halldner Henriksson

Läkemedelsbehandling av adhd hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg, Linda Halldner Henriksson

Introduktion

Denna genomgång av effekter och säkerhet avseende farmakologisk behandling av barn och vuxna med adhd ska ses som en uppdatering av motsvarande underlag i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation från 2009 (1). Redan då konstaterades att det finns en internationell samstämmighet om att centralstimulerande läkemedel bör betraktas som förstahandsmedel vid läkemedelsbehandling av adhd. Sedan dess har fler studier publicerats och ytterligare substanser godkänts i Sverige för behandling av adhd, vilket tydliggör behovet av att uppdatera Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation. De läkemedel som är godkända i Sverige för behandling av adhd tillhör gruppen centralt verkande sympatomimetika (N06BA) i *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification system*.

För närvarande finns godkända läkemedel i Sverige som innehåller substanserna atomoxetin, dexamfetamin, guanfacin, lisdexamfetamin och metylfenidat, för behandling av adhd hos barn från 6 års ålder. För nyinsättning hos vuxna med adhd har atomoxetin, metylfenidat med modifierad frisättning samt lisdexamfetamin godkänts. För övriga godkända substanser sker förskrivningen *off-label*, det vill säga utanför det godkända indikationsområdet för såväl vuxna som förskolebarn. Vid behandling av förskolebarn rekommenderas i första hand andra insatser än farmakologiska (2).

Läkemedelsbehandling av adhd

I Sverige får de läkemedel för behandling av adhd som är narkotikaklassade endast förskrivas av läkare med specialistkompetens i barn- och ungdomspsykiatri, psykiatri, rättspsykiatri, eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering (LVFS 2008:11).

För atomoxetin och guanfacin som inte är narkotikaklassade, gäller således inte denna begränsning i förskrivningsrätten.

”Förskolebarn rekommenderas i första hand andra insatser än farmakologisk behandling”

Socialstyrelsen rekommenderar i sitt beslutsstöd från 2015 (3) att personer med adhd utan samsjuklighet *bör* erbjudas läkemedelsbehandling med centralt verkande sympatomimetika, medan sådan behandling *kan* erbjudas personer med adhd i kombination med substansbrukssyndrom, autism, egentlig depression, ångestsyndrom respektive bipo-

lära syndrom. Den mer försiktiga rekommendationen vid adhd med samsjuklighet baserar sig bland annat på att det vetenskapliga underlaget för effekter och risker är svagare för den gruppen jämfört med den grupp som har adhd utan samsjuklighet. Den svagare evidensen hänger bland annat samman med att flertalet kliniska läkemedelsprövningar hittills har exkluderat deltagare med adhd och uttalad samsjuklighet, trots att samsjuklighet är mer regel än undantag i den kliniska vardagen, då exempelvis närmare 80 % av vuxna med adhd uppfyller minst en annan psykiatrisk diagnos förutom adhd (4).

”Närmare 80 % av vuxna med adhd har minst en annan psykiatrisk diagnos förutom adhd”

I SBU:s rapport publicerad 2013 (5) studerades effekt och säkerhet vid oral behandling med de två substanserna atomoxetin och metylfenidat. SBU inkluderade systematiska översikter och primärstudier på engelska, svenska, norska och danska vilka var randomiserade, dubbelblindade, placebo-kontrollerade och hade en uppföljningstid om minst tre veckor. Studiepopulationen innefattade barn, ungdomar och vuxna med klinisk adhd-diagnos enligt DSM-III, DSM-IV-TR eller ICD-10. Utfallsmåttet var förändring av kärnsymtom vid adhd enligt skattningsskalor. Det var även möjligt att inkludera studier som jämförde effekter av atomoxetin och metylfenidat, men av de studier som uppfyllde SBU:s inklusionskriterier kunde inga sådana direktjämförande studier identifieras. SBU sammanfattar i sin rapport (5) att både metylfenidat och atomoxetin lindrar adhd-symtom vid korttidsbehandling (3 veckor till 6 månader) av barn, ungdomar och vuxna med adhd. Däremot kan nyttan inte bedömas vid längre tids behandling (> 6 månader), i brist på placebokontrollerade långtidsstudier. Detsamma gäller för att kunna bedöma om risken för substansmissbruk i vuxen ålder påverkas hos personer som har behandlats med centralstimulerande läkemedel som barn, likaså för att bedöma frågan om det går att behandla med centralstimulerande läkemedel hos personer med adhd och ett känt missbruk.

I följande bakgrundsdocument sammanfattas forskningsfynd avseende effekter och säkerhetsprofiler vid läkemedelsbehandling av barn och vuxna med adhd. Genomgången avgränsas till att undersöka substanserna metylfenidat, dexamfetamin, lisdexamfetamin, atomoxetin och guanfacin. Litteraturgenomgången innefattar däremot inte behandling vid adhd och samtidigt skadligt bruk eller kardiovaskulära säkerhetsaspekter på läkemedelsbehandling vid adhd. För dessa frågeställningar hänvisas till bakgrunds-

dokumenten *Behandling av adhd vid samtidigt skadligt bruk/beroende av alkohol eller narkotika* respektive *Barnkardiologiska aspekter på läkemedelsbehandling av adhd*.

Vid den aktuella genomgången har resultat hämtats från redan utförda litteraturoversikter, såsom SBU-rapporten (5) och Socialstyrelsens beslutsstöd (3). Socialstyrelsens kompletterande litteraturgenomgång visade att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt (för få studier som inkluderat deltagare med adhd och samsjuklighet) för att kunna avgöra nyttan av läkemedelsbehandling av adhd med centralt verkande sympatomimetika hos personer med adhd och samtidig autism, depressionssjukdom, ångestsyndrom, substansbrukssyndrom eller bipolärt syndrom.

En egen utvidgad och kompletterande litteratursökning har genomförts för att identifiera studier publicerade efter tillkomsten av ovan nämnda översikter, men även för att identifiera studier av läkemedel som undersöks i denna bakgrundsdokumentation men inte innefattades i tidigare översikter. Litteratursökningen genomfördes också för att sammanfatta resultat från öppna förlängningsstudier av inledande placebokontrollerade studier, naturalistiska studier respektive farmakoepidemiologiska studier, vilka bedöms kunna bidra med kliniskt relevant information.

Det är viktigt att känna till att läkemedel som innehåller metylfenidat finns i olika beredningsformer, både med omedelbar och med modifierad frisättning. Lisdexamfetamin är en inaktiv prodrug som spjälkas i blodet till den aktiva substansen dexamfetamin. Den är godkänd i Sverige för behandling av barn från 6 års ålder och även för behandling av vuxna med adhd där metylfenidat inte haft full effekt eller gett intolerabla biverkningar. För atomoxetin finns beredningar i både kapsel och flytande form. I Sverige är guanfacin endast godkänd i formulering med fördröjd frisättning för behandling av barn med adhd.

Referenser

1. Läkemedelsbehandling av ADHD. Information från Läkemedelsverket 2009;20(1):11–20.
2. Posner K, Melvin GA, Murray DW, et al. Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(5):547–62.
3. Läkemedelsbehandling av adhd hos barn och vuxna – Stöd för beslut om behandling. Socialstyrelsen; 2015.
4. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10:67.
5. ADHD – Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. SBU; 2013.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling med metylfenidat hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg

Introduktion

Metylfenidat har använts under många år för behandling av personer med adhd och studier visar att behandling minskar adhd-symtomen. I Sverige finns flera produkter med metylfenidat godkända. Indikationen är för barn från 6 års ålder, och om det har fungerat med medicinering kan man även fortsätta upp i vuxen ålder (dock har inte alla produkter med metylfenidat godkänd vuxenindikation). Ett av de godkända läkemedlen med metylfenidat, Ritalin med modifierad frisättning, har även indikation för nyinsättning hos vuxna med adhd (1,2).

Farmakologisk behandling av barn

I MTA-studien (*the Multimodal Treatment study of children with ADHD*) delades 597 barn med adhd in i fyra grupper: en med endast beteendeterapi, en med kombination av beteendeterapi och läkemedel, en med enbart läkemedel och en grupp som fick gängse behandling (till exempel inom skola och vård men även med läkemedel). Barnen följdes i 14 månader och sedan övergick den kontrollerade studien i en observationsstudie. Uppföljning efter 14 och 24 månader visade att de som fick metylfenidat fick en överlägset bättre effekt på adhd-symtom än de som fick enbart beteendeterapi och de som fick gängse behandling inom skola och vård. Vid 24 månader lade man till en kontrollgrupp med åldersmatchade barn. Vid uppföljningar efter 36 månader, 6 år och 8 år visade det sig att det inte var någon skillnad mellan grupperna. Det kan tilläggas att man tillhörde den grupp man var med i från början oavsett om man fortsatte ta medicin eller ej. Vid uppföljning efter 36 månader medicinerades cirka 70 % i den kombinerade gruppen samt i den grupp som initialt fick enbart läkemedel, jämfört med drygt 60 % i den grupp som fick behandling inom skola och vård, och 45 % i gruppen som endast fick beteendeterapi. MTA-studien visade att det under det första behandlingsåret fungerade bäst om man titrerade upp dosen och hade täta uppföljningar och kontakt med skolan innan besöket. Den kontrollgrupp man lade till vid 24 månader visade att de barn som ingick i MTA-studien aldrig nådde upp till samma nivå avseende färdigheter som barnen i kontrollgruppen (3).

Det har gjorts flera studier som visar att adhd-symtomen reduceras under behandling och titrering av metylfenidat till optimal dos. SBU:s rapport visar att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att metylfenidat ger bättre effekt än placebo vid korttidsbehandling av barn med adhd, mätt som andelen som svarar på behandlingen enligt *Clinical Global Impression (CGI)* (4).

Vid SBU:s genomgång fann man sex studier med deltagare i åldern 5–17 år som uppfyllde inklusionskriterier och där studierna bedömdes vara av medelhög kvalitet. Samtliga studier var gjorda i USA. Andelen som bedömdes svara på behandling med metylfenidat varierade kraftigt mellan stu-

dierna, från 47 % till 81 %. Andelen som bedömdes svara på behandling med placebo bedömdes variera mellan 20 % och 50 %. Adhd-symtomen mättes med SNAP, IOWA, *Conner's Rating scale* och ADHD-RS-IV (4).

I en översikt av Coghill och medarbetare 2014 visades i 60 studier (varav 36 studier innehöll metaanalyser) att metylfenidat var överlägset placebo gällande exekutiva och icke exekutiva minnesfunktioner som är associerade med adhd (5).

Coghill och medarbetare fann 2013 i en systematisk översikt om olika beredningsformer av metylfenidat att ingen beredningsform var överlägsen den andra. Däremot fann man att det var viktigt att optimera dosen (6).

”Studier visar att adhd-symtom reduceras under behandling och titrering till optimal dos”

Farmakologisk behandling av vuxna

Effekt av korttidsbehandling

SBU bedömde sammantaget att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att metylfenidat ger bättre effekt än placebo i andel som svarar på behandling, mätt med symtomskattningsskalan *ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)*, och i klinikerskattad förbättring enligt *Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)* vid korttidsbehandling av vuxna med adhd. I sin översikt inkluderade SBU tio randomiserade, dubbelblinda och placebo-kontrollerade studier av minst medelgod kvalitet med en uppföljningstid om minst tre veckor. Av dessa tio studier, tre till åtta veckor långa, var sex parallellgruppsstudier och fyra hade en *crossover*-design. Sex studier var genomförda i USA och resterande i Europa. Deltagarnas medelålder var cirka 40 år och könsfördelningen relativt jämn, förutom i en studie genomförd i fängelse där deltagarna enbart bestod av män.

Med undantag av fängelsestudien exkluderades vanligen personer med signifikant psykiatrisk samsjuklighet från deltagande. Flertalet studier använde optimerad dositering medan en studie randomiserade deltagarna till tre olika doser. Utfallsmåtten varierade mellan studierna. SBU inkluderade i en metaanalys tre av de fyra studier som använde identiska utfallsmått, en sammanvägning av förbättring på AISRS och CGI-I. Analysen, som var baserad på totalt 279 patienter behandlade med metylfenidat och 303 patienter som fick placebo, visade en oddskvot på 2,88 (95 % KI; 2,03–4,09) till fördel för metylfenidat. Behandlings svar (respons) i de tre studier som använde metylfenidat med modifierad frisättning definierades som minst 30 % förbättring på AISRS och stor eller väldigt stor förbättring enligt CGI-I. Andelen responders på metylfenidat varierade mellan

37 % och 66 %, medan andelen responders på placebo varierade mellan 21 % och 39 %.

