

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ADHD

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger, Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker, Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af ADHD under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	8. juni 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 228957 Offentliggjort: Juni 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	4
5 Lægemedler.....	8
6 Metode	10
7 Effekt og bivirkninger	13
7.1 Effekt (korttidsstudier)	13
7.2 Bivirkninger (korttidsstudier)	20
7.3 Dosisøgning	25
7.4 Kombinationsbehandling	28
7.5 Effekt ved comorbiditet.....	30
7.6 Comedicinering med andre psykofarmaka	39
7.7 Gravide og ammende	41
7.8 Langtidseffekt og langtidsbivirkninger hos børn og voksne	42
8 Adherence	51
9 Håndtering af lægemidlerne	51
10 Værdier og præferencer.....	53
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	54
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	58
13 Kriterier for igangsætning af behandling	58
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	61
15 Kriterier for skift af behandling	64
16 Kriterier for seponering af behandling.....	64
17 Algoritme.....	66
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	67
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	67
20 Referencer	68
21 Fagudvalgets sammensætning.....	81
22 Ændringslog	81
23 Bilag	82
Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse.....	83
Bilag 2: Interaktioner, kontraindikationer og forsigtighedsregler.....	87
Bilag 3: Bivirkningsskema ved medikamentel behandling af ADHD.....	106
Bilag 4: Vejledning og normative data for ADHD-RS 6-16 år	107
Bilag 5: Selv-rapporteret Symptom Checkliste Skala for voksen ADHD	109

1 Formål

Formålet med denne RADS-vejledning er at sikre en ensartet kvalitet af den medicinske behandling af ADHD hos både børn og voksne i hele landet.

I baggrundsnotatet belyses effekt, bivirkninger og praktiske forhold ift. valg af lægemiddel hos patienter med og uden comorbiditet. Langtidseffekt og mulige langtidsbivirkninger af ADHD-medicin belyses med henblik på at fastlægge kriterier for igangsætning af den medicinske behandling, opfølgning og eventuel seponering.

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er generelt at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er generelt at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

Valg af lægemiddel til nye patienter (børn og voksne ikke tidligere behandlet med ADHD-medicin):

- Anvend methylphenidat som 1. valg frem for øvrige lægemidler til nye patienter (lav evidens)
- Overvej atomoxetin til nye patienter som har behov for døgndækkende effekt, hvor der er mistanke om risiko for, at methylphenidat vil blive misbrugt eller ved comorbid angst eller depression (god klinisk praksis)
- Anvend kun efter nøje overvejelse methylphenidat under graviditet (god klinisk praksis)

Behandling ved manglende effekt eller bivirkninger (børn og voksne):

- Forsøg dosisøgning ved manglende effekt af methylphenidat (eller atomoxetin) (meget lav evidens)
- Skift til atomoxetin, dexamfetamin eller lisdexamfetamin ved forsat manglende effekt eller bivirkninger (god klinisk praksis)
- Overvej guanfacin ved markant puls eller blodtryksøgning eller ved evt. forværring af tics (god klinisk praksis)
- Anvend kun efter nøje overvejelse kombinationsbehandling med stimulantia, fx i kombination med guanfacin (moderat evidens).

Initiering af medicinsk behandling:

- Anvend medicin ved svær ADHD hos børn og unge (moderat evidens) eller ved ADHD med betydelig funktionsnedsættelse hos voksne (lav til meget lav evidens), såfremt ikke-medicinske tiltag har utilstrækkelig effekt
- Det er god praksis at overveje medicinsk behandling til børn og unge med moderate symptomer og betydelig varig funktionsnedsættelse i flere domæner, såfremt ikke-medicinske tiltag har utilstrækkelig effekt (god klinisk praksis)
- Anvend ikke medicinsk behandling til børn og unge med **mild** ADHD
- Anvend kun efter nøje overvejelse medicin til børn under 6 år, hvor ikke-medicinske tiltag har utilstrækkelig effekt (lav evidens).

Fortsat behandling og seponering:

- Fortsæt medicinsk behandling så længe barnet eller den voksne har effekt og ikke har uacceptable bivirkninger (lav evidens)
- Revurder effekt og bivirkninger af behandlingen og tag stilling til den fortsatte terapi hos børn hvert halve år og hos voksne min. hvert år på basis af patientens daglige funktionsniveau (god klinisk praksis)
- Seponer medicinen ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger trods afprøvning af ovenstående anbefalinger for præparatvalg (god klinisk praksis).
- Ved tvivl om effekt eller svære bivirkninger holdes pause mht. stillingtagen til seponering eller evt. skift til anden medicin.

3 Forkortelser

ADHD:	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ASF:	Autismespektrumforstyrrelser
CD:	Conductive Disorder
PICO:	Population, Intervention, Comparator, Outcome
NNH:	Number Needed to Harm
NNT:	Number Needed to Treat
ODD:	Oppositional Defiant Disorder
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret undersøgelse (her underforstået dobbeltblindet, med mindre andet er angivet)
TEAE:	Treatment Emergent Adverse Events

Hyppegt anvendte skalaer

ABC	Aberrant Behavior Checklist En forælderreporteret 58 point skala for børn med udviklingsforstyrrelser, som måler graden af irritabilitet, social tilbagetrækning, stereotyp adfærd, hyperaktivitet og upassende tale
ACTeRS	ADD-H comprehensive teachers Rating Scale En 5-point skala for hvert af følgende domæner: Opmærksomhed, hyperaktivitet, sociale færdigheder og adfærdsforstyrrelse
ADHD-RS	ADHD Rating Scale En 18 point skala afledt fra DSM-IV
ASRS	Adult ADHD Self Report Scale En 18 point skala afledt fra DSM-IV-TR
CGI-I	Clinical Global Impression En 7-point skala som vurderer den samlede ændring i symptomer (1=very much improved, 4=unchanged, 7=very much worse). Klinisk relevant respons defineres som andel personer som opnår en pointscore på 1 eller 2.
CPRS CTRS	Connors Parent Rating Scale og Connors Teacher Rating Scale En skala som måler adfærdsforstyrrelse, kognitive problemer og hyperaktivitet/impulsivitet vurderet af hhv. forælder og lærer
DIVA 2.0	Diagnostisk interview til brug for udredning af ADHD hos voksne
SNAP-IV	The Swanson, Nolan and Pelham Teacher and Parent Rating Scale En 4 point skala (0-3) som vurderer hhv. uopmærksomhed, hyperaktivitet/impulsivitet, adfærdsforstyrrelse og akademisk formåen.
YGTS	Yale Global Tic Severity Scale En skala som vurderer omfanget, arten og graden af tics.

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Hvad er ADHD?

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder jf. DSM klassifikation) eller Hyperkinetisk forstyrrelse (jf. WHO's klassifikation), er en neuropsykiatrisk lidelse karakteriseret af kernesymptomerne:

- Uopmærksomhed
- Hyperaktivitet
- Impulsivitet.

For at opfylde kriterierne for ADHD skal kernesymptomerne have været til stede før 7-års alderen og været i mindst seks måneder. Diagnosen ADHD er kun opfyldt, hvis vanskelighederne optræder i flere af patientens relationer til omgivelserne (skole/arbejdsplads, hjem og under fritidsaktiviteter), samt medfører væsentlig funktionsnedsættelse. Graden af funktionsnedsættelse er oftest det som adskiller lette fra svære tilfælde og afgør behovet og formen af behandlingen.

Diagnosen stilles først og fremmest på det kliniske billede, herunder observation af patienten i og uden for klinikken, samt en omhyggelig anamnese med deltagelse af patient og nære pårørende. Hos unge og voksne kompliceres diagnostikken af, at de observerbare kernesymptomer (især hyperaktivitet) ofte træder i baggrunden.

Nogle patienter med ADHD bliver bedre til at kompensere for nogle af deres vanskeligheder. Mange har store vanskeligheder med at imødekomme voksenlivets krav i forbindelse med familieliv, uddannelse eller arbejdsliv med baggrund i dårlig affektregulering, forringet arbejdshukommelse, dårlig tidsfornemmelse, tanke- og kropslig uro, samt dårlig evne til at have overblik og planlægge og udføre dagliglivets aktiviteter (1).

Blandt børn ses forstyrrelsen hyppigst hos drenge, mens den hos voksne ser ud til at blive diagnosticeret lidt hyppigere hos kvinder. ADHD diagnosticeret i barnealderen, vil hos mere end halvdelen fortsætte ind i voksenalderen med livslange symptomer og funktionsvanskeligheder (2-4).

Sygdommen ledsages hos 70-80 % af patienterne af en eller flere comorbide lidelser (5). De hyppigste er søvnforstyrrelser, adfærdsforstyrrelse, indlæringsproblemer, angst, depression og personlighedsforstyrrelse (6). Hos unge og voksne ses endvidere misbrug og kriminalitet (7,8).

Ætiologien til ADHD er multifaktoriel og endnu ikke fuldt klarlagt. Genetiske faktorer er dog de vigtigste. En del af kernesymptomerne kan forklares ved en ændret funktion i hjernens frontallapper på grund af et relativt underskud af transmitterstofferne dopamin og noradrenalin i synapsespalterne. Desuden ses dysfunktion svarende til parietallapper, basalganglier og cerebellum samt tegn på en afvigende neurofysiologisk reaktion på stress (9).

Prognosen afhænger af graden af: egne ressourcer, støtte fra omgivelserne, socialisering og følgetilstande i form af komorbiditet.

Medicinsk behandling af ADHD

Det stigende forbrug af ADHD-medicin hos børn, og senere voksne, har været genstand for stor opmærksomhed. Forbruget i andre skandinaviske lande er på samme niveau som i Danmark (10), men der er store geografiske forskelle i forbruget af ADHD-medicin mellem de 5 regioner (11).

Forskellen i forbrug ser ud til at være både inter- og intra-regional. En nylig audit i Region Midtjylland vedr. forskelle i forbruget mellem Region Midtjylland og Region Syddanmark konkluderede, at en årsag kunne være enkelte eksperter engagement igennem flere årtier i Region Midtjylland, således at der kunne være forskel i kendskabet til diagnosen og behandlingen af denne. En anden årsag kan være forskelle imellem kommuner og regioner i adgangen til psykosocial behandling i form af støtte, vejledning og specialpædagogik, hvor fravær af disse behandlingsmuligheder kan øge behovet for medikamentel behandling.

Der er ingen tvivl om, at ADHD har både sociale og helbredsmæssige konsekvenser for de børn og voksne som har sygdommen, samt deres familier. Sygdommen har også økonomiske konsekvenser i form af arbejdsløshed og større forbrug af sundheds- og sociale ydelser (12). I relation til den medicinske behandling er spørgsmålet, hvilken effekt man kan forvente af medicinen hos den enkelte patient på både kort- og længere sigt? Effekten skal sammenholdes med såvel de patientoplevede som evt. alvorlige bivirkninger, samt mulige langtidsbivirkninger.