I övriga sex studier som inte ingick i metaanalysen sågs ett motsvarande mönster där adhd-symtomen minskade mer vid behandling med metylfenidat än med placebo, liksom att andelen med behandlingssvar enligt studiens definition var större vid behandling med metylfenidat än med placebo. Andelen som svarade på behandling varierade kraftigt även i dessa studier; mellan 38 % och 87 % svarade på metylfenidat jämfört med 0 % till 27 % för placebobehandlade. Det var inte möjligt att dra några slutsatser från dessa studier om eventuella könsskillnader i behandlingssvar.

Efter SBU:s genomgång har ytterligare två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier bekräftat metylfenidats signifikanta symtomreducerande effekt jämfört med placebo. En japansk studie (n = 283) utvärderade OROS-metylfenidat (*Osmotic Release Oral System*) hos vuxna med adhd (7), medan en världsomspännande multicenterstudie av Huss och medarbetare, där även Sverige deltog, utvärderade behandling med metylfenidat med modifierad frisättning (MPH-LA, *Methylphenidate modified release Long Acting*) hos patienter med adhd i åldern 18–60 år (8). I en inledande 9-veckors dubbelblind fas, randomiserades 725 deltagare till placebo (n = 181) eller MPH-LA 40 mg (n = 181), 60 mg (n = 182) eller 80 mg (n = 181) en gång dagligen (forcerad dositering). De två primära utfallsmåtten (*co-primary endpoints*) var förbättring på klinikerskattade symtomskattningsskalan *DSM-IV ADHD Rating Scale* (ADHD-RS) och självskattad förbättring av vardagsfunktioner mätt med *Sheehan Disability Scale* (SDS). Behandlingsrespons definierades som $\geq 30\%$ förbättring på ADHD-RS. I en efterföljande 5-veckors öppen dosoptimeringsfas titrerades alla deltagare (n = 584), inklusive initialt placebobehandlade, till den dos mellan 40 och 80 mg som gav bäst balans mellan symtomkontroll och biverkningar. I en tredje 6-månadersfas där upprätthållande av behandlingseffekt studerades, återrandomiserades 489 responders dubbelblindt till fortsatt behandling med placebo eller med den optimala dosen (40–80 mg). Primärt studerades andelen deltagare med behandlingssvikt, definierat som $\geq 30\%$ försämring från *baseline* på ADHD-RS och $< 30\%$ kvarstående förbättring från *baseline* i första fasen. Förbättringar av symtom (ADHD-RS) och funktion (SDS) var signifikant större för alla tre MPH-LA-doser jämfört med placebo efter nio veckor. Dessa förbättringar fortsatte under efterföljande dosoptimeringsfas. Avslutningsvis var behandlingssvikt nästan tre gånger vanligare i placebogruppen (49,6 %) än i MPH-LA-gruppen (21,3 %).

Effekt av långtidsbehandling (≥ 6 månader)

SBU sammanfattade i sin översikt (4) att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt (för få placebokontrollerade långtidsstudier) för att avgöra om metylfenidat ger bättre effekt än placebo på adhd-symtom vid långtidsbehandling av vuxna.

I en systematisk översikt av Fredriksen och medarbetare (9) sammanfattades långtidseffekter (≥ 6 månader) och säkerhet vid behandling av adhd. Totalt inkluderade översikten sju metylfenidat-studier; två placebokontrollerade studier och fem förlängningsstudier av inledande randomiserade,

dubbelblinda, placebokontrollerade studier med längsta uppföljningstid på 52 veckor. Sammanfattningsvis var förbättringar av skattade adhd-symtom och globala svårigheter (CGI) signifikant större för metylfenidat jämfört med placebo och effekterna kvarstod under förlängningsstudiernas uppföljningstid. Därtill har flera naturalistiska uppföljningsstudier av metylfenidat-behandling hos vuxna med adhd pekat mot bibehållna behandlingseffekter upp till fyra år (10,11). Studien av Huss och medarbetare (8) indikerade kvarstående behandlingseffekter av MPH-LA under åtminstone sex månader. Den 40 veckor långa huvudstudien följdes av en 26-veckors öppen förlängningsstudie där 298 deltagare titrerades till den dos inom intervallet 40–80 mg MPH-LA som gav bäst balans mellan symtomkontroll och biverkningar (12). Primärt studerades säkerhet vid långtidsbehandling med MPH-LA och sekundärt utvärderades långtidseffekter på symtom och funktion mätta med ADHD-RS, CGI-skolor och SDS. Resultaten indikerade bibehållna behandlingseffekter över 12 månader.

”Befolkningsbaserade registerstudier kan bidra med värdefull information om sällsynta biverkningar”

Biverkningar av behandling hos barn och vuxna

Biverkningar av korttidsbehandling

SBU (4) fann sammantaget ett begränsat vetenskapligt underlag för att både barn och vuxna med adhd som behandlas med metylfenidat får mer biverkningar än placebobehandlade, med minskad aptit, sömnstörningar, illamående, muntorrhet, huvudvärk och viktminskning. Det vetenskapliga underlaget bedöms dock vara otillräckligt för att avgöra om metylfenidat-behandlade oftare drabbas av ångest än placebobehandlade.

SBU fann att sättet att rapportera biverkningar varierade mellan studierna. Sex av studierna inkluderades i en metaanalys omfattande totalt 779 metylfenidat- och 520 placebobehandlade patienter. Minskad aptit och muntorrhet förekom signifikant oftare i metylfenidat-gruppen än i placebogruppen i samtliga sex studier. Illamående inklusive gastrointestinala problem var signifikant vanligare i metylfenidat-gruppen i fyra av sex studier, medan insomnings-svårigheter var signifikant vanligare i två av fem studier. SBU påpekar att inkluderade studier inte var designade för att mäta just biverkningar utan för att kunna påvisa statistiskt säkerställda skillnader i reduktion av adhd-symtom mellan metylfenidat och placebo. I studien av Takahashi och medarbetare (7) överensstämde biverkningsprofilen med tidigare metylfenidat-studier, med undantag av palpitationer som var den näst vanligaste biverkan i denna studie (18,2 %). Studien av Huss och medarbetare (8) bekräftade biverkningsprofilen från tidigare studier, då minskad aptit och muntorrhet förekom oftast och var vanligare i MPH-LA-gruppen än i placebogruppen. Huvudvärk var vanligt förekommande i båda grupperna.

Biverkningar av långtidsbehandling (≥ 6 månader)

SBU (4) bedömde det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att avgöra om metylfenidat ger mer biverkningar än placebo vid långtidsbehandling av både barn och vuxna med adhd. I översikten av Fredriksen och medarbetare (9) var aptitminskning och muntorrhet vanligare hos dem som fått metylfenidat än i placebogruppen.

I en 24-veckorsstudie av Rösler och medarbetare (13,14) sågs efter fyra veckor en ökning av pulsfrekvensen hos metylfenidat-behandlade jämfört med placebobehandlade, men skillnaden var inte längre signifikant vid studiens slut. Flertalet biverkningar rapporterades under titreringsfasen och efter fyra veckor. Vid studieslut vecka 24 skattades behandlingens tolerabilitet som god eller mycket god av 79 % i metylfenidatgruppen (n = 241) och 90 % i placebogruppen (n = 118).

I flera öppna förlängningsstudier har måttliga ökning av pulsfrekvens och blodtryck observerats vid behandling med metylfenidat, men inga nya biverkningar eller kliniskt signifikanta förändringar i EKG eller laboratorieprover har rapporterats vid längre tids behandling.

I tidigare nämnda 26-veckors öppna förlängningsfas (12) av en 40-veckors prövning av MPH-LA observerades inga förändringar i säkerhetsprofil vid längre tids behandling. Säkerhetsanalyserna omfattade 354 deltagare som behandlats med metylfenidat > 6 månader och 136 deltagare som behandlats > 12 månader. De vanligaste biverkningarna var nasofaryngit, huvudvärk, illamående, minskad aptit och muntorrhet. Biverkningar medförde förtida studieavslut hos 2,3 % av deltagarna. Påverkan på puls, blodtryck, vikt och EKG var överlag måttliga och utan klinisk relevans, förutom hos ett fåtal deltagare. Även om det rörde sig om ett litet antal patienter är det ett observandum, då hypertoni är en välkänd riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Samtidigt bör man även beakta att kliniska prövningar i sig är mindre lämpade att identifiera sällsynta biverkningar, då det kan behövas ett mycket stort antal patienter som behandlas under lång tid för att fånga upp dylika negativa händelser. Därtill genomförs kliniska prövningar vanligen på selekterade patientgrupper med bättre kroppslig hälsa och mindre sjuksjuklighet än flertalet av de patienter som ses i klinisk praxis. Därför torde välgjorda befolkningsbaserade registerstudier med tusentals deltagare och fleråriga observationstider kunna bidra med värdefull information om sällsynta biverkningar. Epidemiologiska data tyder exempelvis på att behandling med adhd-läkemedel inte ökar risken för framtida missbruk, utan snarare motsatsen (15). Det finns även epidemiologiska svenska data som pekar på att behandling med adhd-läkemedel minskar risken för samtidig kriminalitet (16). Ytterligare svenska befolkningsbaserade registerstudier indikerar att adhd-medicinering minskar risken för trafikolyckor för individer med adhd (17), även om effekten bara var statistiskt signifikant för män. Med anledning av att självmordstankar och självmordsförsök rapporterats som biverkan vid adhd-medicinering har det funnits oro för ökad risk för suicid. En svensk epidemiologisk studie har dock inte kunnat bekräfta ökad risk för genomfört suicid, utan snarare funnit en skyddande effekt av adhd-medicinering (18). Ovan refererade registerstudier har inkluderat flera olika typer av adhd-läkemedel, dock är metylfenidat det överlägset vanligaste förskrivna läkemedlet bland dessa.

I övrigt fann SBU-rapporten att behandling med metylfenidat kan ha en liten effekt på längd- och viktutveckling hos barn på lång sikt (4).

Referenser

1. Läkemedelsmonografi Ritalin. Tryckt version: Information från Läkemedelsverket 2014;25(5):84–6.
2. Läkemedelsbehandling av ADHD. Information från Läkemedelsverket 2009;20(1):11–20.
3. Läkemedelsbehandling av ADHD; bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket 2009;20(1):21–46.
4. ADHD – Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. SBU; 2013.
5. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, et al. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):603–15.
6. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*. 2013;13:237.
7. Takahashi N, Koh T, Tominaga Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(6):488–98.
8. Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther*. 2014;31(1):44–65.
9. Fredriksen M, Halmoy A, Faraone SV, et al. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(6):508–27.
10. Lensing MB, Zeiner P, Sandvik L, et al. Four-year outcome in psychopharmacologically treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a questionnaire survey. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(1):e87–93.
11. Ginsberg Y, Langstrom N, Larsson H, et al. Long-term treatment outcome in adult male prisoners with attention-deficit/hyperactivity disorder: three-year naturalistic follow-up of a 52-week methylphenidate trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):535–43.
12. Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, et al. Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. *CNS Drugs*. 2014;28(10):951–62.
13. Rosler M, Fischer R, Ammer R, et al. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(2):120–9.
14. Rosler M, Retz W, Fischer R, et al. Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(5):709–18.
15. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(8):878–85.
16. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2006–14.
17. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):319–25.
18. Chen Q, Sjolander A, Runeson B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ*. 2014;348:g3769.

Behandling med lisdexamfetamin hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg, Ylva Ginsberg

Introduktion

Lisdexamfetamin är en prodrug som spjälkas i blodet till den aktiva substansen dexamfetamin. Lisdexamfetamin har i studier visat sig ha en god reducerande effekt på adhd-symtom. I Sverige finns lisdexamfetamin godkänt med indikation för barn från 6 år och vuxna med adhd och får användas när metylfenidat inte ger full effekt (1).

Farmakologisk behandling av barn

Findling och medarbetare, 2011 (2), inkluderade i en studie 314 ungdomar (13–17 år) med åtminstone moderata symtom på adhd enligt *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS). Dosen optimerades till 30–70 mg och effekten utvärderades med ADHD-RS och *Clinical Global Impressions* (CGI). Ungdomarna följdes i 12 månader och resultatet visade att lisdexamfetamin tolererades väl och gav en signifikant minskning av adhd-symtomen jämfört med placebo. Minskningen var tydligast hos dem med mer uttalade symtom från början.

”Lisdexamfetamin är en prodrug som spjälkas till den aktiva substansen dexamfetamin”

Coghill och medarbetare (3) inkluderade 276 europeiska och amerikanska barn (6–17 år) med adhd i en 26 veckor lång öppen studie. Dosen lisdexamfetamin optimerades till 30, 50 eller 70 mg. De som slutförde 26 veckors behandling (n = 157) randomiserades till placebo eller fortsatt läkemedelsbehandling under sex veckor. Adhd-symtomen mättes med ADHD-RS och redan första veckan kom symtomen tillbaka i placebogruppen. Lisdexamfetamin tolererades väl.

Childress och medarbetare (4) inkluderade 265 ungdomar som fick behandling med lisdexamfetamin i en placebo-kontrollerad studie på fyra veckor, med dosoptimering till 30, 50 eller 70 mg lisdexamfetamin. Ungdomarna fick skatta livskvalitet med *Quality Of Life* (QUOL) och 32 deltagare hade låga poäng på denna skala. Efter fyra veckor följde en öppen studie i ett år. Under uppföljningstiden reducerade alla deltagare sina adhd-symtom och förbättrade sin livskvalitet. Den största differensen uppmättes i den grupp som från början skattade dålig livskvalitet.

Farmakologisk behandling av vuxna

Effekt av korttidsbehandling med lisdexamfetamin

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie genomförd i USA (5) randomiserades 420 vuxna med adhd (18–55 år) till behandling med 30, 50 eller 70 mg lisdexamfetamin (LDX) dagligen eller till placebo (fast dos med forcerad dositrering) under fyra veckor. Primärt utfallsmått var klinikerskattad förbättring på ADHD-RS och sekundärt skattades *Clinical Global Impressions – Severity* (CGI-S) och *Clinical Global Impressions – Improvement* (CGI-I). Respons definierades som $\geq 30\%$ förbättring på ADHD-RS och stor eller mycket stor förbättring enligt CGI-I (CGI ≤ 2). Förbättringar på ADHD-RS liksom andelen med CGI-I ≤ 2 var signifikant större för alla LDX-doser jämfört med placebo vid studiens slut.

Adler och medarbetare, 2013 (6), utvärderade i en 10-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie effekten av LDX på exekutiva funktioner enligt ett globalt indexmätt (*Global Executive Composite*, GEC) baserat på självskattningsskalan *Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult version* (BRIEF-A). Studien inkluderade 161 vuxna (18–55 år) med adhd och exekutiva svårigheter (GEC T-poäng ≥ 65). Sekundära utfallsmått inkluderade klinikerskattade ADHD-RS, CGI-I samt subskalor av BRIEF-A. Under en inledande 4-veckorsfas dosoptimerades deltagarna till LDX 30–70 mg/dag (n = 80) eller till placebo (n = 81). Den optimala LDX-dosen på 30 mg (16,5 %), 50 mg (38 %) eller 70 mg (45,6 %) bibehölls under resterande sex veckor (medeldos 56,9 mg, SD = 14,40). Vid studieslut hade LDX-gruppen förbättrats signifikant mer i exekutiva funktioner och adhd-symtom än placebogruppen.

I en 2-veckors randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad amerikansk multicenterstudie med *crossover*-design, studerade Wigal och medarbetare (7) effekten av LDX hos vuxna med adhd i en simulerad arbetsplatsmiljö. Efter en 4-veckors öppen dosoptimeringsfas till LDX 30, 50 eller 70 mg, randomiserades 142 deltagare till en av två behandlingssekvenser: 1) en veckas behandling med den optimala LDX-dosen (30–70 mg) följt av en vecka med placebo, eller 2) en veckas placebobehandling följt av en vecka med den optimala LDX-dosen (30–70 mg). Effekten utvärderades i slutet av varje vecka med ett färdighetsjusterat matematiktest som mäter uppmärksamhet vid adhd, *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP). I jämförelse med placebo förbättrades PERMP signifikant vid LDX-behandling, innefattande alla mätpunkter (0,5 timmar före dosintag och 2, 4, 8, 10, 12 och 14 timmar efter dosintag) vid respektive utvärderingstillfälle.

I en 6-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad utsättningsstudie av LDX genomförd i USA på vuxna (18–55 år) med adhd undersöktes upprätthållande av effekt (8). För att inkluderas i utsättningsstudien skulle deltagaren ha uppvisat dokumenterat god effekt och tolerabilitet av behandling med LDX i stabil dos (30–70 mg) under minst sex månader samt upprätthållit behandlingssvar (CGI-S \leq 3 och ADHD-RS $<$ 22) med oförändrad dos efter en inledande 3-veckors öppen fas. De 116 deltagarna randomiserades till sin inträdesdos av LDX (n = 56) eller placebo (n = 60). Efter sex veckor hade effekten upprätthållits hos signifikant fler i LDX-gruppen än i placebogruppen, då andelen med behandlingssvikt (\geq 50 % ökning av ADHD-RS och \geq 2 poängs ökning på CGI-S jämfört med utsättningsfasens början) var lägre hos LDX-behandlade (8,9 %) än hos dem som fått placebo (75 %). Majoriteten i placebogruppen uppvisade behandlingssvikt inom två veckor.

Effekt av långtidsbehandling (\geq 6 månader) med lisdexamfetamin

I en 52-veckors öppen förlängningsstudie (9) av den inledande 4-veckors placebokontrollerade studien av Adler och medarbetare (5) titrerades 345 deltagare till den dos inom intervallet 30–70 mg LDX som gav optimal balans mellan symtomkontroll och biverkningar (individuell dosoptimering). Resultaten indikerade fortsatta signifikanta förbättringar i adhd-symtom mätta med ADHD-RS, CGI-I och CGI-S över 12 månader.

”Biverkningsincidensen var störst under den första studieveckan och minskade därefter”

Biverkningar av lisdexamfetamin hos barn och vuxna

I 4-veckorsstudien av Adler och medarbetare (5) var minskad aptit, muntorrhet, insomningssvårigheter och huvudvärk de vanligaste rapporterade biverkningarna. Biverkningsincidensen var störst under den första studieveckan och minskade därefter. Inga kliniskt relevanta förändringar i blodtryck eller EKG-parametrar observerades hos LDX-behandlade. Pulsfrekvensen ökade något (i medeltal 2,8–5,2 slag/minut för doserna 30–70 mg), men förändringarna bedömdes inte vara kliniskt betydelsefulla. Motsvarande biverkningsprofil har bekräftats i efterföljande LDX-studier (7,10,11). Enligt en översikt av Coghill och medarbetare 2014 (12) har muntorrhet rapporterats oftare hos vuxna än hos barn, medan viktnedgång varit betydligt vanligare hos barn än hos vuxna. Biverkningspanoramata i övrigt skilde sig inte påtagligt mellan barn, ungdomar och vuxna och var i överensstämmelse med de biverkningar som rapporterats för andra centralstimulerande läkemedel.

I studien av Weisler och medarbetare (9) med 52-veckors uppföljningstid (n = 345) var övre luftvägsinfektioner, insomningssvårigheter, huvudvärk, muntorrhet, aptitminskning och irritabilitet de vanligaste rapporterade biverkningarna, vilket inte skiljer sig från korttidsstudier av LDX eller studier av andra centralstimulerande läkemedel. Totalt 8 % avslutade studien i förtid på grund av biverkningar. Noterbart är att deltagarna hade dålig sömnkvalitet mätt med *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) vid baslinjemätningen och att sömnkvaliteten förbättrades över tid med LDX-behandling trots att insomningssvårigheter var en vanlig rapporterad biverkan. Resultatet tolkades som att det inte fanns någon direkt koppling mellan insomningssvårigheter och försämrad sömnkvalitet.

Referenser

1. Läkemedelsmonografi Elvanse. Tryckt version: Information från Läkemedelsverket 2014;25(6):46–9.
2. Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(1):11–21.
3. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(2):61–8.
4. Childress AC, Cutler AJ, Saylor K, et al. Participant-perceived quality of life in a long-term, open-label trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(4):210–7.
5. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(9):1364–73.
6. Adler LA, Dirks B, Deas PF, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(7):694–702.
7. Wigal T, Brams M, Gasior M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct.* 2010;6:34.
8. Brams M, Weisler R, Findling RL, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):977–83.
9. Weisler R, Young J, Mattingly G, et al. Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr.* 2009;14(10):573–85.
10. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry.* 2013;13:237.
11. Dupaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *J Atten Disord.* 2012;16(3):202–20.
12. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, et al. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs.* 2014;28(6):497–511.

Behandling med dexamfetamin hos barn och vuxna

Kerstin Malmberg

Introduktion

Amfetamin har använts i behandlingen av adhd sedan lång tid och det har utvärderats i flera studier både hos barn och vuxna. I Sverige är dexamfetamin godkänt för behandling av adhd hos barn och ungdomar 6–17 år. Dexamfetamin lindrar kärnsymtomen vid adhd, som bristande uppmärksamhet, brister i aktivitetsregleringen och impuls kontroll. Dexamfetamin utövar sin effekt via monoaminfrisättning från vesiklarna som kompletteras av återupptagshämning av noradrenalin och dopamin (1).

Studier av dexamfetamin hos barn och vuxna

I en svensk studie av Gillberg och medarbetare (2) inkluderades 62 barn i åldern 6–11 år med adhd enligt DSM-III-R. Barnen randomiserades till amfetamin eller placebo enligt en parallellgruppsdesign och följdes i 15 månader. Under dessa 15 månader fanns en kvarstående positiv effekt och amfetamin var överlägsen placebo på uppmärksamhets- och beteendeproblem. Elia och medarbetare (3) mätte förmåga till matematik och läsning i en klassrumssituation i en dubbelblind, placebokontrollerad studie med 33 hyperaktiva pojkar. Både läsning och matematikkunskaperna förbättrades under behandling med dexamfetamin.

Tjugofyra vuxna behandlades dubbelblint i fem veckor med placebo eller lisdexamfetamin, vilket sedan följdes av

en tre veckor lång utsättning. Därefter följde en öppen studie med behandling med amfetaminsalt i fem veckor. Resultatet visade att både lisdexamfetamin och amfetaminsalt reducerade adhd-symtom (4).

”Amfetamin har använts i behandlingen av adhd sedan lång tid”

Biverkningar

Biverkningar av dexamfetamin skiljer sig inte från dem som är rapporterade för lisdexamfetamin. De vanligaste biverkningarna är aptitnedsättning och pulsökning.

Referenser

1. Läkemedelsmonografi Attentin. Tryckt version: Information från Läkemedelsverket 2015;26(1):65–7.
2. 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.
3. Elia J, Welsh PA, Gullotta CS, et al. Classroom academic performance: improvement with both methylphenidate and dextroamphetamine in ADHD boys. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993;34(5):785–804.
4. Adler LA, Alperin S, Leon T, et al. Clinical effects of lisdexamfetamine and mixed amphetamine salts immediate release in adult ADHD: results of a crossover design clinical trial. *Postgrad Med*. 2014;126(5):17–24.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling med atomoxetin hos barn och vuxna

Linda Halldner Henriksson

Introduktion

Atomoxetin (ATX) är ett icke-centralstimulerande adhd-läkemedel som selektivt hämmar presynaptiskt återupptag av noradrenalin i hjärnan. Som följd av detta förstärks både dopamin- och noradrenalinsignalering i prefrontalcortex. Atomoxetin har varit godkänt för indikationen adhd i Sverige sedan 2006. Vuxenindikation tillkom 2013 (1). Läkemedlet har effekt på både hyperaktivitet/impulsivitet och koncentration/uppmärksamhet.

Farmakologisk behandling av barn

Korttidseffekter

Utifrån sin systematiska översikt drog SBU slutsatsen att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att både låg/medelhög dos ($\leq 1,5$ mg/kg/dag) och hög dos ($> 1,5$ mg/kg/dag) av ATX ger bättre effekt än placebo på adhd-symtom vid korttidsbehandling av barn med adhd (2). I översikten inkluderades totalt 14 randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade studier av minst medelgod kvalitet, med en uppföljningstid om minst tre veckor. Deltagarnas ålder var i en studie 5–6 år, i fem studier 6–12 år och i de resterande studierna 6–18 år. Kön fördelningen var, när den rapporterades, övervägande pojkar (70–90 %). I en ny metaanalys (som inte inkluderade studier publicerade efter SBU:s rapport, men inkluderade fler studier än SBU) av ATX:s effekt och säkerhet drar man slutsatsen att korttidsbehandling med ATX ger bättre effekt än placebo på adhd-symtom, ODD (*Oppositional Defiant Disorder*)-symtom och livskvalitetsmått (3). Det finns dock en subgrupp av barn (40 %) som har kvarstående betydande adhd-symtom. Fler studier med liknande resultat avseende ATX:s effekt på adhd-symtom hos barn har tillkommit senare.