Afvejningen af effekt og bivirkninger på både kort og længere sigt vil have betydning for beslutningen om den enkelte patient skal tilbydes medicinsk behandling, om behandlingen skal fortsætte, evt. dosisjusteres, om der skal forsøges skift til (eller tillæg) af et andet præparat eller seponering. Såvel langtidseffekt og langtidsbivirkninger er dog stort set ikke belyst i randomiserede studier.

Psykiatrisk comorbiditet ved ADHD er mere reglen end undtagelsen og derfor ses der også hyppig comedicinering med andre psykofarmaka. Risiko for alvorlige bivirkninger heraf vækker bekymring. Der er aktuelt ikke retningslinjer for hvordan man håndterer patienter, som har flere psykiatriske diagnoser udover ADHD, herunder hvordan man håndterer den kardielle risiko, kombinerer de forskellige psykofarmaka mv. I et dansk registerstudie fandt man en høj forekomst af samtidig brug af ADHD-medicin og antipsykotika. Forbruget af antipsykotika sås hos 7,1 % af de børn som var prævalente brugere af ADHD-medicin, hvilket er 19,5 gange hyppigere sammenlignet med børn som ikke anvendte ADHD medicin. For voksne (18-49 år) blev antipsykotika anvendt af 20,9%. Samtidig brug af antidepressiva, benzodiazepiner og antiepileptika sås også hyppigt (13).

I samme studie sås også en stigning i den gennemsnitligt anvendte dosis per patient. Stigningen sås i alle aldersgrupper, og kan således ikke forklares med, at flere voksne behandles med evt. højere doser end mindre børn. Stigningen er mest udtalt for aldersgruppen 13-17 år, hvor den gennemsnitlige dosis per patient er fordoblet i løbet af den 10 årig periode (13). Årsagen hertil er pt. ikke afklaret. Der kan f.eks. være tale om toleranceudvikling og deraf anvendelse af højere doser, eller øget legemsvægt og deraf behov for øget dosis hos patienterne.

Særligt i gruppen af voksne, samt børn under 6 år ses en høj grad af behandlingsophør (hhv. 14 og 11 %) efter indløsning af 1. recept (13). Årsagen er ikke kortlagt, men bivirkninger eller manglende effekt som følge af usikkerhed om diagnosen har været diskuteret, idet der på daværende tidspunkt ikke fandtes nationale vejledninger for udredning og behandling af voksne med ADHD.

¹ Over dobbelt så stort forbrug i DDD per 1.000 indbyggere i den mest forbrugende region ift. den mindst forbrugende region – også når der korrigeres for forskelle i køn- og alderssammensætning. Ordiprax.dk 3. kvartal 2015.

På baggrund af ovenstående har fagudvalget specifikt fået til opgave at forholde sig til følgende spørgsmål.

Kommissorium

Fagudvalget skal foretage en faglig vurdering af den farmakologiske behandling af ADHD hos både børn og voksne inden for både sygehus- og primærsektor. Herunder skal fagudvalget bl.a. forholde sig til:

- Randomiserede og epidemiologiske undersøgelser af langtidseffekter og mulige langtidsbivirkninger ved ADHD-medicin
- Effekt af ADHD-medicin på andre relevante parametre end ADHD-kernesymptomer
- Effekt og risiko for bivirkninger (herunder kardielle) ved behandling af psykiatrisk comorbiditet med bl.a. antipsykotika og antidepressiva.

4.2 Patientgrundlag

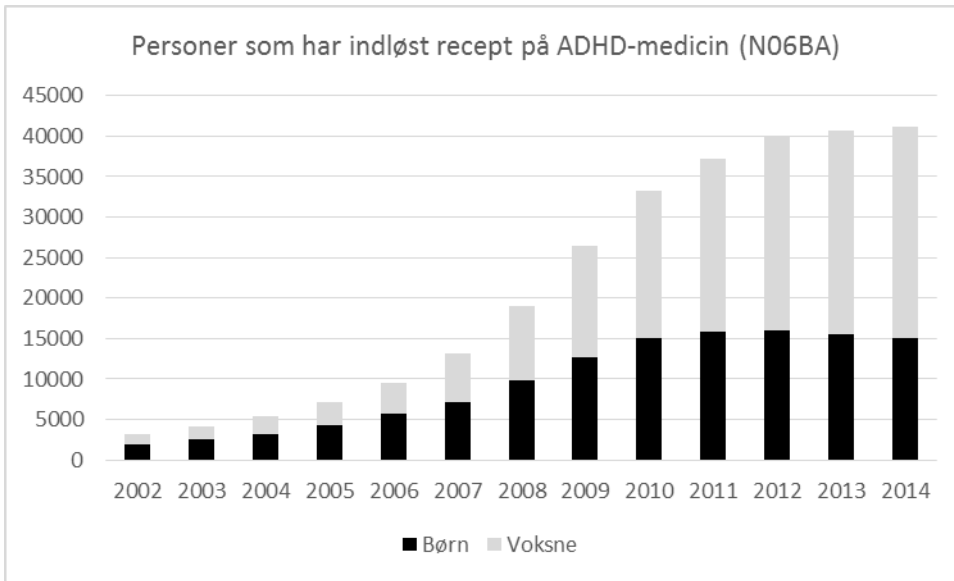
Sundhedsstyrelsen har tidligere skønnet, at 3-5 % af en børneårgang har ADHD. Heraf har 1-2 % ADHD i svær grad (10). Prævalensen i internationale undersøgelser varierer fra 1-7 % (2). En nyere dansk populationsbaseret undersøgelse fandt en hyppighed blandt 11-12 årige børn på ca. 3 % (14). For voksne skønner Sundhedsstyrelsen prævalensen til 3-4 % (10).

I 2014 havde ca. 41.000 personer indløst recept på ADHD-medicin (heraf var ca. 15.000 < 18 år og ca. 26.000 var \geq 18 år). Ser man på de forskellige aldersgrupper har ca. 1 % af de 5-9 årige, ca. 2 % af de 10-19 årige og ca. 1 % af de 20-39 årige indløst recept på ADHD-medicin i 2014 (15). Disse tal tæller alle, som har indløst mindst én recept, og der er således ikke tale om prævalente brugere.

I et dansk registerstudie baseret på det danske receptregister sås en markant stigning i såvel incidens som prævalens for lægemiddelforbruget i perioden 2002 til 2011 (16). Efterfølgende er det samlede forbrug² stagneret. Dette dækker over et lille fald i børn og unge under 18 år, hvorimod forbruget hos voksne er let stigende (15).

² Både når man opgør antal personer, prævalens og forbrug i DDD per 1.000 indbyggere per døgn.

Udvikling i forbruget af ADHD-medicin hos børn og voksne (antal personer)



Kilde: Medstat.dk

Samtidig er antallet af nye brugere per år faldet. I 2010 blev der, ifølge oplysninger fra Lægemiddelstatistikregisteret, indløst ca. 10.000 førstegangsrecepter på methylphenidat. I 2014 var dette tal faldet til ca. 6.300. Dette fald skyldes ikke, at nye brugere i stedet anvender andre lægemidler, da der kun ses en lille stigning i førstegangsrecepter på atomoxetin (182 recepter) og lisdexamfetamin (151 recepter).

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler, som er godkendt til behandling af ADHD. Modafinil er ikke godkendt til ADHD, og anvendes kun i meget begrænset omfang hertil, og indgår derfor ikke i vurderingen.

Dosisintervaller (initial og max-doser) jf. produktresuméerne for de lægemidler som er godkendt til behandling af ADHD fremgår nedenfor. De angivne handelsnavne i samme felt er omfattet af samme generiske substitutionsgruppe.

	Præparater per 16.12.2015	Godkendt dosis Børn 6-17 år	Godkendt dosis voksne ≥ 18 år
Godkendt som 1. linje behandling			
Methylphenidat alm. tabletter N06BA04	Medicebran 20 mg Medikinet 5,10,20 mg Methylphenidat 10 mg Motiron 5,10,20 mg Ritalin 10 mg	5 mg - ?	-
Methylphenidat depot el. modificeret udløsning N06BA04	Equasym Depot 10,20,30 mg Equazym XL 20,30 mg	10-60 mg	-
	Concerta 18,36,54 mg Conmet 18,36,54 mg Methylphenidat "Sandoz" 18,27,36,54 mg	18-54 mg	(+)
	Medikinet CR 5,10,20,30, 40, 50, 60 mg Medikinet EM 10,20 mg	10-60 mg	(+)
	Ritalin LA 10,20,30,40 mg Ritalin Uno 10,20,30,40, 60 mg	10 mg - ?	20-80 mg
Atomoxetin N06BA09	Strattera 10,18,25,40,60,80,100 mg	<70 kg: 0,5-1,2 mg/kg ≥70 kg: 40-100 mg	40-100 mg
Godkendt som 2. linje behandling			
Lisdexamfetamin N06BA12	Aduvanz 20,30,40, 50,70 mg Elvanse 20, 30, 40, 50,70 mg	30-70 mg	30-70 mg
Dexamfetamin N06BA02	Attentin 5 mg tabletter	5-40 mg	-
Guanfacin* C02AC02	Intuniv 1,2,3,4 mg	25-41,4 kg: 1-4 mg 41,5-49,4 kg: 1-5 mg 49,5-58,4 kg: 1-6 mg ≥ 58,5 kg: 1-7 mg	-

* Godkendt af EMA i september 2015. Forventes i taksten 25. januar 2016

? Maxdosis fremgår ikke af de respektive produktresuméer

(-) Dosis fremgår ikke da præparatet ikke er godkendt til voksne

(+) Dosis fremgår ikke da præparatet kun er godkendt til fortsat behandling i voksenalderen

1. linje behandling

Godkendelsen af de forskellige formuleringer af methylphenidat til voksne er ikke konsistent, hvilket ikke synes hensigtsmæssigt for patientsikkerheden, men er begrundet i regulatoriske forhold. Kun præparatet Ritalin Uno (og Ritalin LA som er det parallelimporterede præparat heraf) er godkendt til igangsætning af behandling hos voksne.

I de senest opdaterede produktresuméer for methylphenidat alm. tabletter og Equazym depotkapsler (-) angives, at disse ikke er beregnet til voksne, da sikkerhed og virkning ikke er fastlagt. For Concerta, Medikinet CR/EM, (+) og methylphenidat "Sandoz" depottabletter angives i produktresuméet, at behandlingen med methylphenidat kan fortsætte efter det fyldte 18 år, såfremt den unge har gavn af fortsat behandling. Behandling med disse formuleringer bør dog ikke indledes hos voksne.