”Atomoxetin är ett icke-centralstimulerande adhd-läkemedel”

Studier med andra utfallsmått än adhd-kärnsymtom och studier på särskilda patientgrupper

ATX har i flera studier visat effekt även på trotssymtom hos barn med adhd (3).

I en metaanalys av fem dubbelblinda, placebokontrollerade ATX-studier fann man dålig korrelation mellan adhd-symtom och livskvalitetsmått, både vid baslinjemätning och vid uppmätt symtomförbättring vid studieslut (4).

Studier av ATX:s effekter på barn med adhd och samtidigt autismspektrumtillstånd är få och resultaten motsägelsefulla.

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie av 97 barn mellan 5 och 17 år med både adhd och autismspektrumstörning hade ATX (1,2 mg/kg/dag) större effekt än placebo på minskning av skattade adhd-symtom, men inte i CGI-I (*Clinical Global Impressions – Improvement*) (5).

Långtidseffekter (≥ 6 månader)

SBU sammanfattade i sin översikt att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt (inga placebokontrollerade långtidsstudier av tillräckligt hög kvalitet) för att avgöra om ATX ger bättre effekt än placebo på adhd-symtom vid långtidsbehandling av barn (2).

I en dubbelblind återfallspreventionsstudie som inte inkluderades i SBU:s rapport, randomiserades barn som tidigare haft god effekt av ATX-behandling på adhd-symtom och som fortsatt medicinerades i ett år, till antingen fortsatt ATX-behandling eller till placebo under sex månader (6). ATX hade signifikant bättre effekt på att förhindra återfall jämfört med placebo. I gruppen som randomiserats till placebo var återgången i adhd-symtom på en lägre nivå än skattad symtomnivå vid studiens start, det vill säga inga tecken på eventuella så kallade rebound-fenomen.

Inga nyttillkomna studier av ATX:s långtidseffekter på adhd-symtom hos barn-/ungdomspopulationen har identifierats.

Studier med andra utfallsmått än adhd-kärnsymtom

I en öppen, fas III b förlängningsstudie (7) undersöktes effekten av ATX på livskvalitet i upp till 12 månader hos barn/ungdomar i åldern 6–18 år. Jämförelsegruppen utgjordes av *Other Early Standard Therapy* (OEST), vilket till stor del bestod av metylfenidat-behandling. Det primära utfallsmåttet var förändring i prestationsdomänen för CHIP-CE PRF (*Child Health and Illness Profile – Child Edition, Parent Rating Form*). I båda grupperna observerades under de första sex månaderna kontinuerliga signifikanta förbättringar i livskvalitet jämfört med baslinjemätning. Efter sex månader sågs dock inga ytterligare förbättringar. Vid sex månader fanns statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna avseende livskvalitetsförändringen, till fördel för OEST-gruppen. Vid 12 månader var dessa skillnader mellan grupperna inte längre signifikanta.

Farmakologisk behandling av vuxna

Korttidseffekter

SBU konstaterar i sin översikt att det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att ATX ger bättre effekt än placebo på adhd-symtom (2). Fler studier som visar på effekt av ATX på symtom hos vuxna med adhd har tillkommit efter SBU-rapporten. Studierna är av olika design och kvalitet men har likartade resultat.

Studier med andra utfallsmått än adhd-kärnsymtom och studier på särskilda patientgrupper

Visst stöd för positiv effekt av ATX på förmåga till bilkörning finns (8).

Det finns visst underlag för att ATX har effekt även hos vuxna adhd-patienter med samsjuklighet som social ångest (9) och alkoholmissbruk (10).

Långtidseffekter (≥ 6 månader)

SBU finner i sin översikt otillräckligt vetenskapligt underlag (två studier med brister i studiekvalitet och överförbarhet) för att avgöra om ATX ger bättre effekt än placebo på adhd-symtom vid långtidsbehandling av vuxna (2).

Nyttillkomna studier

Wietecha och medarbetare studerade huvudsakligen ATX:s effekter på relationer (se nedan), men även effekten på adhd-symtom mättes (11). Efter 24 veckor befanns signifikanta skillnader i effekt på adhd-symtom mellan ATX- och placebo-grupperna föreligga.

Vidare gjordes en randomiserad, placebokontrollerad återfallspreventionsstudie hos vuxna som haft bibehållen symtomreduktion av ATX under 24 föregående veckor (12). Efter randomiseringen bibehöll statistiskt signifikant fler i ATX-gruppen än i placebo-gruppen en tillfredsställande symtomlindring (64,3 % jämfört med 50,0 %). Tid till återfall var också signifikant längre i ATX-gruppen än i placebo-gruppen. Uppföljningstiden var 25 veckor. Således kunde kvarstående effekt på adhd-symtom observeras under upp till ett års behandling av vuxna med adhd.

Asherson och medarbetare (13) gjorde en metaanalys av alla då tillgängliga ATX-data från Eli Lillys kontrollerade, randomiserade studier. Analysen inkluderar tre långtidsstudier (6 månader). Slutsatsen är att symtomreduktionen är bibehållen i åtminstone 6 månader. Data som presenteras antyder dock en mindre uttalad effekt på funktion (här mätt med CGI).

”Signifikanta skillnader i minskning av adhd-symtom fanns mellan ATX- och placebo-gruppen”

Studier med andra utfallsmått än adhd-kärnsymtom

I en 24-veckorsstudie (11) randomiserades 502 vuxna med adhd som också hade en partner och barn till behandling med ATX eller placebo. Utöver adhd-symtom mättes även effekter på förhållandet/äktenskapet och föräldraskapet. Signifikanta skillnader i minskning av adhd-symtom under perioden fanns mellan ATX- och placebo-gruppen. Effekter på förhållandet/äktenskapet och föräldraskapet uppmättes i båda grupperna, men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta mellan grupperna.

Biverkningar av atomoxetin-behandling

Korttidseffekter

SBU sammanfattar att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att barn med adhd får mer biverkningar i form av minskad aptit, trötthet, illamående, viktminskning och pulsökning än placebobehandlade barn. Däremot finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om barn med adhd som behandlas med ATX får mer huvudvärk, buksmärta, blodtryckshöjning eller humörpåverkan än barn som behandlas med placebo (2).

SBU fann ett begränsat vetenskapligt underlag för att vuxna som behandlas med ATX får mer biverkningar i form av illamående, muntorrhet, nedsatt aptit och erektil dysfunktion än vuxna som behandlas med placebo (2). Däremot befanns det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt för att avgöra om biverkningar som sömnstörningar och huvudvärk är vanligare hos vuxna som behandlas med ATX än hos placebobehandlade.

Nyttillkomna studier

Schwartz och Correll (3) gjorde en metaanalys av bland annat säkerhetsaspekter vid ATX-behandling av barn. Studiedeltagandet avbröts i förtid på grund av biverkningar i högre grad i ATX-gruppen än i placebo-gruppen. Signifikanta skillnader förelåg i antalet som rapporterade någon biverkan (70,4 % respektive 56,1 %) eller rapporterade en psykiatrisk biverkan (21,5 % respektive 7,4 %), när ATX- och placebo-grupperna jämfördes.

I en randomiserad, placebokontrollerad studie av 445 unga vuxna (18–30 år) med adhd (14) förelåg signifikanta skillnader mellan ATX- och placebo-grupperna för antalet deltagare som rapporterade någon biverkan (77,1 % jämfört med 61,9 %). Av de biverkningar som rapporterades hos mer än 5 % av deltagarna var skillnaderna mellan grupperna statistiskt signifikanta för illamående, minskad aptit, insomni, muntorrhet, irritabilitet, yrsel och dyspepsi. Skillnaderna var inte signifikanta för biverkningarna trötthet, huvudvärk och somnolens. Fem fall av erektil dysfunktion rapporterades i ATX-gruppen, inget fall rapporterades i kontrollgruppen. Denna skillnad var statistiskt signifikant. Ytterligare statistiskt signifikanta skillnader mellan ATX- och placebo-gruppen befanns föreligga avseende viktminskning (≥ 3,5 % viktminskning; 23,9 % jämfört med 8,7 %), kliniskt signifikant ökning av diastoliskt blodtryck (5,9 % jämfört med 0,5 %) och av systoliskt blodtryck (5,9 % jämfört med 1,5 %).

I en välgjord metaanalys av data från tolv placebokontrollerade studier av ATX-behandling hos vuxna (n = 3 375) studerades *all-cause treatment discontinuation*, det vill säga avbrytande av behandlingen (15). I metaanalysen sågs en måttlig effekt av ATX på adhd-symtom. Däremot avslutades behandlingen på grund av biverkningar i högre grad i ATX-gruppen än i placebo-gruppen (odds ratio [OR] 2,57). Författarna drar slutsatsen att ATX har en dålig risk/nytta-kvot för vuxna.

Studier på särskild patientpopulation

I ovan nämnda studie av barn med autismspektrumtillstånd och adhd (5) noterades illamående, minskad aptit, trötthet och tidigt morgonuppvaknande, men inga signifikanta skillnader mellan ATX- och placebogruppen kunde uppmätas.

Långtidseffekter (≥ 6 månader)

SBU sammanfattar i sin översikt att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om ATX ger mer biverkningar än placebo vid långtidsbehandling av barn med adhd. Endast en studie uppfyllde inklusions- och kvalitetskriterierna (16). Detta är en registerstudie som inte påvisar någon ökad risk för epileptiska anfall av långtidsbehandling (olika behandlingstid) med ATX. SBU påpekar att det trots medelgod kvalitet på studien finns risk för bias, varför man bör tolka resultatet med viss försiktighet.

SBU fann i sin översikt otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om långtidsbehandling med ATX ger mer biverkningar än placebo hos vuxna med adhd (2).

Studier som inte inkluderades i SBU-rapporten

I en randomiserad, placebokontrollerad studie av nio månaders behandling med ATX konstaterades en signifikant mindre viktuppgång i ATX-gruppen jämfört med placebogruppen (17). I studien ingick barn i åldrarna 6–15 år. Studien uppfyllde dock inte SBU:s kvalitetskrav.

I en dubbelblind, placebokontrollerad återfallspreventionsstudie med *crossover*-design, med en total uppföljningstid om 18 månader (18), studerades eventuella effekter på pubertetsutveckling (mätt som förändring i Tanner-stadium vid start och vid 6, 12 och 18 månader). Inga skillnader noterades mellan ATX- och placebogruppen. Barnen som inkluderades var dock mellan 6 och 15 år och jämfört med kliniska förhållanden var genomsnittstiden för ATX-exponering relativt kort (315,3 dagar).

Nyttillkomna studier

Då många adhd-patienter slutar medicinera i övergången från tonår till vuxen gjorde Adler och medarbetare (19) en jämförande *post-hoc*-studie av data från tidigare placebokontrollerade ATX-studier. Data från 12–17-åringar jämfördes med data från 18–30-åringar. Man fann symtomminskning på motsvarande nivå i de båda åldersgrupperna och ingen interaktionseffekt (behandling × ålder). Även biverkningsprofilerna var likartade i de båda grupperna, förutom illamående som rapporterats mer frekvent bland unga vuxna som fått ATX jämfört med placebo. Illamående rapporterat för placebo var dock förhållandevis högt i tonårsgruppen, vilket kan bidra till att denna biverkan inte blev signifikant vanligare hos ATX-behandlade jämfört med placebobehandlade tonåringar.

I ovan nämnda återfallspreventionsstudie av vuxna som behandlats med ATX (12) undersöktes även biverkningar/tolerabilitet (20). Uppföljningstiden var 25 veckor (efter 24

veckors tidigare medicinering med ATX). Andelen rapporterade biverkningar var statistiskt signifikant högre i ATX-gruppen jämfört med placebogruppen (47,0 % jämfört med 37,6 %). Däremot var skillnaderna inte signifikanta mellan grupperna för de enskilda rapporterade biverkningarna. Skillnaderna i förändring av diastoliskt blodtryck (−0,1 jämfört med −2,3 mmHg), hjärtfrekvens (−1,4 jämfört med −5,3 slag/ minut) och vikt (−0,2 jämfört med +1,1 kg) var däremot signifikanta mellan ATX- och placebogruppen. I ATX-gruppen skedde ett plötsligt dödsfall under studiens gång. Dödsorsaken är inte helt känd. Inga betydande utsättningsfenomen noterades bland de patienter som fick abrupt utsättning av ATX efter 24 veckors behandling (det vill säga de som randomiserades till placebogruppen). Däremot bör man hålla i minnet att de patienter som randomiserades endast var de som haft ett gott effektsvar på behandling med ATX under hela den föregående perioden och inte avslutat sitt studiedeltagande av andra skäl dessförinnan (< 50 % av deltagarna randomiserades).