Atomoxetin er godkendt som 1. linje behandling til både børn og voksne, men bliver sjældent anvendt som et 1. valg grundet reglerne for medicintilskud (se afsnit om regulatoriske forhold nedenfor).

2. linje behandling

Følgende stoffer er kun godkendt som 2. linje behandling ved fx utilstrækkelig effekt af methylphenidat og er endvidere under såkaldt supplerende overvågning (jf. de respektive produktresuméer), hvilket i praksis betyder at der er stor bevågenhed og skærpet indberetning af bivirkninger.

Lisdexamfetamin (Elvanse) er godkendt som 2. linje behandling til børn og unge ved utilstrækkelig effekt af methylphenidat. Behandlingen kan fortsætte efter det fyldte 18 år, hvis den unge har gavn af behandlingen. Præparatet Aduvanz er i oktober 2015 godkendt til voksne.

Dexamfetamin har tidligere været anvendt på udleveringstilladelse, men blev i maj 2015 markedsført under handelsnavnet Attentin som 2. linje behandling ved utilstrækkelig effekt af methylphenidat. Præparatet er aktuelt ikke godkendt til voksne.

Guanfacin depotformulering (Intuniv) er godkendt i september 2015 som 2. linje behandling til ADHD hos børn og unge, hvor stimulantia ikke er egnede, ikke tolereres eller er vist ineffektive. Guanfacin er et ældre stof, som oprindeligt blev udviklet i 70'erne til behandling af hypertension. Første studie på mennesker med ADHD er fra 1995.

Andre regulatoriske forhold

Ingen af lægemidlerne har aktuelt generelt tilskud. Der kan ansøges om enkelttilskud. For methylphenidat er kriterierne for enkelttilskud, at diagnosen ADHD er stillet af relevant speciallæge. Det er jf. Sundhedsstyrelsens vejledninger hhv. en børne- og ungdomspsykiater for børn (17) og en psykiater for voksne (18). Det skal også være speciallægen, som har indledt behandlingen og godtgør, at der er vist effekt. Tilskud til de øvrige lægemidler er tidsbegrænset (6 mdr.) og imødekommes normalt kun, hvis patienten allerede har forsøgt methylphenidat, og af forskellige årsager ikke kan behandles hermed. Atomoxetin kan dog ydes tilskud fra starten såfremt methylphenidat er kontraindiceret. Det tidsbegrænsede tilskud kan ved ansøgning ændres til enkelttilskud, hvis behandlingen har effekt på patientens symptomer (19). Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning skal atomoxetin også anvendes, hvis der er risiko for misbrug (17).

Aktuelle vejledninger og regler om tilskud betyder, at præparater med methylphenidat i praksis anvendes som førstevalg med mindre der er tale om misbrug eller egentlig kontraindikation. Den relative placering af lisdexamfetamin, dexamfetamin og guanfacin i behandlingshierarkiet er pt. ikke lige så afklaret.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Spørgsmål vedr. valg af lægemidler og dosis (behandles i afsnit 7.1-7.7)

- Hvilken ADHD-medicin (lægemidler og formuleringer) kan anvendes som ligeværdige førstevalg hos de fleste hhv. **børn** og **voksne** og i hvilke doser (ækvieffektive doser og måldoser)?
- Hvilken ADHD-medicin kan anvendes ved manglende effekt eller bivirkninger af det først anvendte lægemiddel hos hhv. **børn** og **voksne**?
- Hvilken evidens er der for bedre effekt af at øge dosis (udover angivne maxdoser i de godkendte produktresuméer), samt for bivirkninger herved?
- Hvilken evidens er der for bedre effekt af at kombinere forskellige lægemidler mod ADHD og hvad er bivirkningerne?

Særlige forhold vedr. børn og voksne med comorbiditet

- Hvilken ADHD-medicin kan anvendes som ligeværdige førstevalg hos hhv. **børn** og **voksne** med psykiatrisk comorbiditet:
 - Adfærdsforstyrrelser (ODD, CD)
 - Affektive lidelser (angst, depression, bipolar lidelse)
 - Udviklingsforstyrrelser (autisme, oligofreni) (20 % af børnene ifølge SIGN)
 - Misbrugsadfærd
 - Personlighedsforstyrrelser
 - Tourette
 - Skizofreni og andre psykoser
 - Spiseforstyrrelser
 - Epilepsi
- Hvilken ADHD-medicin kan anvendes som ligeværdige førstevalg hos hhv. børn og voksne med somatisk comorbiditet som kardiovaskulære eller cerebrovaskulære lidelser?

Særlige forhold vedr. comedicinering med andre psykofarmaka (herunder stemningsstabiliserende medicin)

- Hvilke andre psykofarmaka bør så vidt muligt undgås (er kontraindiceret) eller der bør udvises stor forsigtighed ved samtidig behandling med ADHD-medicin?

Særlige forhold vedr. gravide og ammende

- Hvilke lægemidler kan anvendes under graviditet og amning

Spørgsmål vedr. langtidseffekter og langtidsbivirkninger (behandles i afsnit 7.8)

- Hvilke langtidseffekter er påvist ved behandling med ADHD-medicin?
- Hvilke langtidsbivirkninger er påvist ved behandling med ADHD-medicin?

Spørgsmål vedr. initiering af behandling (behandles i afsnit 13)

- Ved hvilken sværhedsgrad af ADHD skal **børn** og **voksne** tilbydes behandling med ADHD-medicin
- Hvordan håndteres initiering af ADHD-behandling ved samtidig ubehandlet comorbiditet?

Spørgsmål vedr. seponering (behandles i afsnit 16)

- Hvornår bør seponering af behandlingen overvejes?
- Hvordan seponeres behandlingen i praksis?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effekt-/bivirkningsmål

Population

Børn og voksne med ADHD, med og uden comorbiditet, samt gravide og ammende.

Intervention

Lægemidler til behandling af ADHD jf. afsnit 5.

Komparator

Er afhængig af det kliniske spørgsmål:

Præparatvalg:	Andet lægemiddel i godkendt dosering jf. afsnit 5
Dosisøgning:	Samme lægemiddel anvendt i højere dosis
Initiering af behandling:	Placebo
Langtidseffekt/bivirkninger:	Placebo eller ingen medicinsk behandling
Seponering:	Placebo

Effekt-/bivirkningsmål

RADS har lagt vægt på følgende kliniske effektmål (korttidsstudier):

- ADHD-kernesymptomer (kritisk)
- Funktionsniveau (fx skolegang, indlæring) (vigtigt)
- Livskvalitet (vigtigt)
- Behandlingsophør uanset årsag (især voksne) (vigtigt)

Mht. bivirkninger er der lagt vægt på (korttidsstudier):

- Alvorlige bivirkninger (defineret som Serious Adverse Events (SAE) eller Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)) (kritisk)
- Behandlingsophør pga. bivirkninger (kritisk)
- Kardiovaskulære bivirkninger (stigning i puls, blodtryk, QTc-forlængelse)
- Patientoplevede bivirkninger (vigtigt):
 - Appetitløshed (børn primært)
 - Kvalme
 - Indsovningbesvær
 - Hovedpine
 - Øget angst, irritabilitet, aggression, tristhed
 - Mavesmerter
 - Seksuelle forstyrrelser (voksne primært)
 - Svedtendens (voksne primært)
 - Somnolens (ses overvejende ved guanfacin, som har en meget anderledes bivirkningsprofil end stimulantia).

Generelt anses en effektstørrelse på $>0,5$ eller NNT og NNH på <10 som klinisk relevant.

Comorbiditet

Ved behandling af børn og voksne med comorbiditet er der yderligere lagt vægt på:

- Effekt (eller evt. forværring) på de comorbide symptomer

Comedicinering

Ved comedicinering med antidepressiva, antipsykotika eller antiepileptika er der lagt vægt på:

- Bivirkninger som følge af en mulig interaktion.

Langtidsbehandling

For patienter i langtidsbehandling (her defineret som studier af min. 2 års varighed) er der konkret udvalgt følgende effekt- og bivirkningsmål:

- ADHD-kernesymptomer
- Funktionsniveau
- Forstyrrelser af børns normale udvikling (vækst, pubertet, hjernens udvikling)
- Kardiovaskulær risiko
- Udvikling af psykiatrisk comorbiditet (herunder misbrug)
- Risiko for alvorlige hændelser (mortalitet, ulykker, selvmord)

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

Vejledninger og guidelines

RADS har taget udgangspunkt i de nyligt udgivne National Kliniske Retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen, som omfatter udvalgte fokuserede spørgsmål vedr. diagnostik og behandling af ADHD hos hhv. børn og voksne (20,21). Begge har adresseret effekten af methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin. Sundhedsstyrelsen har i dette arbejde foretaget en systematisk søgning efter nationale og internationale guidelines, som efterfølgende blev vurderet ved hjælp af redskabet AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II). For børn og unge er vurderingen fortrinsvis baseret på retningslinjerne fra NICE, som er fra 2009. Det er derfor nødvendigt at foretage en opdateret litteratursøgning.

RADS har forholdt sig til internationale retningslinjer fra:

- NICE 2009 – både børn og voksne (samlet AGREE vurdering af Sundhedsstyrelsen: 5-7 point) (22)
- SIGN 2009 – kun børn (samlet AGREE vurdering af Sundhedsstyrelsen: 6 point) (23).

RADS har endvidere forholdt sig til:

- Den landsdækkende kliniske retningslinje fra Børne- og Ungdompsykiatrisk Selskab fra 2012 (Sundhedsstyrelsens samlede AGREE-vurdering 3-4) (24)
- Dansk Psykiatrisk Selskab retningslinjer for diagnostik og behandling hos voksne fra 2013 (ikke AGREE-vurderet) (25)
- Sundhedsstyrelsens Vejledning i medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (17)
- Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler (18).

Mht. graviditet og amning refereres til en nyligt udgivet fælles retningslinje fra Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (26).

Metaanalyser og RCT

Til belysning af effekt og bivirkninger er der foretaget en systematisk litteratursøgning efter RCT og systematiske reviews/metaanalyser.

Observationelle studier

Pga. mangel på RCT af langtidseffekter og langtidsbivirkninger er der foretaget en søgning efter kohorte og casekontrol studier af min. 2 års varighed.

Studier vedr. højdosisbehandling

Endelig er spørgsmålet vedr. effekt og risici ved dosisøgning ud over de SPC-godkendte max doser ringe belyst i litteraturen. Der blev derfor foretaget en specifik litteratursøgning efter al originallitteratur som kunne bidrage til at belyse dette spørgsmål.