”Flera skillnader avseende biverkningsprofiler mellan olika doseringsstrategier noterades”

Doseringsstrategin kan påverka biverkningsprofilen

Wietecha och medarbetare (21) gjorde *post-hoc*-analyser av data från tidigare randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier ur Eli Lillys databas för kliniska prövningar för att studera om olika ATX-doseringsstrategier (en- vs två-dosförfarande respektive snabb vs långsam upptitrering) påverkar biverkningsprofilen. I analyserna inkluderades 22 studier av barn och tre (en var inte placebokontrollerad) studier av vuxna. De biverkningar som analyserades i barngruppen var sådana som uppstod åtminstone dubbelt så ofta i ATX-gruppen som i placebogruppen och sådana biverkningar som återfinns i produktinformationen: buksmärtor, minskad aptit, trötthet, illamående, somnolens och kräkningar. Totalt rapporterades åtminstone en biverkan hos 74,2 % i data från ATX-behandlade och hos 62,0 % i data från placebobehandlade barn. Nämnas kan att irritabilitet som biverkan var statistiskt signifikant vanligare i ATX-gruppen (5,0 %) jämfört med i placebogruppen (2,9 %). För vuxna inkluderades de vanligast rapporterade biverkningarna: illamående, insomni, minskad aptit, urinretention eller liknande, och trötthet. Erektildysfunktion exkluderades ur analyserna. Totalt rapporterades åtminstone en biverkan hos 91,9 % i data från ATX-behandlade och hos 81,1 % i data från placebobehandlade vuxna. Flera skillnader avseende biverkningsprofiler mellan olika doseringsstrategier noterades. Resultaten är komplexa och olika i barn- och vuxenpopulationen och varierar för olika typer av biverkningar. Författarna drar slutsatsen att vid uppkomna biverkningar kan det i klinisk praxis vara gynnsamt att ändra doseringsstrategi (tidpunkt eller antal doser per dag) och/eller upptitreringshastighet.

Referenser

1. Läkemedelsmonografi Strattera – ny indikation. Tryckt version: Information från Läkemedelsverket 2014;25(6):56–9.
2. ADHD – Diagnostik och behandling, världens organisation och patientens delaktighet. SBU; 2013.
3. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174–87.
4. Escobar R, Schacht A, Wehmeier PM, et al. Quality of life and attention-deficit/hyperactivity disorder core symptoms: a pooled analysis of 5 non-US atomoxetine clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):145–51.
5. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(7):733–41.
6. Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry*. 2007;61(5):694–9.
7. Fuentes J, Danckaerts M, Cardo E, et al. Long-term quality-of-life and functioning comparison of atomoxetine versus other standard treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(6):766–74.
8. Sobanski E, Sabljic D, Alm B, et al. Driving performance in adults with ADHD: results from a randomized, waiting list controlled trial with atomoxetine. *Eur Psychiatry*. 2013;28(6):379–85.
9. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):212–21.
10. Wilens TE, Adler LA, Tanaka Y, et al. Correlates of alcohol use in adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders: exploratory analysis of a placebo-controlled trial of atomoxetine. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2309–20.
11. Wietecha L, Young J, Ruff D, et al. Atomoxetine once daily for 24 weeks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): impact of treatment on family functioning. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(3):125–33.
12. Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Adler LA, et al. Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine hydrochloride in international european and non-european adult outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled, randomized withdrawal study. *Eur J Psychiatr*. 2013;27(3):185–205.
13. Asherson P, Bushe C, Saylor K, et al. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2014;28(9):837–46.
14. Durell TM, Adler LA, Williams DW, et al. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):45–54.
15. Cunill R, Castells X, Tobias A, et al. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):961–9.
16. McAfee AT, Holdridge KC, Johannes CB, et al. The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Curr Drug Saf*. 2008;3(2):123–31.
17. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(7):896–904.
18. Trzepacz PT, Spencer TJ, Zhang S, et al. Effect of atomoxetine on Tanner stage sexual development in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: 18-month results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27 Suppl 2:45–52.
19. Adler LA, Wilens T, Zhang S, et al. Atomoxetine treatment outcomes in adolescents and young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a post hoc, pooled analysis. *Clin Ther*. 2012;34(2):363–73.
20. Camporeale A, Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, et al. Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a long-term, placebo-controlled randomized withdrawal study in european and non-european adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Psychiatr*. 2013;27(3):206–24.
21. Wietecha LA, Ruff DD, Allen AJ, et al. Atomoxetine tolerability in pediatric and adult patients receiving different dosing strategies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(12):1217–23.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling med guanfacin med fördröjd frisättning

Linda Halldner Henriksson

Introduktion

Guanfacin är en selektiv α_{2A} -receptoragonist, som inte klassas som centralstimulerande eller är narkotikaklassat. Guanfacin (och den icke-selektiva α_2 -agonisten klonidin som också används för behandling av adhd-symtom) har med anledning av sina farmakologiska egenskaper på autonoma nervsystemet ursprungligen använts för behandling av högt blodtryck. α_{2A} -agonister används också vid behandling av tics (1). Man tror att verkningsmekanismen vid adhd huvudsakligen beror på postsynaptisk bindning i prefrontalcortex. Detta förstärker bland annat glutamaterg (NMDA-receptor-) signalering, vilket i sin tur förstärker signalering i prefrontalcortex generellt. Med anledning av att guanfacin är en selektiv α_{2A} -agonist har den mindre sederande effekt än klonidin. Guanfacin har relativt kort halveringstid ($t_{1/2} = 14\text{--}23$ timmar) med T_{\max} på 1–4 timmar, vilket innebär att det behöver administreras flera gånger dagligen. Det finns dock en beredning med fördröjd frisättning som endast behöver administreras en gång dagligen (morgon eller kväll) (2). Guanfacin med fördröjd frisättning (*guanfacine extended-release*; GXR) har varit godkänt för behandling av barn med adhd i USA sedan 2009 och det har därefter även börjat användas i Kanada. I september 2015 godkändes guanfacin med fördröjd frisättning av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av barn med adhd.

Farmakologisk behandling av barn

Korttidseffekter

Korttidseffekter av GXR på adhd-symtom hos barn och ungdomar har visats i flera randomiserade kontrollerade studier (3), även om det finns mer stöd för effekt hos barn än hos tonåringar. GXR har effekt på både hyperaktivitet/impulsivitet och koncentration/uppmärksamhet (4,5).

Det primära utfallsmåttet i de båda första randomiserade, placebokontrollerade studierna var förändring i adhd-symtom mätt med hjälp av skattningsinstrumentet ADHD-RS-IV. I den första studien, som inkluderade 345 barn i åldern 6–17 år (4) fanns förutom placebo tre armar: 2 mg, 3 mg och 4 mg GXR. Studien hade en 8-veckors uppföljningstid. Maxdosen upprätthölls i två veckor, för att sedan trappas ut veckovis i steg om 1 mg. Minskningen i ADHD-RS-IV-poäng var signifikant för alla tre aktiva armarna. Effekten var dock inte signifikant i åldersgruppen 13–17 år. Likaså var inte effekten i den lägsta viktjusterade dosnivån signifikant, vilket sannolikt förklarar mindre tydlig effekt i 13–17-årsgruppen. Den andra studien varade i nio veckor och inkluderade 324 barn och ungdomar (6–17 år) som randomiserades

till placebo eller till 1 mg, 2 mg, 3 mg eller 4 mg GXR (5). Den randomiserade maxdosen bibehölls i tre veckor. Effekten mätt med ADHD-RS-IV var signifikant större för alla fyra GXR-armarna jämfört med placebogruppen. Även i denna studie var effekten för åldersgruppen 13–17 år inte lika tydlig och inte signifikant jämfört med baslinjemätningen, inte heller när dosen viktjusterats. I båda studierna startade doseringen med 1 mg GXR dagligen oavsett vikt.

Uppmätta effektstorlekar för GXR (0,43–0,86) är dosberoende och i samma storleksordning som har rapporterats för atomoxetin (0,59–0,64), men mindre än för centralstimulantia (0,8–1,2), (6–8). Däremot finns indikationer på att GXR kan ha en roll som tilläggsbehandling vid suboptimalt svar på behandling med centralstimulantia. En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad dosoptimeringsstudie av 461 barn och ungdomar (6–17 år) med adhd och otillräcklig effekt av centralstimulantia (9), påvisade signifikant bättre effekt av tillägg med GXR på ADHD-RS-IV-score än av tillägg med placebo. I denna studie uppmättes också en signifikant effekt av GXR-tillägg i tonårsgruppen.

”Det finns få studier av långtidseffekter av GXR vid behandling av barn med adhd”

Studier med andra utfallsmått än adhd-symtom och studier på särskilda patientgrupper

I en studie av barn med adhd och tics påvisades effekt på både adhd-symtom och tics-symtom (10). En annan placebokontrollerad studie av barn (6–12 år) påvisade utöver effekt på adhd-symtomen också effekt på trotsymtom av GXR (1–4 mg/dag) (11). Det finns visst underlag (en dubbelblind, placebokontrollerad studie) för att GXR också har god effekt på adhd-symtom hos barn med samtidig autismspektrumstörning (12).

En pilotstudie av barn med traumarelaterade symtom antyder att guanfacin med fördröjd frisättning även i denna grupp har god effekt på adhd-symtom (13).

Långtidseffekter

Det finns få studier av långtidseffekter av GXR vid behandling av barn med adhd. I en öppen 24-månaders uppföljning av 6–17-åriga barn (14) konstaterades bibehållen effekt över hela perioden. Endast 22,9 % av deltagarna fullföljde hela studieperioden.

Farmakologisk behandling av vuxna

Ingen randomiserad, kontrollerad effektstudie för GXR vid behandling av vuxna med adhd har identifierats. I en randomiserad, placebokontrollerad effektstudie av vuxna med adhd som behandlats med kortverkande guanfacin (15) var symtomreduktionen signifikant större i guanfacin-gruppen jämfört med placebo. Studien hade kort uppföljningstid (två veckor) och en del metodologiska brister.

Biverkningar av GXR-behandling

Trötthet, sedering och somnolens har rapporterats hos 33–44 % vid GXR-behandling av barn. Dessa är de vanligaste biverkningarna som leder till avbrytande av behandlingen (3). Biverkningarna har rapporterats mest i samband med behandlingsstart eller doshöjning av läkemedlet. I en studie av sedation och reaktionstid i samband med GXR-behandling förefaller dock inte reaktionstiden påverkas av den rapporterade sedationen (16). I den ovan nämnda studien av vuxna med adhd och kortverkande guanfacin (15) noterades trötthet som huvudsaklig biverkan i guanfacin-gruppen, vilket skilde sig statistiskt signifikant från placebo-gruppen. Ingen avslutade studien i förtid.

I en farmakokinetisk öppen studie av 2–4 mg GXR administrerat till 14 barn (6–12 år) och 14 tonåringar (13–17 år) befanns EKG och vitalparametrar vara inom normalvariationen (17). De biverkningar som noterades var somnolens, insomni, huvudvärk, dimsyn och humörförändringar, och de var mest förekommande vid dosen 4 mg GXR. I en studie av 52 friska vuxna personer (varav 49 slutförde studien) som vid upprepade tillfällen fick 2–4 mg guanfacin med fördröjd frisättning, noterades inga signifikanta skillnader i puls eller blodtryck jämfört med baslinjemätningen (18). När GXR studerades som tilläggsbehandling vid metylfenidat (MPH)-behandling av barn (9) noterades små minskningar i puls och blodtryck i GXR + MPH-gruppen jämfört med placebo + MPH-gruppen. Kortverkande guanfacinhydroklorid kan ge rebound-effekt i form av högt blodtryck vid abrupt utsättning. Så förefaller dock inte vara fallet vid abrupt utsättning av GXR (19), även om detta inte rekommenderas.