Søgestreng og selektionstræ fremgår af bilag 1.

7 Effekt og bivirkninger

I dette afsnit gennemgås først evidensen for effekt (afsnit 7.1) og bivirkninger (afsnit 7.2) for de enkelte lægemidler hos hhv. børn og voksne. Disse afsnit er baseret på randomiserede korttidsstudier af 6-12 ugers varighed. Dernæst belyses effekt og bivirkninger ved dosisøgning ud over maxdosis (afsnit 7.3), kombinationsbehandling (afsnit 7.4), comorbiditet (afsnit 7.5), comedicingering med andre psykofarmaka (afsnit 7.6) samt graviditet og amning (afsnit 7.7).

Efterfølgende gennemgås evidensen for langtidseffekt og langtidsbivirkninger med inddragelse af data fra observationelle studier af min. 2 års varighed (afsnit 7.8).

7.1 Effekt (korttidsstudier)

Sundhedsstyrelsen anfører i deres Vejledning fra 2013, at methylphenidat er 1. valg. Atomoxetin er 2. valg ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger af methylphenidat. Dog skal atomoxetin anvendes som 1.valg, hvis der er risiko for misbrug (17). Denne anbefaling er i tråd med guidelines fra NICE (22) og SIGN (23), som endvidere anbefaler, at både methylphenidat og atomoxetin kan overvejes som 1. valg ved comorbiditet som fx Tourette`s syndrom, angstlidelse eller misbrug. For dexamfetamin var der, ifølge NICE, ingen studier af tilstrækkelig kvalitet, hvorfor NICE anfører, at dexamfetamin først skal overvejes ved manglende effekt af maximal tolereret dosis af methylphenidat eller atomoxetin (22).

7.1.1 Effekt af ADHD-medicin ift. placebo på kort sigt – nyt afsnit

Ved valg af medicin er methylphenidat standardbehandlingen jf. guidelines.

Børn 6-17 år– oprindelig tekst er flyttet fra afsnit 13.1 og her uddybet

I et nyligt Cochrane-review fra 2015, hvor der indgik 185 RCT af methylphenidat med i alt mere end 12.000 børn og unge under 18 år, fandt man positiv effekt af medicinen. Effektstørrelserne ift. placebo var:

- Reduktion i ADHD kernesymptomer (lærer-ratet SMD på -0,77)
- Bedring i generel adfærd (lærer-ratet SMD på -0,87)
- Øgning i livskvalitet (forældre-ratet SMD på 0,61).

Man fandt ikke øget risiko for alvorlige bivirkninger. Forfatterne stiller imidlertid spørgsmål ved om studierne er reelt blindede. De anfører, at methylphenidat medfører betydelige bivirkninger, hvorfor blindingen vanskeligt kan opretholdes. De konkluderer derfor, at der er behov for såkaldte nocebo-studier hvor kontrolgruppen får medicin, som giver bivirkninger uden at indeholde det aktive stof (methylphenidat). Et andet kritikpunkt fra forfatterne var, at studierne var kortvarige (i gennemsnit 2 måneders varighed) (27). Mht. RADS vurdering af langtidseffekter og langtidsbivirkninger henvises til afsnit 7.8.

Det er vanskeligt at blinde deltagere i placebokontrollerede studier, hvis der er meget karakteristiske hyppige bivirkninger som fx. appetitnedsættelse, da dette bemærkes af både børnene og deres forældre, som også oftest er de som rater effekten af medicinen. Det medfører en evidensforringelse som gælder for rigtig mange studier – og ikke er specielt for ADHD medicin. RADS finder ikke, at det er hverken relevant eller realistisk at foretage randomiserede placebo-kontrollerede studier af methylphenidat.

RADS bemærker desuden, at forfatterne selv har tilføjet et ekstra domæne "Vested interest", som ellers ikke er en del af det standardiserede "Cochrane Risk og Bias Tool". Studier med en eller flere domæner med uklar eller høj risiko for bias blev af forfatterne vurderet som "høj risiko for bias".

På baggrund af de inkluderede RCT og de angivne estimater for effekt konkluderer RADS, at effekten af methylphenidat på kort sigt er af moderat størrelse og baseret på evidens af moderat kvalitet pga. uklar risiko for bias i de enkelte studier.

Børn under 6 år

Der er sparsom evidens for effekt af medicinsk behandling af ADHD kernesymptomer hos børn under 6 år. Et randomiseret dosis-respons studie med 165 børn som tidligere havde gennemgået et omfattende forældretræningsprogram, og indledningsvist have tålt methylphenidat, viste dosisrelateret effekt på ADHD kernesymptomer efter 1 uges behandling med hver dosis (28). Der var dog stor forekomst af moderate til svære bivirkninger af medicinsk behandling med stort frafald i behandlingsgruppen til følge (29). Efterfølgende blev 114 af de 165 børn, som indgik dosis-responsstudiet, randomiseret til methylphenidat eller placebo. Resultaterne heraf er inkonklusive, idet 45 % af børnene i den inaktive behandlingsarm udgik pga. symptomforværring (30). Evidenskvaliteten må således betegnes som lav (28,30).

Voksne

Der er evidens for effekten af ADHD-medicin hos voksne på både ADHD-kerne symptomer og funktionsniveau i form af metaanalyser baseret på RCT af primært 4-12 ugers varighed. Såvel effektstørrelsen som kvaliteten af evidensen for de enkelte præparater varierer (se næste afsnit). Effekten af methylphenidat på ADHD kernesymptomer angives i Sundhedsstyrelsens NKR som "gavnlig", men kvaliteten af evidensen er lav. Evidens for effekt på livskvalitet er kun undersøgt på nogle præparater, og er ligeledes af lav evidenskvalitet (19).

Konklusion vedr. kortidseffekt ift. placebo – konklusion m gul flyttet fra afsnit 13.1

- Der er vist effekt af medicinsk behandling af ADHD hos børn og unge fra 6-17 år (moderat evidens)¹
- Der er ikke vist sikker effekt af medicinsk behandling af ADHD hos børn under 6 år, men til gengæld flere moderate til svære bivirkninger (lav evidens)
- Der er vist effekt af ADHD-medicin hos voksne (lav til meget lav evidens)²

1. Risiko for bias: Risiko for bias er uklar i flere studier jf. "Risk of bias tabel" (27).

2. Risiko for bias: Inkluderede kun pt. som tidligere havde responderet på og tålt methylphenidat. Stort frafald.

3. Sundhedsstyrelsen vurderer iht. GRADE, at der er lav til meget lav evidens for de enkelte præparater

7.1.2 Effektforskelle mellem lægemidlerne hos børn

I den nationale kliniske retningslinje fra 2014 konkluderer Sundhedsstyrelsen, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for klinisk relevante forskelle i effekt i form af reduktion af ADHD kernesymptomerne mellem methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at valg af præparat til den enkelte patient sker ud fra forskelle i tid til indsættende effekt, varighed af effekt, misbrugspotentiale og bivirkningsprofil (20,21).

Effekt af methylphenidat vs. atomoxetin

Der er fundet tre metaanalyser af RCT hvor effekten af atomoxetin og methylphenidat på ADHD kernesymptomer hos børn er direkte sammenlignet.

- Hazel 2011 (31) og Van Wyk 2012 (32) inkluderer de samme 7 dobbeltblindede RCT
- Hanwella 2011 (33) inkluderer yderligere to ublindede studier (34), (35)

De 7 dobbeltblindede RCT er af 6-10 ugers varighed og inkluderer både kort og langtidsvirkende formuleringer af methylphenidat. Den gennemsnitlige daglige dosis varierer fra 0.8-1.12 mg/kg for methylphenidat og 1.28-1.56 mg/kg/dag for atomoxetin. Der blev ikke fundet signifikant forskel i effekt mellem methylphenidat og atomoxetin på ADHD-kernesymptomer (31-33). Heller ikke når man alene medtog de dobbeltblindede RCT i analysen (SMD 0,08; 95 %CI -0,04-0,21, $I^2=0$) (33).

Hanwella et al har på basis af 7 af de 9 studier opgjort behandlingsophør uanset årsag, og fandt ingen signifikant forskel mellem lægemidlerne (33).

Effekt af lisdexamfetamin og dexamfetamin vs. methylphenidat og atomoxetin

Der er ikke fundet studier, hvor lisdexamfetamin er direkte sammenlignet med andre lægemidler mod ADHD. I et enkelt RCT med 336 børn, hvor methylphenidat indgik som aktiv reference, var der ikke signifikant bedre effekt af lisdexamfetamin i forhold til methylphenidat på ADHD symptomer eller forskel i behandlingsophør (36). Studiet var dog ikke designet til at vise forskel mellem lægemidlerne men kun forskel ift. placebo.

Der er fundet tre metaanalyser af studier af 2-12 ugers varighed, hvor der indgik hhv. forskellige amfetaminpræparater, methylphenidat og atomoxetin:

- Roskell 2014 inkluderer 32 RCT (37)
- Stuhec 2015 inkluderer 28 RCT (38)
- Faraone 2010 inkluderer 23 RCT (39).

Kun tre af 32 RCT som indgik i metaanalysen af Roskell et al (37) omhandlede lisdexamfetamin. Disse tre studier var af 3-4 ugers varighed, og inkluderede overvejende patienter, som tidligere havde responderet utilstrækkeligt på methylphenidat (36,40,41). Metaanalysen fandt, at effekten af lisdexamfetamin var signifikant bedre på ADHD-symptomer end både methylphenidat og atomoxetin vurderet som den relative risiko for respons, men der er risiko for bias idet studierne overvejende inkluderede patienter der ikke responderede tilfredsstillende på methylphenidat. Den relative effekt for atomoxetin vs. lisdexamfetamin var 0,65 (CGI-I score på højst 2). Tilsvarende var den relative effekt for langtidsvirkende methylphenidat (Concerta) vs. lisdexamfetamin: 0,82. For methylphenidat med modificeret udløsning (Equasym XL, Medikinet XL) vs. lisdexamfetamin: 0,51. For korttidsvirkende methylphenidat (Ritalin) vs. lisdexamfetamin: 0,62 (37). De absolutte tal er imidlertid ikke opgjort, hvorfor det ikke er muligt at vurdere, om forskellen også er af klinisk relevans.