Referenser

- Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):173–96.
- European Medicines Agency. Produktinformation för Intuniv. www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003759/WC500195130.pdf
- Sallee F, Connor DF, Newcorn JH. A review of the rationale and clinical utilization of alpha2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(5):308–19.
- Biederman J, Melmed RD, Patel A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(1):e73–84.
- Sallee FR, McGough J, Wigal T, et al. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):155–65.
- Connor DF, Arnsten AF, Pearson GS, et al. Guanfacine extended release for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(11):1601–10.
- Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and meta-regression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174–87.
- Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):153–73.
- Wilens TE, Bukstein O, Brams M, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(1):74–85 e2.
- Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1067–74.
- Connor DF, Findling RL, Kollins SH, et al. Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6–12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS drugs*. 2010;24(9):755–68.
- Scahill L, McCracken JT, King BH. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 1;172(12):1197–206.
- Connor DF, Grasso DJ, Slivinsky MD, et al. An open-label study of guanfacine extended release for traumatic stress related symptoms in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(4):244–51.
- Sallee FR, Lyne A, Wigal T, et al. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(3):215–26.
- Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):223–8.
- Kollins SH, Lopez FA, Vince BD, et al. Psychomotor functioning and alertness with guanfacine extended release in subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(2):111–20.
- Boellner SW, Pennick M, Fiske K, et al. Pharmacokinetics of a guanfacine extended-release formulation in children and adolescents with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy*. 2007;27(9):1253–62.
- Swearingen D, Pennick M, Shojai A, et al. A phase I, randomized, open-label, crossover study of the single-dose pharmacokinetic properties of guanfacine extended-release 1-, 2-, and 4-mg tablets in healthy adults. *Clin Ther*. 2007;29(4):617–25.
- Kisicki JC, Fiske K, Lyne A. Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of the effects on blood pressure of abrupt cessation versus taper down of guanfacine extended-release tablets in adults aged 19 to 24 years. *Clin Ther*. 2007;29(9):1967–79.

Barnkardiologiska aspekter på läkemedelsbehandling av adhd

Bo Lundell

Sammanfattning

För hjärtfriska barn, ungdomar och unga vuxna medför läkemedelsbehandling av adhd en mycket liten risk för allvarliga cirkulatoriska biverkningar. Behandlingen tolereras oftast väl. Den ökning av hjärtfrekvens och blodtryck som de flesta adhd-läkemedel ger är sällan av sådan omfattning att behandlingen måste avbrytas. Enstaka individer kan dock få så stora subjektiva besvär att behandlingen får omprövas, med antingen sänkning av dosen eller preparatbyte, eller att behandlingen får avslutas. De riktigt långsiktiga effekterna och biverkningarna är dock fortfarande ofullständigt utredda.

En liten grupp barn med medfödda hjärtfel samt barn och vuxna med ärftliga hjärtsjukdomar har sannolikt en förhöjd risk för allvarliga biverkningar av läkemedel för behandling av adhd. Dessa individer kan identifieras genom sin sjukhistoria, om rätt frågor ställs före behandlingsstart. Äldre vuxna löper sannolikt större risk för allvarliga biverkningar på grund av annan samsjuklighet.

Inledning

När farmakologisk behandling av adhd startade fanns farhågor att dessa läkemedel med sympatomimetiska effekter skulle kunna ge potentiellt allvarliga cirkulatoriska biverkningar. Ett flertal fallbeskrivningar publicerades om blodtrycksstegring, arytmier, EKG-förändringar, hjärtstopp och plötslig död hos barn, ungdomar och vuxna som behandlats för adhd (1). Undersökningar av stora patientmaterial har senare tillkommit och förbättrat kunskaperna om biverkningar och risker med korttidsbehandling. I stora retrospektiva undersökningar har man inte kunnat påvisa någon ökad risk för plötsligt hjärtstopp (2). För hjärtfriska individer är riskerna för allvarliga cirkulatoriska biverkningar mycket små. Men för några med vissa medfödda eller ärftliga hjärtsjukdomar kan det finnas risk för livshotande biverkningar. Dessa individer identifieras bäst genom en riktad anamnes, innan behandling påbörjas, i samråd med barnkardiolog/kardiolog. Äldre vuxna har högre risk för biverkningar på grund av samsjuklighet. Biverkningar och risker vid mångårig behandling är mindre väl kända, liksom vid kombinationsbehandling med olika läkemedel. Svenska barnkardiologiska (3) och europeiska (4,5) riktlinjer för bedömning av kardiovaskulära och andra risker med adhd-läkemedel finns publicerade.

Hjärtfrekvens är den enklaste variabeln att följa men också den som varierar mest mellan individer och mätningar. Hjärtfrekvensen sjunker normalt under barnåren ända till vuxen ålder. Nomogram för hjärtfrekvens vid olika åldrar kan behöva användas (6). Mätning av hjärtfrekvens görs sittande efter 5 minuters vila före blodtrycksmätning. En

ökning av hjärtfrekvens med > 20 slag/minut från basvärdet före behandling bör kontrolleras upprepade gånger, och om fortsatt misstänkt patologiskt kompletteras med långtidsmätning (12–24 timmar) av hjärtfrekvens. Palpitationer/hjärtklappning kan hos vissa individer upplevas som obehagliga även vid relativt liten ökning av hjärtfrekvens.

Blodtryck stiger normalt under barnåren och ända till vuxen ålder. Blodtryck ska mätas sittande efter 5 minuters vila. Anpassad manschett ska användas och om möjligt ska tre konsekutiva mätningar göras där medelvärdet av de sista två mätningarna noteras. Det är viktigt att både systoliskt och diastoliskt blodtryck noteras och relateras till individens ålder och kön (7,8). Blodtryck >+2 SD bör följas upp med upprepade kontroller, och om fortsatt misstänkt patologiskt kompletteras med långtidsmätning (12–24 timmar) av blodtryck. Hypertoni ska utredas innan läkemedelsbehandling för adhd påbörjas. Patologisk blodtrycksstegring kan föreligga utan symtom.

EKG har mycket låg sensitivitet för att hitta hjärtsjukdom hos symptomfria unga individer och bör endast användas på barn och tonåringar med misstänkt eller känd hjärtsjukdom och i samråd med barnkardiolog (9). Hos äldre vuxna bör EKG ingå i utredningen för att bedöma eventuell samtidig kardiovaskulär sjukdom.

”Vid vissa medfödda eller ärftliga hjärtsjukdomar kan det finnas risk för livshotande biverkningar”

Kardiovaskulära effekter av läkemedel för adhd

En aktuell publikation av Awudu och medarbetare (10) sammanfattar överskådligt de kardiovaskulära effekterna, och i en publikation av Clavenna och medarbetare (11) även andra biverkningar, av de vanligaste läkemedlen för behandling av adhd. För en sammanställning av kardiovaskulär påverkan av adhd-läkemedel, se Tabell I.

Metylfenidat

Metylfenidat har en centralstimulerande adrenerg effekt och blockerar återupptaget av noradrenalin och dopamin. De flesta undersökningar redovisar en genomsnittlig ökning av hjärtfrekvens med 2–6 slag/minut jämfört med obehandlade, men med en mycket stor individuell variation. Lätt ökad hjärtfrekvens kvarstår så länge behandlingen fortsätter men hindrar inte den normala sänkningen av hjärtfrekvens med ökande ålder (12). Blodtrycket höjs i genomsnitt med

2–5 mmHg, både för systoliskt och diastoliskt blodtryck, under de första behandlingsmånaderna. En studie kunde efter tio års behandling inte längre påvisa någon säker påverkan på blodtrycket (13). Behandling med metylfenidat till hjärtfriska barn och ungdomar ökar inte risken för plötslig kardiovaskulär död. En randomiserad kontrollerad studie (RCT) av metylfenidat till 298 vuxna (18–60 år) under 26–40 veckor redovisade inga dödsfall eller andra allvarliga biverkningar (14). Inga säkra EKG-förändringar har rapporterats vid behandling eller intoxication med metylfenidat.

Amfetamin, dexamfetamin och lisdexamfetamin

Amfetamin, dexamfetamin och lisdexamfetamin är alla centralstimulerare som både blockerar återupptaget av noradrenalin och dopamin och ökar den extracellulära frisättningen av dessa transmittorer. Historiskt har amfetamin och amfetaminderivat varit kopplade till många fall av hjärtsymtom och plötslig död. De flesta fallen har dock varit missbrukare och i kombination med alkohol och andra droger (15). Mycket små ökningar av hjärtfrekvens (3,4 slag/minut) och blodtryck (2,6–3,5 mmHg) rapporterades i den största publicerade RCT:n på barn (16). Efter flerårig behandling av vuxna redovisades en lite förhöjd hjärtfrekvens (2,1 slag/minut) och blodtryck (1,3–2,3 mmHg) samt en lätt förlängd repolarisationstid (QT-tid +7,2 ms). Ingen av dessa förändringar bedömdes ha klinisk betydelse (17). En metaanalys av fem RCT:s med sammanlagt 806 vuxna (18–55 år) behandlade med lisdexamfetamin rapporterade ingen ökad risk för plötslig kardiovaskulär död eller andra allvarliga biverkningar (18).

Atomoxetin

Atomoxetin är en selektiv hämmare av återupptaget av presynaptiskt noradrenalin men saknar centralstimulerande effekter. I en metaanalys av sex RCT:s på barn i åldern 6–12 år ökade hjärtfrekvensen med 4–8 slag/minut och blodtrycket med 2–3 mmHg efter 6–9 veckors behandling (19). Dessa lindriga ökningar av hjärtfrekvens och blodtryck tycks inte öka vid långtidsbehandling och normaliseras helt efter utsatt behandling (20,21). Atomoxetin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 2D6, vilket gör att det kan interagera med andra läkemedel. Farhågor har funnits om

förlängd QT-tid med arytmirisk hos individer med långsam metabolism, särskilt i kombination med vissa andra läkemedel. Enstaka fall av livshotande arytmier med förlängd QT-tid hos barn har publicerats (22). I en stor brittisk studie på 2 544 barn som behandlades med atomoxetin, fick fyra barn patologiskt förlängd QT-tid och ett barn fick hjärtstopp (23). En studie av QT-tiden hos individer med långsam metabolism av atomoxetin visade signifikant samband mellan koncentration av atomoxetin och förlängning av QT-tiden. Förlängningen av QT-tiden uppmättes dock endast till 2–4 ms vid korttidsbehandling och bedömdes sakna klinisk relevans (24). Uttalat förlängd QT-tid har också beskrivits vid kraftig överdosering av atomoxetin och i kombination med andra läkemedel (25). Risken för symtomgivande arytmier och hjärtstopp är dock mycket liten hos hjärtfriska barn, ungdomar och unga vuxna. En något ökad risk kan dock finnas hos individer med långsam metabolism, vid överdosering och interaktion med andra QT-förlängande läkemedel. Ökad risk finns också vid familjärt långt QT-syndrom (LQTS) och andra mycket ovanliga jonkanalssjukdomar. Läkemedel som kan förlänga QT-tiden finns listade på till exempel SADS (*Sudden Arrhythmia Death Syndromes*) Foundations webbplats, www.sads.org.

Guanfacin

Guanfacin är en selektiv α_{2A} -adrenerg receptoragonist utan centralstimulerande verkan. Guanfacin skiljer sig från övriga adhd-läkemedel genom att sänka blodtryck och hjärtfrekvens. Guanfacin med fördröjd frisättning godkändes i september 2015 av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av barn med adhd. Guanfacin har också godkänts i några länder för behandling av tics. I en metaanalys av sju RCT med totalt 1 752 individer (694 med guanfacin under 6–16 veckor) rapporterades inga allvarliga biverkningar (26). I en multinationell RCT behandlades 115 barn och ungdomar i 4–7 veckor med guanfacin (27). Både systoliskt och diastoliskt blodtryck sjönk med 2 mmHg och hjärtfrekvensen sjönk med 3 slag/minut. Inga signifikanta förändringar av EKG eller QT-tid uppmättes. Långtidseffekter och biverkningar av långtidsbehandling och vid behandling av äldre vuxna är inte tillfredsställande undersökt. Samma försiktighet som för övriga adhd-läkemedel gäller för guanfacin när det finns känd eller misstänkt kardiovaskulär eller cerebrovaskulär samsjuklighet.

Tabell I. Kardiovaskulär påverkan av adhd-läkemedel. Medelvärden men med stor interindividuell variation.

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

Barn och ungdomar med medfödda hjärtfel

En procent av alla levande födda barn har ett medfött strukturellt hjärtfel. Allt fler av de komplicerade hjärtfelen är idag prenatalt kända eller upptäcks före hemgång från BB med hjälp av perkutan syremättnadsmätning (POX-screening). Tidig behandling med prostaglandiner för att hålla ductus öppen, kateterinterventioner och hjärtkirurgi har lett till en dramatiskt förbättrad överlevnad till vuxen ålder (28). Cirka 95 % av alla barn med medfödda hjärtfel blir nu vuxna, många efter upprepade operationer och några efter hjärtbyte.