I metaanalysen af Stuhec et al. indgik 28 RCT af 2-12 ugers varighed (38). Heraf de samme 3 studier af lisdexamfetamin som i Roskell et al. Effekten af bupropion, atomoxetin, lisdexamfetamin og methylphenidat blev opgjort ift. placebo, men ikke sammenlignet indbyrdes. Effekttørrelsen synes umiddelbart størst for lisdexamfetamin ift. reduktion af ADHD symptomer (SMD -1,28; CI -1,84, -0,71) efterfulgt af methylphenidat (SMD -0,75; CI -0,98, -0,52) og atomoxetin (SMD -0,68; CI -0,76, -0,59). Dvs. med overlap af brede konfidensintervaller for især

lisdexamfetamin. Resultaterne for både lisdexamfetamin og methylphenidat var endvidere forbundet med stor heterogenitet (I^2 hhv. 88 % og 80 %) (38).

Begge metaanalyser har opgjort behandlingsophør uanset årsag. Stuhec et al finder signifikant færre behandlingsophør ved behandling med methylphenidat ift. placebo, hvorimod atomoxetin og lisdexamfetamin ikke adskiller sig fra placebo (38). Roskell et al har i stedet opgjort behandlingsophør ved de enkelte formuleringer af methylphenidat og finder her ingen forskel ift. lisdexamfetamin (37).

I metaanalysen af Faraone et al har man opgjort effekten for alle amfetaminpræparater samlet. Det var fortrinsvis studier af præparater, som indeholder en blanding af forskellige amfetaminsalte. Kun 1 studie inkluderede lisdexamfetamin (40). Der var en lille signifikant, men ikke klinisk relevant, bedre effekt på ADHD symptomer af amfetaminpræparaterne under ét ift. methylphenidat (forskell i effektstørrelse 0,27). NNT for amfetaminpræparaterne ift. placebo var 2.0 (1,7-2,2). NNT for methylphenidat ift. placebo var 2.6 (2,4-2,8). Tal for effekten af dexamfetamin er ikke angivet, men synes, ud fra de angivne funnelplots af placebokontrollerede studier, at være på niveau med andre amfetaminpræparater (39).

Effekt af guanfacin

Der er ikke publiceret studier hvor effekten af guanfacin er direkte sammenlignet med andre lægemidler. I et enkelt placebokontrolleret RCT med 338 børn, hvor atomoxetin indgik som aktiv reference, synes effekten af guanfacin som minimum at være på højde med atomoxetin, men studiet er ikke designet til at vise forskel mellem lægemidlerne. Gennemsnitsdosis var 3,6 mg (0,09 mg/kg) for guanfacin og 42,1 mg for atomoxetin (1,03 mg/kg) (42). Et RCT (påbegyndt i 2007) hvor 8 ugers behandling med guanfacin er sammenlignet med methylphenidat i hhv. monoterapi eller en kombination af de to lægemidler er afsluttet ifølge investigator og afventer publicering (se evt. clinicaltrials.gov/NCT00429273).

I en metaanalyse af 7 placebokontrollerede RCT af 6-16 ugers varighed medførte guanfacin signifikant bedre respons (vurderet som CGI-score ≤ 2) ift. placebo. (59 % vs. 33.3 %, NNT ca. 4 (3,3-4,8) (43).

Konklusion vedr. forskelle i effekt mellem lægemidlerne hos børn og unge

- Effekten af methylphenidat og atomoxetin (høj evidens) og methylphenidat og lisdexamfetamin (moderat evidens)¹ er ligeværdig hos børn og unge >6 år
- Lisdexamfetamin har muligvis lidt bedre effekt end atomoxetin ved behandling af børn og unge >6 år, som ikke har responderet på methylphenidat, men det er uvist om forskellen har klinisk relevans (meget lav evidens)^{1,2,3,4,5,6},
- Effekten af dexamfetamin er formentlig på niveau med methylphenidat (meget lav evidens)^{2,4,6}
- Effekten af guanfacin hos børn og unge >6 år synes at være på niveau med atomoxetin, men der er aktuelt ingen direkte sammenlignende RCT (lav evidens)^{2,6}.

1. Risiko for bias: Inklusion af patienter med utilstrækkeligt respons på methylphenidat

2. Indirekte relevans: Manglende direkte sammenligning mellem lægemidlerne

3. Indirekte relevans: Manglende tal ift. den kliniske relevans

4. Indirekte relevans: Manglende selvstændig opgørelse af effekten for de forskellige amfetaminpræparater.

5. Inkonsistens: Stor heterogenitet ($I^2 > 80\%$)

6. Upræcist estimat: Overlap af konfidensintervaller for de enkelte lægemidler

7.1.3 Effektforskelle mellem lægemidlerne hos voksne

Der er kun fundet to små studier, hvor lægemidlerne er direkte sammenlignet hos voksne med ADHD. Et ublindt RCT med 63 patienter fandt ingen forskel mellem methylphenidat og atomoxetin i reduktion i ADHD-symptomer eller bivirkninger (44). Et dobbeltblindt cross-over studie med kun 17 patienter fandt ikke forskel i relevante effektmål mellem guanfacin og dexamfetamin (45). Grundet stor risiko for bias, herunder type 2 fejl, tillægges disse resultater ikke nogen vægt.

Methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin

Effekten af methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin over for placebo er vist i flere tidligere metaanalyser (46-49), og senest i Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje fra 2015, der medtager publiceret litteratur til og med januar 2014 (21). RADS har i litteratursøgningen ikke fundet nyere RCT.

Sundhedsstyrelsen konkluderer, på baggrund af placebo-kontrollerede studier, at både methylphenidat (lav evidens), atomoxetin (meget lav evidens) og lisdexamfetamin (lav evidens) kan overvejes til behandling af ADHD hos voksne. Effekten af methylphenidat angives som "gavnlig effekt", atomoxetin som "lille effekt" og lisdexamfetamin som "stor effekt" – dog med en bemærkning om, at studierne på forhånd havde ekskluderet patienter som ikke tidligere havde responderet på "amfetaminpræparater". Der var endvidere stort frafald i studierne. Effekten kan derfor være overestimeret, og bivirkningerne tilsvarende underestimeret. Sundhedsstyrelsen har ikke fundet studier, hvor lægemidlerne er direkte sammenlignet, og angiver endvidere, at evidenskvaliteten ikke tillader en indirekte sammenligning mellem lægemidlerne. Iht. GRADE blev der givet en svag anbefaling for anvendelsen af alle tre lægemidler, men ingen anbefalinger for valget imellem dem. Baggrunden for den svage anbefaling er den lave kvalitet af evidensen sammenholdt med de rapporterede skadevirkninger (21).

Behandlingsophør

En metaanalyse, hvor der indgik forskellige formuleringer af methylphenidat fandt en tendens til flere behandlingsophør ved methylphenidat end for placebo, men forskellen var kun signifikant for den langtidsvirkende formulering (Concerta), hvilket var baseret på et studie af længere varighed end de øvrige studier (21,47).

For atomoxetin fandt en metanalyse, at signifikant flere patienter ophørte med behandlingen ift. placebo (48). For lisdexamfetamin fandt en metaanalyse på basis af 4 studier ikke signifikant forskel i behandlingsophør ift. placebo. Der er var primært tale om kortvarige studier af 4-6 ugers varighed (49).

Dexamfetamin

Dexamfetamin indgik ikke i Sundhedsstyrelsens vurdering. I RADS litteratursøgning er der fundet et Cochrane-review som viser effekt på sværhedsgraden af ADHD-symptomerne hos voksne (-0,60 CI -1,00; -0,20) (50). Dette estimat er baseret på tre RCT, hvoraf kun ét i sig selv fandt signifikant forskel fra placebo. Der er uklar beskrivelse af randomisering og blinding i alle 3 studier.

Dexamfetamin er ikke aktuelt anbefalet til voksne i Sundhedsstyrelsens retningslinjer og vejledninger, men NICE angiver, at dexamfetamin, ligesom atomoxetin, kan overvejes ved manglende respons på methylphenidat (22).

Guanfacin

Der er ikke fundet RCT, som sufficient belyser effekten guanfacin hos voksne.

Konklusion vedr. forskelle i effekt mellem lægemidlerne hos voksne

- Effekten af methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfamin er formentlig ligeværdig hos voksne (meget lav evidens)^{1,2}
- Effekten af dexampfetamin er formentlig på niveau med de øvrige lægemidler (meget lav evidens)^{2,3,4}
- Effekten af guanfacin er ikke sufficient undersøgt hos voksne (ingen evidens)

1. Sundhedsstyrelsen vurderer iht. GRADE, at der er lav til meget lav evidens for de enkelte præparater
2. Indirekte relevans: Lægemidlerne er ikke sammenlignet indbyrdes
3. Risiko for bias: Uklar beskrivelse af randomisering og blinding
4. Upræcist estimat: Bredt konfidensinterval

7.1.4 Effektforskelle mellem forskellige methylphenidat formuleringer

Sundhedsstyrelsen Nationale Kliniske Retningslinjer og vejledninger forholder sig ikke til de forskellige formuleringer af methylphenidat. NICE anbefaler, at man kan overveje at anvende en depotformulering af methylphenidat af hensyn til compliance og de praktiske og psykologiske udfordringer der kan være i, at barnet eksempelvis skal tage flere tabletter i løbet af skoledagen. Hurtigtvirkende methylphenidat kan overvejes i opstartsfasen, mhp at bestemme den korrekte dosis, eller ifald der er brug for en mere fleksibel dosering. NICE har derimod ikke forholdt sig til de forskellige depotformuleringer.

I den systematiske litteratursøgning blev der fundet to metaanalyser som belyser spørgsmålet vedrørende forskelle i effekt mellem forskellige depotformuleringer.

I en metaanalyse af 13 RCT med i alt 882 børn og unge, sammenlignede man effekten af hhv. hurtigtvirkende methylphenidat og forskellige methylphenidat depotformuleringer på symptomerne hyperaktivitet/impulsivitet. Der blev ikke fundet entydig forskel i hhv. forældrenes og lærernes vurdering. Forældrene anførte bedre effekt af depotformuleringerne end af hurtigtvirkende methylphenidat (SMD -0,31) på hyperaktivitet/impulsivitet, hvorimod lærerne anførte bedre effekt af hurtigtvirkende methylphenidat ift. depotformulering på hyperaktivitet (SMD 0,29). Forskellene er dermed af begrænset klinisk relevans (51).

Den anden metaanalyse (52) inkluderede fortrinsvis farmakokinetiske og observationelle studier og kun 2 RCT, hvoraf det ene omhandlede skift i behandling. Det andet er et dobbeltblindet crossover RCT med 113 børn og unge i alderen 6-16 år med ADHD og evt. comorbiditet i form af ODD eller CD. Patienterne blev randomiseret til 3 ugers behandling med Concerta i doseringen 18-36 mg eller Medikinet CR 10, 20 og 30 mg. Forfatterne konkluderer, at Medikinet CR har bedre effekt om morgenen, mens Concerta har bedre effekt om eftermiddagen.

Forskellene kan forklares ud fra præparaternes farmakokinetiske profil, idet virkningsprofilerne af de enkelte formuleringer er konsistent med plasmakoncentrationsprofilerne (23). Den maksimale plasmakoncentration af Medikinet CR ses efter 1-2 timer, mens der for Concerta opnås maksimal plasmakoncentration efter 6-8 timer (se tabel nedenfor).

Tid til maksimal plasmakoncentration og varighed af effekt for de forskellige formuleringer

Lægemiddel og Formulering	Præparater	Tid til Cmax	Varighed af effekt
Methylphenidat alm. tabletter	Medicebran Medikinet Methylphenidat Motiron Ritalin	1-2 timer	3-4 timer
Methylphenidat depotformulering el. modifieret udløsning	Equasym Depot	1-2 timer (første peak)	Ca. 8 timer
	Concerta Methylphenidat "Sandoz" Conmet 18,36,54 mg	6-8 timer (andet peak)	Ca. 12 timer
	Medikinet CR Medikinet EM	1-2 timer (første peak)	Ca. 8 timer
	Ritalin LA Ritalin Uno	1-2 timer (første peak)	Ca. 8 timer

Kilde: Produktresuméer for de enkelte præparater samt promedicin.dk

Konklusion ift. effekt af forskellige formuleringer af methylphenidat

- Tid til virkning indtræder og virkningsvarighed adskiller sig for de forskellige langtidsvirkende formuleringer (moderat evidens)¹, men det er usikkert hvorvidt forskellene er af klinisk relevans.

1. Manglende direkte sammenligning mellem formuleringerne på nær et enkelt studie.

7.2 Bivirkninger (korttidsstudier)

7.2.1 Bivirkninger ift. placebo på kort sigt

De hyppigste bivirkninger af psykostimulantia hos børn ift. placebo er nedsat appetit, mavesmerter og hovedpine. For de enkelte lægemidler er der i varierende grad rapporteret kvalme, søvnbesvær, somnolens, angst, depression, nervøsitet, irritabilitet, aggression, væggtab, tics, mundtørhed samt øget puls og blodtryk (53). Der henvises endvidere til de respektive produktresuméer.

Der er ikke sikre holdepunkter for påvirkning af den elektrokardiografiske repolarisering (QT og korrigeret QT (QTc)). Ifølge produktresuméerne har undersøgelser af methylphenidat og amfetaminpræparater og QTc ikke vist en sammenhæng. Produktresumeet for atomoxetin skiller sig ud fra de andre lægemidler ved at der er angivet forsigtighed ved brugen af QTc forlængende lægemidler. Begrundelsen beror på et QTc-studie, hvor QTc intervallet ikke blev forlænget mere end ved placebo i maksimalt forventede plasma koncentrationer; men ved øget atomoxetinkoncentration var der en lille øgning i QTc-intervallet. Det er vigtigt at understrege, at dette beror på supramaksimale koncentrationer og desuden i en dosering som overskrider den maksimalt anbefalede daglige dosis. RADS vurderer derfor, at QTc forlængelse ikke er en bekymring ved behandling med atomoxetin i monoterapi, men at det kan have betydning ved samtidig anvendelse af andre lægemidler med QTc forlængende virkning (se afsnit 7.6).

Guanfacin er oprindeligt udviklet mod hypertension, og har en anderledes bivirkningsprofil end psykostimulantia. I studierne med ADHD-patienter ses et lille fald i både puls og blodtryk. Meget almindelige bivirkninger ift. placebo er somnolens (NNH=3), hovedpine (NNH=9) og træthed (NNH=8). Almindelige bivirkninger ($\geq 5\%$ ift. placebo) er øvre mavesmerter og sedation. I studierne er der endvidere observeret risiko for bradycardi, syncope, blodtryksstigning efter seponering, vægtøgning, samt ikke klinisk relevant QT-forlængelse inden for de godkendte dosisinterval. Endvidere mangler langtidsdata. Lægemidlet er under skærpet bivirkningsovervågning. Der henvises endvidere til produktresuméet.

7.2.2 Forskelle i bivirkninger mellem lægemidlerne hos børn

Der er ikke fundet systematiske reviews som belyser forskellene i bivirkninger mellem de enkelte lægemidler. I den systematiske litteratursøgning blev der fundet 11 sammenlignende RCT, der således er højest mulig evidens. Herudover blev der fundet et placebo-kontrolleret studie af guanfacin, hvor atomoxetin indgår som aktiv reference. Se oversigten nedenfor.

Oversigt over RCT med direkte sammenligning mellem lægemidlerne

Reference	Patienter	Alder	Varighed uger	Design	Blinding	MPH	ATX	LIX	DEX	GUA	Kvalitet af studie
Coghill 2013 (36)	336	6-17 år	7	parallel	dobbelt	X		X			Høj
Dittmann 2013 (54)	267	6-17 år	9	parallel	dobbelt		X	X			Høj
Ramtvedt 2014 (55)	36	9-14 år	2	cross-over	enkelt	X			X		Meget lav ^{1,2,3}
Hervas 2014 (42)	338	6-17 år	10-13	parallel	dobbelt		X			X	Høj
Garg 2014 (56)	69	6-14 år	8	parallel	ublin-det	X	X				Lav ^{1,2}
Kemner 2005 (34)	1323	6-12 år	3	parallel	ublin-det	X	X				Lav ^{1,3,4}
Kratochvil 2002 (57)	228	7-15 år	10	parallel	ublin-det	X	X				Lav ^{1,2}
Newcorn 2008 (58)	516	6-16 år	6	parallel	dobbelt	X	X				Høj
Sangal 2006 (59)	85	6-14 år	6-7	cross-over	dobbelt	X	X				Moderat ²
Wang 2007 (60)	330	6-16 år	8	parallel	dobbelt	X	X				Moderat ⁴
Yildiz 2011 (35)	30	8-14 år	12	parallel	ublin-det	X	X				Lav ^{1,2}

Evidensen fra de enkelte studierne er nedgraderet pga. følgende risiko for bias:

1. Manglende blinding
2. Lavt patientantal el. stort frafald med risiko for at overse en klinisk relevant forskel i bivirkninger
3. Kort varighed med risiko for at overse en forskel i bivirkninger
4. Ikke relevant dosisforhold mellem lægemidlerne (fx for høj dosis atomoxetin og deraf flere bivirkninger el. omvendt).

Generelt er de fleste studier ikke designet til at vise forskel i bivirkninger, hvorfor det sjældent fremgår om evt. forskelle er signifikante. I det følgende nævnes de forskelle som artiklerne angiver som statistisk signifikante. En numerisk forskel i bivirkninger vil kun blive nævnt såfremt størrelsen er af klinisk relevans (svarende til NNH <10), idet type-2 fejl ikke kan udelukkes.

Bivirkninger af methylphenidat vs. atomoxetin

Der er fundet 7 sammenlignede RCT af varierende kvalitet mht. patientantal, blinding og varighed.

I et dobbeltblindet RCT blev 516 patienter i alderen 6-16 år randomiseret til 6 ugers behandling med atomoxetin, methylphenidat eller placebo i 6 uger. Gennemsnitsdosis var 39,9 mg (1,16 mg/kg) for methylphenidat og 53 mg (1,45 mg/kg) for atomoxetin. Der var ikke forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger eller TEAEs. Sløvhed sås signifikant hyppigere ved atomoxetin end ved methylphenidat (6 % vs. 2 %), hvorimod søvnbesvær sås signifikant hyppigere ved methylphenidat (8 % vs 4 %). Forskellene er dog små og dermed af tvivlsom klinisk relevans. Methylphenidat medførte desuden et signifikant større vægttab ift. atomoxetin (300 g). Atomoxetin resulterede i signifikant højere hjertefrekvens (6,4 bpm vs. 3,0 bpm for methylphenidat). Der var ikke forskel i blodtrykstigning (58).

I et andet dobbeltblindet RCT blev 330 patienter i alderen 6-16 år randomiseret til enten atomoxetin 1 gang daglig eller methylphenidat 2 gange dagligt i 8 uger. Den gennemsnitlige dosis var hhv. 17,8 mg (0,52 mg/kg) for methylphenidat og 44,4 mg (1,37 mg/kg) for atomoxetin, hvilket er en relativ høj dosis af atomoxetin i forhold til dosis af methylphenidat (dosisforhold 1:2,5. Der var dog ikke forskel i effekten). Der var signifikant flere TEAEs ved atomoxetin end

ved methylphenidat (86,6 % vs. 67,5 %), og signifikant flere ophørte med atomoxetin end med methylphenidat pga. bivirkninger (11 % vs. 3,6 %). Signifikant flere oplevede anoreksi (37,2 % vs. 25,3 %), (kvalme 20,1 % vs. 10,2 %) og sløvhed (26,2 % vs. 3,6 %) og vægttab (-1,2 kg vs. -0,4 kg). Der var ikke forskel i hovedpine eller mavesmerter. Puls og blodtryk blev ikke rapporteret (60). Som nævnt er der her anvendt en relativt højere dosis af atomoxetin, som også er højere end den maxdosis, som er angivet i produktresuméet. Resultaterne fra dette studie tillægges derfor ikke større vægt.

I et dobbeltblindet crossover studie med 85 patienter i alderen 6-14 år, hvor hver behandlingsperiode var 6-7 uger efterfulgt af 10-20 dages medicinfri periode, var effekten på tid til indsovning et primært effektmål. Methylphenidat blev givet 3 gange daglig og atomoxetin 2 gange daglig (sidste dosis inden kl. 17). Gennemsnitsdosis var hhv. 42,3 mg (1,1 mg/kg) og 58,3 mg (1,56 mg/kg) per dag. Methylphenidat medførte signifikant længere indsovningstid end atomoxetin (39 vs. 12 min, forskel 27 min). Atomoxetin var også signifikant bedre på flere sekundære søvnparametre. Mht. øvrige bivirkninger medførte methylphenidat signifikant hyppigere nedsat appetit end atomoxetin (24 % vs. 11 %). Der var en trend imod mere sløvhed ved behandling med atomoxetin (15 % vs. 4 %, p 0,057), men ingen forskel i hovedpine, irritabilitet eller mavesmerter. Atomoxetin medførte i forhold til methylphenidat signifikant større stigning i både hjertefrekvens (6,36 slag/minut vs. -1,18 slag/minut målt ved EKG) og diastolisk blodtryk (7,14 mmHg vs. 2,79 mmHg) (59).

De øvrige 4 RCT er alle ublindede, hvorfor kvaliteten af evidensen er nedgraderet min. 1 niveau, og dermed tillægges mindre vægt i den samlede vurdering.