Adhd är vanligare hos barn med svåra medfödda hjärtfel (29). Den ökade risken för adhd är möjligen kopplad till tidig öppen hjärtkirurgi med extrakorporal cirkulation (30). Samtidigt är det barnen med de svåraste hjärtfelen som opereras mest omfattande och tidigt efter födelsen, varför det även kan finnas andra orsaker till att adhd är så mycket vanligare hos barn med svåra medfödda hjärtfel. De flesta barn och ungdomar som är opererade, eller på annat sätt behandlade för medfödda hjärtfel, kan behandlas på vanligt sätt för sin adhd utan ökad risk för allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Ökad risk för allvarliga biverkningar av läkemedel vid adhd har de barn med medfödda hjärtfel som också behandlas för arytmier, har hypertoni eller hjärtsvikt. *Barn som har någon form av pågående läkemedelsbehandling för medfött hjärtfel bör inte behandlas med läkemedel för adhd innan samråd med barnkardiolog skett.*

”Säkerhet vid läkemedelsbehandling av adhd hos vuxna är mindre undersökt än hos barn och unga”

Barn och ungdomar med ärftliga hjärtsjukdomar

Ett litet antal barn och ungdomar har en ärftlig hjärtsjukdom som dock inte behöver vara känd. Det kan vara familjära arytmi-sjukdomar som exempelvis LQTS, Wolff-Parkinson-White (WPW)-syndrom eller katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT) eller hjärtmuskelsjukdomar såsom familjär hypertrof obstruktiv kardiomyopati (HOCM) eller Marfans syndrom (31). Barn och ungdomar med någon av dessa sjukdomar har en ökad risk för hjärtstopp och plötslig död, särskilt i samband med ansträngning. Individer med LQTS ska undvika QT-förlängande läkemedel. Läkemedel utan QT-förlängande effekt kan dock övervägas under pågående behandling med betablockerare (32).

Plötslig svimning under pågående fysisk ansträngning (så kallad brutal svimning) eller drunkningstillbud hos simkuning kan vara orsakade av maligna arytmier vid ärftliga arytmi- och hjärtmuskelsjukdomar och är varningssignaler vid anamnestagandet. Om barn och ungdomar med känd eller misstänkt ärftlig hjärtsjukdom ska behandlas med läkemedel för adhd, så ska det göras i samråd med barnkardiolog, se Faktaruta 1.

Faktaruta 1. Frågor om hjärtsjukdomar inför läkemedelsbehandling vid adhd.

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

Vuxna med misstänkt eller känd hjärt- eller kärlsjukdom

Säkerheten vid läkemedelsbehandling av adhd hos vuxna är mycket mindre undersökt än säkerheten vid behandling av barn och ungdomar. Hjärtfriska yngre vuxna (< 35 år) har inte rapporterats ha en ökad risk för allvarliga cirkulatoriska biverkningar. För äldre vuxna finns dåligt vetenskapligt underlag. Det finns dock flera fallbeskrivningar som kan tyda på att riskerna ökar med åldern och sannolikt beroende på kardiovaskulär och cerebrovaskulär samsjuklighet (33). Samma frågor ska ställas till vuxna som till barn och ungdomar, om symtom och familjeanamnes som kan tyda på ärftlig arytmi- eller hjärtmuskelsjukdom, innan behandling startas. Vid misstanke om hjärtsjukdom, hypertoni, höga blodfetter, diabetes, TIA med flera sjukdomar, ska dessa utredas och eventuell behandling med adhd-läkemedel ske i samråd med respektive specialist.

Referenser

1. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry*. 2009;166:992–1001.
2. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127:1102–10.
3. Munkhammar P, Wähländer H. Vårdprogram för barnkardiologisk övervakning vid läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med ADHD. Svensk Barnkardiologisk Förening, 2015 (www.web.bf.net).
4. Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M, et al. Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: a report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiol Young*. 2012;22:63–70.
5. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:17–37.
6. Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, et al. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young*. 2008;18(5):467–72.
7. Norman M. Ny standard ger värden för blodtryck hos barn. *Läkartidningen*. 2015;12:644–5.
8. Krmar RT, Holtbäck U, Bergh A, et al. Oscillometric casual blood pressure normative standards for Swedish children using ABPM to exclude casual hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;28(4):459–68.
9. Silva RR, Skimming JW, Muniz R. Cardiovascular safety of stimulant medication for pediatric attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*. 2010;49(9):840–51.
10. Awudu GA, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: An update. *Drug Saf*. 2014;37(9):661–76.
11. Clavenna A, Bonati M. Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. *Arch Dis Child*. 2014;99:866–72.

12. Arcieri R, Germinario EA, Bonati M, et al. Cardiovascular measures in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder who are new users of methylphenidate and atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(6):423–31.
13. Vitiello B, Elliot GR, Swanson JM. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry.* 2012;169(2):167–77.
14. Ginsberg Y, Arnglim T, Philipson A, et al. Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A 26 week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double blind, randomized, placebo-controlled core study. *CNS Drugs.* 2014;28:951–62.
15. Kalant H, Kalant OJ. Death in amphetamine users: causes and rates. *Can Med Assoc J.* 1975;112:299–304.
16. Findling RL, Biederman J, Wilens TE, et al. Short- and long-term cardiovascular effects of amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr.* 2005;147:348–54.
17. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, et al. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr.* 2005;10:35–43.
18. Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, et al. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. *Drug Design Develop.* 2014;8:1685–93.
19. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, et al. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2:25.
20. Stiefel G, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf.* 2010;33:821–42.
21. Wernicke JF, Faries D, Girod D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents and adults. *Drug Saf.* 2003;26:729–40.
22. Yamaguchi H, Nagumo K, Nakashima T, et al. Life-threatening QT prolongation in a boy with attention-deficit/hyperactivity disorder on atomoxetine. *Eur J Pediatr.* 2014;173(12):1631–4.
23. Dovies M, Cornelius V, Fogg C. A study to examine cardiac events in patients prescribed atomoxetine in England: results of an interim modified prescription event monitoring study. *Drug Saf.* 2009;32:976–7.
24. Michelson D, Read HA, Ruff DD, et al. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:242–51.
25. Loghini C, Haber H, Beasley CM, et al. Effects of atomoxetine on the QT interval in QTc with atomoxetine overdose. *Am J Psychiatry.* 2004;161:757.
26. Ruggiero S, Clavenna A, Reaie A, et al. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: A systematic review and meta-analysis. 2014;24:1578–90.
27. Hervas A, Huss M, Johnsson M, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacin hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled, Phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:1861–72.
28. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, et al. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1149–57.
29. Hansen E, Poole AA, Nguyen V, et al. Prevalence of ADHD symptoms in patients with congenital heart disease. *Pediatr Int.* 2012;54(6):838–43.
30. Yamada DC, Porter AA, Conway JL, et al. Early repair of congenital heart disease associated with increased rate of attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1623–8.
31. Hofman KJ, Bernhardt BA, Pyeritz RE. Marfan syndrome: neuropsychological aspects. *Am J Med Genet.* 1988;31:331–8.
32. Rohatgi RK, Bos M, Ackerman MJ. Stimulant therapy in children with attention deficit hyperactivity disorder and concomitant long QT syndrome: a safe combination? *Heart Rhythm.* 2015;12:1807–12.
33. Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:41.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Behandling av adhd vid samtidigt skadligt bruk/ beroende av alkohol eller narkotika

Johan Franck

Sammanfattning

Personer med adhd har en högre risk att utveckla skadligt bruk/beroende av alkohol eller narkotika (eng. *substance use disorders*, SUD). Omvänt är adhd vanligare bland personer med SUD än i befolkningen i genomsnitt. Läkemedel mot adhd i doser rekommenderade för personer utan SUD har i studier begränsad effekt mot adhd-symtom och ingen (eller liten) effekt på droganvändning. Det finns visst stöd för att högre doser av centralstimulerande läkemedel kan minska droganvändning, men slutsatserna är osäkra på grund av få studier och ett betydande bortfall. Prospektiva studier tyder på att behandling med centralstimulerande läkemedel för adhd inte ökar risken att utveckla SUD senare i livet. Läkemedelsbehandling av personer med adhd och SUD bör endast ges av förskrivare med särskild kunskap inom området och fordrar noggrann uppföljning av beroendesjukdomen.

Skadligt bruk och beroende av substanser

ICD-10 (1) definierar *skadligt bruk* som bruk av psykoaktiva substanser på ett sätt som skadar hälsan. Skadan kan vara fysisk (som hepatit vid intravenöst missbruk av psykoaktiva substanser) eller psykisk (som depressionsperioder sekundärt till hög alkoholkonsumtion). *Beroende* är en grupp kognitiva och psykologiska fenomen samt beteendefenomen som utvecklas efter återkommande substansanvändning och som i typiska fall innefattar en stark längtan efter droger, svårigheter att kontrollera intaget, fortsatt användning trots skadliga effekter, prioritering av substansanvändning högre än andra aktiviteter och förpliktelser, ökad tolerans och ibland fysiska abstinenssymtom. Beroendesyndromet kan gälla en specifik psykoaktiv substans (som exempelvis tobak, alkohol eller diazepam), en klass av substanser (som exempelvis opiater) eller flera farmakologiskt olika psykoaktiva substanser.

I den senaste versionen av *Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders*, DSM-5 (2), har de tidigare DSM-diagnoserna missbruk och beroende ändrat namn till *substanssyndrom* (eng. *addiction*), ett gemensamt sjukdomstillstånd med en kontinuerligt ökande svårighetsgrad, från mild till svår. Två av elva kriterier behövs för att uppfylla den lägsta graden (mild). Ett nytt kriterium i form av *sug* har tillkommit och kriterier som rör problem med rättsväsendet har utgått. På sikt förväntas kriterierna i ICD och DSM närma sig varandra.

SUD är vanligare bland personer med adhd

Adhd anses utgöra en riskfaktor för att utveckla SUD (3). Bland personer med adhd förekommer skadligt bruk eller beroende av alkohol hos mellan 17 och 45 %, och för narkotika är motsvarande siffra upp till 30 % (4). I en metaanalys av 27 studier (5) hade barn och ungdomar med adhd en fördubblad risk för att ha använt nikotin tidigare i livet jämfört med kontroller (odds ratio [OR] 2,08; $p < 0,001$); det var tre gånger vanligare att de utvecklade nikotinberoende i tonåren eller som vuxna (OR 2,82; $p < 0,001$); dubbelt så vanligt att uppfylla kriterier för skadligt bruk eller beroende av alkohol (OR 1,74; $p < 0,001$); 1,5 gånger vanligare att uppfylla kriterierna för skadligt bruk/beroende av cannabis (OR 1,58; $p = 0,003$); dubbelt så vanligt med skadligt bruk/beroende av kokain (OR 2,05; $p < 0,001$); och 2,5 gånger vanligare med någon substansrelaterad diagnos.

Kriterierna för diagnosen adhd enligt exempelvis DSM-5 förutsätter att tillståndet manifesteras oberoende av andra störningar. Detta kan vara särskilt problematiskt i gruppen personer med SUD där effekterna av droganvändning kan ge allmänna symtom som rastlöshet, ångest och nedstämdhet. Det faktum att kriterierna för exempelvis ångestsyndrom, depression eller annan psykiatrisk diagnos är uppfyllda utgör dock i sig inget hinder för att diagnosen adhd kan ställas, förutsatt att hänsyn tagits till effekterna av eventuell akut drogpåverkan eller abstinens (6).

”Adhd är vanligare bland personer med SUD än i befolkningen i genomsnitt”

Adhd är vanligare bland personer med SUD

I en metaanalys av 29 studier på ungdomar med SUD uppfyllde 23,1 % (KI: 19,4–27,2 %) även DSM-kriterierna för adhd (7). Samsjukligheten mellan adhd och SUD kan ses som uttryck för två principiellt skilda samband. Dels kan användning av droger uppfattas som ett slags självmedicinering för att minska symtomen vid adhd, exempelvis koncentrationssvårigheter, rastlöshet och impulsivitet (8), dels kan symtomen vid adhd – främst impulsivitet – i sig öka risken för användning av droger (9). I en internationell multicenterstudie av 1 276 patienter som sökte beroendevård oavsett problemtyp eller drogvanor, varierade prevalensen av adhd (DSM-IV) mellan 5,4 och 31,3 % (10), med något högre andel bland personer med narkotikaberoende jämfört med

alkoholberoende. När SUD och adhd förekommer samtidigt innebär det ofta en ökad svårighetsgrad när det gäller alkohol- och drogrelaterade problem, inklusive tidigare debutålder för skadligt bruk, upprepade återfall och en sämre prognos jämfört med patienter utan psykiatrisk samsjuklighet (11).