Det første var et stort, men ublindt RCT med 1.323 patienter i alderen 6-12 år som blev randomiseret 2:1 til 3 ugers behandling med methylphenidat i depotformulering eller atomoxetin 1 gang daglig. Den gennemsnitlige dosis ved uge 3 var 32,7 mg (1,0 mg/kg) for methylphenidat og 36,7 mg (1,1 mg/kg) for atomoxetin. Der var ikke forskel i TEAEs eller behandlingsophør pga. bivirkninger, og der blev heller ikke fundet kliniske relevante forskelle i andre bivirkninger (Kemner 2005). Dosis af atomoxetin var dog relativt lav ift. dosis af methylphenidat (forhold 1:1), hvilket også resulterede i en signifikant ringere effekt af atomoxetin. Hyppigheden af bivirkninger var i det hele taget relativt lav ift. andre studier, hvilken kan hænge sammen med studiets korte varighed (34).

I et andet ublindt RCT blev 228 patienter i alderen 7-15 år (piger 7-9 år, drenge 7-15 år) randomiseret i forholdet 4:1 til 10 ugers behandling med atomoxetin eller methylphenidat. De fleste patienter havde comorbiditet (fortrinsvis ODD). Dosis af atomoxetin blev differentieret for 10 patienter som var CYP2D6 poor metabolizer. Den gennemsnitlige dosis var her 0,48 mg/kg mod 1,4 mg/kg for de øvrige patienter. Den gennemsnitlige dosis af methylphenidat var 0,85 mg/kg (dosisforhold 1:1,6 for normale metabolizers). Der var et relativt stort frafald i studiet. Hhv. 5 % i atomoxetingruppen og 11 % i methylphenidatgruppen ophørte behandlingen pga. bivirkninger, men forskellen var ikke signifikant. Der blev ikke set signifikante forskelle i blodtryk og puls eller andre bivirkninger (57).

I et mindre ublindt RCT med 69 patienter i alderen 6-14 år, som løb over 8 uger blev der ikke fundet signifikante forskelle i bivirkninger mellem methylphenidat og atomoxetin, men qua det lille patientantal er der heller ikke tilstrækkelig power til at vise en eventuel forskel. Ifølge opgørelsen synes atomoxetin umiddelbart hyppigere at være fundet med irritabilitet (19 % vs. 6 %) og sløvhed (17 % vs. 3 %), hvorimod methylphenidat lidt hyppigere synes at give nedsat appetit (44 % vs. 33 %). Der sås ingen forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger, kvalme eller søvnbesvær. TEAEs og alvorlige bivirkninger, samt data for blodtryk og puls er ikke rapporteret (56).

Slutteligt har et lille ublindt RCT randomiseret 30 patienter i alderen 8-14 år til 12 ugers behandling med atomoxetin (gennemsnitsdosis 1.28 mg/kg) eller methylphenidat (1,07 mg/kg). Der var ingen signifikante forskelle i bivirkninger, men studiet er heller ikke designet hertil qua det lille patientantal. Ud fra de absolutte tal fandtes atomoxetin hyppigere end methylphenidat at medføre kvalme (71 % vs. 42 %), anoreksi (86 % vs. 75 %), væggtab (57 % vs. 42 %) og mavesmerter (57 % vs. 25 %), men det er som sagt baseret på meget få patienter. Puls og blodtryk er ikke rapporteret (35).

Bivirkninger af lisdexamfetamin og dexamfetamin vs. methylphenidat eller atomoxetin

I et dobbeltblindt RCT med 336 patienter i alderen 6-17 år synes lisdexamfetamin (53,8 mg) hyppigere at medføre nedsat appetit (25 % vs. 15 %), og tilsvarende væggtab end methylphenidat (45,4 mg). Der blev observeret stigning i puls og blodtryk for både lisdexamfetamin og methylphenidat, og ikke signifikant forskel i forhold til kardiell påvirkning. Der blev ikke fundet kliniske relevante forskelle for TEAEs, alvorlige bivirkninger, behandlingsophør pga. bivirkninger, søvnbesvær, hovedpine eller mavesmerter, men grundet få hændelser er der stor usikkerhed (36).

I et enkelt-blindt crossover RCT på 6 uger blev 34 patienter i alderen 9-14 år randomiseret til to ugers behandling med dexamfetamin, methylphenidat og placebo. Det primære mål var bivirkninger opgjort via en let modificeret udgave af Barkleys Side Effect Rating Scale (SERS). Dosis blev øget i uge 2 til hhv. 20 mg dexamfetamin og 40 mg methylphenidat. Der var ingen forskelle i nogle af de for RADS udvalgte bivirkningsmål. Til gengæld oplevede signifikant flere forældrene, at deres børn som værende i et usædvanligt højt stemningsleje når de fik dexamfetamin i forhold til når de fik methylphenidat (15 vs. 5 børn) (55).

I et 9-ugers dobbeltblindt RCT med 267 patienter i alderen 6-17 år, som tidligere havde oplevet utilstrækkelig respons på methylphenidat synes lisdexamfetamin (52,5 mg) hyppigere at medføre nedsat appetit i forhold til atomoxetin (40,2 mg) (26 % vs. 10 %) og tilsvarende væggtab. Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i TEAEs, behandlingsophør pga. bivirkninger, hovedpine, kvalme, søvnbesvær, irritabilitet, mavesmerter, puls eller blodtryk, men der er grundet få hændelser stor usikkerhed (54).

Guanfacin vs. atomoxetin

Et placebo-kontrolleret dobbeltblindt 10-13 ugers RCT af guanfacin med i alt 338 børn i alderen 6-17 år, hvor atomoxetin indgik som aktiv reference tyder på, at guanfacin hyppigere medfører somnolens (43,9 % vs. 17,9 %). Atomoxetin medførte hyppigere kvalme (27 % vs. 16 %), opkastning (16,1 % vs. 5,3 %) og nedsat appetit (28 % vs. 13 %). Guanfacin medførte en gennemsnitlig reduktion i puls, systolisk og diastolisk blodtryk (hhv. -3,1 bpm, -2,9 og -3,5 mmHg ift. placebo), hvorimod atomoxetin medførte en stigning (hhv. 2,9 bpm, 1,1 og 1,3 mmHg). Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i alvorlige bivirkninger, behandlingsophør pga. bivirkninger, søvnbesvær, hovedpine, mavesmerter eller angst. Gennemsnitsdosis for guanfacin var 3,6 mg (0,09 mg/kg) og 42,1 mg for atomoxetin (1,03 mg/kg) (42).

7.2.3 Forskelle i bivirkninger mellem lægemidlerne hos voksne

Hos voksne ses der som udgangspunkt de samme bivirkninger som hos børn og unge, men andre bivirkninger såsom seksuelle forstyrrelser eller kraftig svedtendens kan også have betydning for, hvorvidt behandlingen accepteres.

I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje (21) er der anvendt forskellige bivirkningsmål for de 3 lægemidler. I flere tilfælde er samme bivirkning opgjort forskelligt (fx angives blodtryksstigning for methylphenidat som standardafvigelse fra placebo, mens det for atomoxetin angives i mmHg), hvilket vanskeliggør en sammenligning af estimer på tværs. Bivirkninger som er angivet i absolutte tal for mindst to af de tre lægemidler er angivet nedenfor. Det skal erindres, at disse tal bygger på lav eller meget lav evidenskvalitet, samt at kvaliteten yderligere svækkes ved en indirekte sammenligning mellem tallene. Absolut forskel ift. placebo angivet i parentes.

Umiddelbart synes atomoxetin at have lidt lavere risiko for nedsat appetit end både methylphenidat og lisdexamfetamin (NNH ca. 9-10), men til gengæld større risiko for kvalme i forhold til især lisdexamfetamin (NNH ca. 8), hvilket også er i overensstemmelse med fundet i studierne for børn og unge. Der synes ikke forskel i de øvrige nævnte bivirkninger. Der er ikke fundet systematiske opgørelser over forskelle i øvrige bivirkninger.

Der er ikke fundet systematiske opgørelser af bivirkninger for dexamfetamin og guanfacin. Mht. dexamfetamin er det en klinisk erfaring, at det ved kvalme ved methylphenidat kan hjælpe at skifte til dexamfetamin, men dette er aktuelt ikke understøttet af kliniske studier. Som tidligere nævnt fandt et komparativt studie med børn ikke forskel i bivirkninger mellem dexamfetamin og methylphenidat (44).

	Methylphenidat	Atomoxetin	Lisdexamfetamin
Nedsat appetit	75/1000 vs. 286 per 1000* (21,1 %)	29/1000 vs. 122/1000* (9,3 %)	29/1000 vs. 220/1000* (19,1 %)
Søvnløshed	90/1000 vs. 173/1000* (4,7 %)	64/1000 vs. 118/1000* (5,4 %)	40/1000 vs. 86/1000 NS (4,6 %)
Kvalme	52/1000 vs. 132/1000* (8 %)	52/1000 vs. 198/1000* (14,6 %)	22/1000 vs. 39/1000 NS (1,7 %)
Seksuelle (erektile dysfunktion /nedsat libido)	9/1000 vs. 37/1000* (2,8 %)	8/1000 vs. 46/1000* (3,8 %) / 21/1000 vs. 69/1000* (4,8 %)	Ikke opgjort
Irritabilitet	Ikke opgjort	40/1000 vs. 73/1000* (3,3 %)	24/1000 vs. 50/1000 NS (2,6 %)
Træthed	Ikke opgjort	60/1000 vs. 95/1000* (3,5 %)	80/1000 vs. 42/1000* (3,8 %)

Kilde: Sundhedsstyrelsen nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af voksne med ADHD (21)

Konklusion om bivirkninger hos børn og voksne

- Atomoxetin synes hos **børn** at medføre færre søvnvanskeligheder og mindre appetitnedsættelse end methylphenidat, men til gengæld mere sløvhed og øget hjertefrekvens (moderat evidens)¹ og muligvis mere kvalme og blodtryksstigning (lav evidens)¹
- Hos **voksne** synes atomoxetin også at medføre mindre appetitnedsættelse og mere kvalme end methylphenidat, men ikke søvnløshed (meget lav evidens)¹
- Lisdexamfetamin medfører hos **børn** højere grad af appetitnedsættelse og deraf risiko for vægttab end både methylphenidat og atomoxetin (høj evidens)¹. Tilsvarende er ikke set for **voksne** (meget lav evidens)¹
- Guanfacin medfører hos **børn** et lille fald i puls og blodtryk og giver mindre kvalme og nedsat appetit ift. atomoxetin, men markant hyppigere somnolens (høj evidens)¹
- Bivirkningsfrekvensen af dexamfetamin ift. øvrige lægemidler kan ikke vurderes (meget lav evidens)¹.