Effekter av läkemedelsbehandling för adhd hos personer med SUD

I en metaanalys undersöktes 13 randomiserade kliniska prövningar av läkemedel för adhd och samtidigt skadligt bruk/beroende (12). Sökningen gjordes till och med 11 november 2013 i PubMed, Cochrane (CENTRAL), psycINFO, www.clinicaltrialsregister.eu och www.clinicaltrials.gov. Manuella sökningar gjordes i relevanta nationella riktlinjer samt i referenslistorna till de identifierade artiklarna. De undersökta studieläkemedlen var atomoxetin (tre studier; antal studiedeltagare n = 295; medeldos 89,5 mg/dag), bupropion (en studie; n = 98; 200–400 mg/dag), lisdexamfetamin (en studie; n = 32; upp till 70 mg/dag), metylfenidat (åtta studier; n = 875; 62,2 mg/dag) och pemolin (en studie; n = 69; 105,2 mg/dag). Behandlingstiden var i genomsnitt 12,2 veckor, med ett spann mellan 3 och 16 veckor. Huvudfyndet i metaanalysen var att behandling med atomoxetin och metylfenidat gav en signifikant minskning av adhd-symtom för patienter med alkohol- och/eller nikotinberoende men inte för patienter med opiat- eller centralstimulantiberoende. Övriga undersökta läkemedel saknade statistiskt säkerställd effekt på adhd-symtom. Inget av läkemedlen hade effekt på kvarstående i behandling eller på alkohol- eller drogrelaterade utfallsmått. Det fanns ingen skillnad i utfall mellan studier som fördrade negativa drogtestar innan inklusion, och sådana där det inte var ett krav. Författarnas slutsats är att krav på drogfrihet huvudsakligen bör styras av hänsyn till säkerhetsaspekter (risken för interaktioner med läkemedlet etc.) eftersom behandlingseffekten inte förefaller vara beroende av eventuell drogfrihet.

Efter ovanstående metaanalys har ytterligare två studier publicerats i vilka effekterna av högre doser av studieläkemedlen undersöktes. I en studie av fängelsedomda män med amfetaminberoende undersöktes effekterna av metylfenidat med individuell dositering i samband med övergång till frivård (13). I studien ingick 54 patienter mellan 18 och 65 år med en genomsnittsålder på 41,5 år. Patienterna fick placebo eller metylfenidat med förlängd frisättning, titrerat till högst 180 mg per dag under 24 veckor. De primära effektmåtten var andel urinprover negativa för amfetamin, övrig narkotika samt all narkotika. Uteblivet urinprov räknades som positivt för narkotika. Det fanns också ett antal sekundära effektmått, bland annat olika skattningsskalor för adhd-symtom, självrapportering av droganvändning genom *Time-Line Follow-Back* samt en skattningsskala för drogsug. I denna studie såg man en effekt av metylfenidat jämfört med placebo på både andelen urinprover negativa för amfetamin och övriga analyserade droger (primärvariabel), samt adhd-symtom. Skillnaden i andelen drognegativa urinprov

var statistiskt signifikant mellan metylfenidat-gruppen (23 %, n = 27) och placebogruppen (16 %, n = 27), p = 0,047. Fölsamheten till behandlingen var låg och bortfallet stort vid uppföljning. I en uppföljning sex månader efter avslutat deltagande i prövningen kvarstod 14 deltagare (52 %) i den tidigare metylfenidat-gruppen i läkemedelsbehandling för adhd vid kliniken, jämfört med nio (33 %) i placebogruppen.

I en senare studie undersöktes effekten av racemiskt amfetamin i dosen 60 respektive 80 mg/dag i en placebokontrollerad prövning bland 121 patienter med kokainberoende (14). Behandlingstiden var 12 veckor, och den högsta medeldosen i 80 mg-gruppen var 70,8 (± 18,3) mg/dag. Andelen deltagare med kokainnegativa urinprover under den sista treveckorsperioden var 30,2 % (13 av 43) i 80 mg-gruppen, 17,5 % (7 av 40) i 60 mg-gruppen respektive 7,0 % (3 av 43) i placebogruppen. För 80 mg var OR 11,87 (95 % KI, 2,25–62,62; p = 0,004) jämfört med placebo. För 60 mg var OR 5,85 (95 % KI, 1,04–33,04; p = 0,04) jämfört med placebo.

”Atomoxetin saknar beroendepotential, liksom guanfacin”

Särskilda aspekter på läkemedelsbehandling av adhd för patienter med SUD

Beroendepotential

Av läkemedel med godkänd indikation för adhd har metylfenidat och amfetaminsalter (racemiska eller dexamfetamin) beroendeframkallande egenskaper och kan missbrukas, med störst risk förknippad med kortverkande beredningsformer (15). Atomoxetin saknar beroendepotential (16), liksom guanfacin.

Langning/spridning

Risken för vidareförsäljning eller annan spridning av centralstimulerande läkemedel för adhd har främst undersökts i amerikanska studier. En systematisk litteraturoversikt visade att andelen av barn och ungdomar i USA som använt icke-förskrivna centralstimulerande läkemedel vid minst ett tillfälle det senaste året varierade från 5–9 % (grundskoleåldrar) till 5–35 % (ungdomar på college) (17). Bland ungdomar som fått sådana läkemedel på recept hade mellan 16 och 29 % någon gång tillfrågats om att dela med sig eller sälja sina läkemedel. Riskfaktorer för spridning/langning var användning av kortverkande preparat, låga akademiska prestationer samt självrapporterade symtom på adhd (eller hyperkinetisk störning). För vuxna saknas motsvarande systematiska undersökningar. I en skotsk behandlingsrekommendation bedömdes risken för spridning/langning av adhd-läkemedel föreskrivna till barn och ungdomar vara lägre i Skottland än i USA på grund av strikt kontroll av föreskrivning, men det noterades att det saknades forskningsstöd för att bedöma problemets storlek i Storbritannien (18).

Effekter av läkemedelsbehandling på risken för SUD senare i livet

Vissa epidemiologiska studier tyder på att behandling med centralstimulantia kan minska risken för skadligt bruk/beroende (19,20). I en studie jämfördes incidensen av SUD bland 56 pojkar som behandlats med läkemedel för adhd, 19 med adhd utan läkemedelsbehandling och 137 friska kontroller, fyra år efter baslinjemätningen då samtliga deltagare varit 15–18 år. Behandling med läkemedel medförde en minskad risk att utveckla SUD jämfört med gruppen som ej använt läkemedel (OR 0,15 [0,04–0,6]). I en metaanalys analyserades sex studier av sammanlagt 674 patienter med läkemedelsbehandling och 360 patienter utan läkemedel (20). Behandling med läkemedel var förknippat med en minskad risk att utveckla SUD (OR 1,9 [1,1–3,6]). Den skyddande effekten var starkare i de studier som följde upp patienterna i tonåren jämfört med uppföljning i vuxen ålder. I en prospektiv femårsuppföljning av 114 flickor med adhd, av vilka 94 behandlats med centralstimulerande läkemedel för adhd, sågs en minskad risk att utveckla SUD jämfört med obehandlade ungdomar med adhd (OR 0,27 [0,13–0,60]) (21). Denna effekt var oberoende av om kriterier för uppförandestörning varit uppfyllda. Det finns även studier som inte kunnat påvisa en skyddande effekt av centralstimulerande läkemedel, men inte heller att de ökar risken. I en 13-årig uppföljning av 147 barn och ungdomar med hyperaktivitet var risken att utveckla SUD inte högre bland patienter som behandlats med centralstimulerande läkemedel (22). I MTA-studien följdes 436 barn och ungdomar i upp till åtta år. Behandling med centralstimulantia var inte förknippat med minskad risk för SUD, men ökade inte heller risken (23). En 10-årig uppföljning av 112 barn och ungdomar fann inte något samband mellan läkemedelsbehandling och SUD, varken ökad eller minskad risk (24). I en senare studie följdes 97 ungdomar upp i genomsnitt 9,3 år efter första bedömning (25). Tidigare behandling med centralstimulantia påverkade inte risken för SUD. En registerstudie av samtliga individer i Sverige som 2006 hade diagnosen adhd och som ej hade tidigare skadligt bruk/beroende (n = 38 753), visade att av dem som behandlats med centralstimulantia minskade risken för substansrelaterad händelse (dödsfall, sjukvård, brott) med 31 % vid uppföljning tre år senare (26). En svensk registerstudie av 25 656 individer med adhd har visat att risken för att begå brott minskade med 31 % för män och 42 % för kvinnor under perioder med behandling med centralstimulantia (27).

Centralstimulerande läkemedel har under lång tid varit förstahandsval vid adhd för barn och ungdomar (28) och under senare år även för vuxna utan SUD (29). Eftersom sådana läkemedel är beroendeframkallande måste riskerna vid förskrivning till patienter med SUD beaktas särskilt. Trots att det idag finns läkemedel med lägre (till exempel långverkande beredningar av metylfenidat, samt lisdexametamin) eller ingen (atomoxetin) beroendepotential kan oron för iatrogen skadligt bruk göra att patienter inte får tillgång till behandling oavsett behovet (30). Till detta bidrar även avsaknaden av evidensbaserade behandlingsrekommendationer för patienter med adhd och SUD.

Rekommendationer i NICE Guidelines

I brittiska *National Institute for Health and Care Excellence* riktlinjer för behandling av adhd rekommenderas atomoxetin som förstahandspreparat vid behandling av vuxna med risk att utveckla SUD eller vid risk för langning (till exempel i fängelsemiljöer) (27). Det rekommenderas att läkemedelsbehandling av personer med samsjuklighet endast ges av kvalificerade förskrivare med kunskap om handläggning av både adhd och skadligt bruk/beroende. För vuxna med adhd och SUD måste det finnas en tydlig samverkan mellan den som förskriver läkemedel för adhd respektive den som behandlar beroendesjukdomen, om det inte är samma person.

”Riskerna vid förskrivning av centralstimulantia till patienter med SUD måste beaktas särskilt”

Referenser

1. Socialstyrelsen. Internationell statistisk klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem. Systematisk förteckning. Svensk version 2011 (ICD-10-SE). 2010; www.socialstyrelsen.se.
2. American Psychiatric Association. DSM-5. 2014; www.dsm5.org.
3. Charach A, Yeung E, Climans T, et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):9–21.
4. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:283–301.
5. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, et al. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31:328–41.
6. Kalbag AS, Levin FR. Adult ADHD and substance abuse: diagnostic and treatment issues. *Subst Use Misuse*. 2005;40:1955–81.
7. van Emmerik-van Oortmersen K, van de Glind G, van den Brink W, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2012;122:11–9.
8. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1259–64.
9. Urcelay GP, Dalley JW. Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:173–97.
10. van de Glind G, Konstenius M, Koeter MW, et al. IASP Research Group. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend*. 2014;134:158–66.
11. Arias AJ, Gelernter J, Chan G, et al. Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects: prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addict Behav*. 2008;33:1199–207.
12. Cunill R, Castells X, Tobias A, et al. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol*. 2015;29:15–23.
13. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction*. 2014;109:440–9.
14. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, et al. Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:593–602.

15. Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;68(3):611–27.
16. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67(2):149–56.
17. Wilens TE, Adler LA, Adams J, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(1):21–31.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. 2009; www.sign.ac.uk.
19. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, et al. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:764–76.
20. 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;111:179–85.
21. Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC, et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(10):916–21.
22. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, et al. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics.* 2003;111(1):97–109.
23. Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, et al; MTA Cooperative Group. Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52:250–63.
24. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2008;165(5):597–603.
25. Harty SC, Ivanov I, Newcorn JH, et al. The impact of conduct disorder and stimulant medication on later substance use in an ethnically diverse sample of individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21:331–9.
26. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55:878–85.
27. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med.* 2012;367:2006–14.
28. King S, Griffin S, Hodges Z, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess.* 2006;10(23):iii-iv, xiii-146.
29. National Institute of Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE Guidelines [CG72] 2008; www.nice.org.uk.
30. Matthys F, Soyez V, van den Brink W, et al. Barriers to implementation of treatment guidelines for ADHD in adults with substance use disorder. *J Dual Diagn.* 2014;10:130–8.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se