¹ Jf. evidenskvaliteten af de enkelte RCT jf. oversigten s. 17

7.3 Dosisøgning

Såfremt der ikke er forventet effekt af den iværksatte behandling, men behandlingen tåles uden markante bivirkninger, kan det i praksis af og til være relevant at afsøge, om der er yderligere effekt at hente ved at øge dosis ud over den maxdosis, der er angivet i produkt-resuméet, inden evt. skift til anden behandling.

Maxdosis ifølge de godkendte produktresuméer

Lægemiddel	Max døgndosis børn	Max døgndosis voksne
Methylphenidat	54-60 mg*	80 mg
Atomoxetin under 70 kg over 70 kg:	1,2 mg/kg** 100 mg***	100 mg***
Lisdexamfetamin	70 mg	70 mg
Dexamfetamin	40 mg	Ikke godkendt
Guanfacin 6-12 år (min. 25 kg): 13-17 år: < 41,5 kg < 49,5 kg < 58,5 kg ≥ 58,5 kg	4 mg 4 mg 5 mg 6 mg 7 mg	Ikke godkendt

* Den angivne maxdosis for methylphenidat svarer til den højest tilgængelige styrke af de forskellige præparater

** Sikkerheden ved daglige doser på over 1,8 mg/kg/dag er ikke systematisk evalueret

*** Sikkerheden ved enkelt dosis over 120 mg eller en samlet daglig dosis over 150 mg er ikke systematisk evalueret

7.3.1 Dosisøgning hos børn

Ved manglende effekt hos børn og unge anbefaler NICE (22), at man overvejer at afsøge højere dosering end rekommanderet under forudsætning af, at andre forhold der kunne spille ind på dette er afdækkede og taget højde for. Ifølge NICE kan man overveje at optitrere til følgende maxdoser:

- Methylphenidat (alle formuleringer): Op til 0,7 mg/kg/dosis op til 3 gange dagligt eller en total daglig dosis på 2,1 mg/kg/dag (max 90 mg/dag)
- Atomoxetin: Op til 1,8 mg/kg/dag (max 120 mg/dag)
- Dexamfetamin: Op til 40 mg/dag (svarer til produktresuméets angivelser).

NICE anbefaler, at man i givet fald følger barnet eller den unge tæt for evt. bivirkninger som følge af den høje dosering.

Sundhedsstyrelsens Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) anbefaler i en artikel fra januar 2016 de samme maxdoser til børn som NICE. Samme oplysninger fremgår af promedicin.dk.

For børn og unge er der således overensstemmelse mellem anbefalingerne fra de kilder som lægerne typisk anvender til viden om lægemidler i den daglige klinik.

I litteratursøgningen blev der fundet 85 artikler, hvoraf de 12 omhandlede doseringer over maxdosis iht. produktresumé. Heraf blev to ekskluderet. Et studie fordi det var en samling kasuistikker omkring forgiftninger med methylphenidat, som ikke så på effekt, men kun på forgiftningssymptomer. Et andet fordi det kun så på plasmakoncentration. Af de 10 tilbage-værende studier var 4 studier med børn og 6 studier med voksne. Det ene studie med voksne blev efterfølgende ekskluderet fordi effekt og bivirkninger ikke var opgjort specifikt for de høje doser.

De 4 studier for børn omhandlede methylphenidat eller atomoxetin.

I et ukontrolleret dosis-respons studie, hvor unge mellem 13-18 år blev behandlet med depot-methylphenidat i doser op til 72 mg/døgn, (1,84 mg/kg), var det nødvendigt at øge dosis til mere end 54 mg/døgn hos over 2/3 af patienterne for at opnå respons. Der blev set et lineært dosis-respons forhold for effekt ved doser op til 72 mg/døgn, men ikke en større incidens af bivirkninger. Man kunne ikke påvise, at vægt var den betydende faktor for optimal dosis. (61).

Et 6 måneders ukontrolleret dosis-eskaleringsstudie med 114 unge mellem 12 og 18 år viste, at methylphenidat i doser op til 91 mg/døgn (1,5 mg/kg) var effektivt, men kan give en lille signifikant blodtrykstigning. Denne blodtrykstigning er tilsvarende for behandling med moderate doser methylphenidat. Over 50 % af patienterne fik efter 6 uger over 72 mg/døgn, og efter 6 måneder var der stadig over 50 % af patienterne som fik over 72 mg/døgn. Dette tyder på at dosis over 72 mg/døgn er effektivt og tolereret (62).

De to ukontrollerede studier tyder på at der kan være behov for at behandle nogle børn og unge med 72 mg methylphenidat eller mere, men at der muligvis er en øget risiko for blodtrykstigning (meget lav evidens).

For atomoxetin finder et ukontrolleret dosis-responsstudie med børn og unge ikke forskel i effekt mellem 1,2 mg/kg/døgn (=maxdosis iht. produktresumé) og 1,8 mg/kg/døgn (63).

Dette støttes af en opgørelse baseret på data fra to RCT, som heller ikke finder forskel i effekt mellem 1,2 mg/kg og doser op til 3,0 mg/kg/døgn (64). Man konkluderer desuden, at der ikke er stor forskel i bivirkningsprofilen mellem doserne 1,2 mg/kg/døgn og 1,8 mg/kg/døgn. Det ene RCT inkluderede 122 patienter, som tidligere ikke havde responderet på atomoxetin i almindelige doser. Patienterne blev randomiseret dobbeltblindet til enten fortsat behandling med atomoxetin 0,8-1,8 mg/kg/døgn eller optitrering til doser op til 3 mg/kg/døgn. I studiet er de extensive metabolisere som ikke kunne tolerere dosis på 1,2 mg/kg/døgn ekskluderet, da de skønnes ikke at kunne tåle højere doser. Poor metabolisere uden respons på 1,2 mg/kg/døgn er ligeledes blevet ekskluderet af studiet. Der blev ikke set nogen signifikante forskelle i bivirkningsprofilen mellem de to grupper, men numerisk set var bivirkningsfrekvensen marginalt højere i højdosisgruppen. I det andet RCT blev 125 patienter randomiseret til dobbeltblindet behandling med atomoxetin 1,2 mg/kg/døgn eller 1,8-2,4 mg/kg/døgn.

Effekt-mæssigt kunne der ikke vises forskel mellem de to grupper i nogen af de to delstudier, men der blev set en ikke-signifikant forskel i bivirkningen opkast (64). Da der er tale om konsistente data fra to dobbeltblindende, men mindre RCT som ikke er selvstændigt rapporteret må kvaliteten af evidensen vurderes at være af moderat kvalitet.

Resultaterne tyder således på, at der ikke er evidens for at behandle børn og unge med atomoxetin i doser over 1,2 mg/kg/døgn, hvilket dog ikke udelukker, at få patienter vil have gavn af øget dosis jf. anbefalingerne fra NICE om, at dosisøgning op til 1,8 mg/kg i særlige tilfælde kan overvejes. Der er fundet evidens af lav kvalitet, der indikerer at bivirkningsprofilen ved 1,2 mg/kg/døgn ikke er anderledes fra doseringen 1,8 mg/kg. Dette udelukker dog ikke en mulig øget risiko for Qtc-forlængelse.

7.3.2 Dosisøgning hos voksne

Ved manglende effekt hos voksne anbefaler NICE (22), at man titrerer op til følgende maxdoser:

- Methylphenidat: Op til 100 mg/dag.
- Atomoxetin: Op til 120 mg/dag.
- Dexamfetamin: Op til 60 mg/dag.

IRF anbefaler derimod, at man kan titrere op til maksimalt følgende doser:

- Methylphenidat: Op til 150 mg/dag.
- Atomoxetin: Op til 100 mg/dag.

Ifølge forfatteren til afsnittet om ADHD på promedicin.dk vil vedligeholdelsesdosis hos de fleste patienter erfaringsmæssigt være 30-150 mg daglig for methylphenidat og 15-80 mg for dexamfetamin. Det angives også, at det i sjældne tilfælde kan være nødvendigt at give højere doser (65). Dette er således over den angivne maxdosis for voksne i produktresuméet for methylphenidat på 80 mg. Dexamfetamin er ikke godkendt hos voksne. For lisdexamfetamin er den angivne maxdosis for voksne 70 mg, hvilket svarer til ca. 20 mg dexamfetamin.

For voksne er der således stor uoverensstemmelse om maxdosis af methylphenidat mellem de forskellige kilder, idet anbefalingen varierer fra 80-150 mg.

I litteratursøgningen er der fundet 5 referencer, hvor man har undersøgt effekt og/eller bivirkninger af højdosisbehandling. Den ene artikel er et systematisk review fra 2000, som konkluderer, at der på de foreliggende kliniske og eksperimentielle data ikke er evidens for at anvende doser af methylphenidat over 1 mg/kg eller dexamfetamin over 0,5 mg/kg per døgn (66). For en person på 80 kg svarer dette til den maxdosis af methylphenidat, som er angivet i produktresuméet. Maxdosis for dexamfetamin er ikke angivet for voksne.

Blandt de resterende 4 studier var kun et enkelt RCT (67), men det er vigtigt at fremhæve, at randomiseringen går på medicin vs. placebo og ikke på de enkelte doser, hvorfor evidensen herfra som udgangspunkt må betragtes som værende af lav (eller meget lav) kvalitet. Resten er ukontrollerede studier og dermed af meget lav evidenskvalitet.

I det nævnte RCT blev 226 voksne randomiseret dobbeltblindet til 7 ugers behandling med methylphenidat depotformulering eller placebo. Patienterne blev optitreret fra 36 mg til optimal dosis med dosisøgning i trin á 18 mg per 1 uge til max 108 mg. Ved bivirkninger var det tilladt at reducere dosis med et trin. Ved studiets afslutning var 39 (35 %) af de 110 patienter som fik methylphenidat optitreret til mere end 80 mg (maxdosis iht. produktresumé) og 28 patienter (25 %) forblev på denne dosis. Således fik 14,5 % en daglig dosis methylphenidat på 90 mg og 20,9 % fik en daglig dosis på 108 mg. Bivirkninger opstod hyppigst ved den lave dosis på 36 mg, som var startdosis for alle patienter, hvilket alene afspejler, at bivirkningerne oftest opstår i løbet af de første uger af behandlingen. Til gengæld synes anvendelsen af doser over det max anbefalede hyppigere at føre til dosisreduktion pga. bivirkninger. Således fik

17,2 % af de patienter, som var optitreret til 108 mg, efterfølgende reduceret dosis som følge af bivirkninger. Blandt de som blev optitreret til 90 mg fik 13,3 % reduceret dosis. For de lavere doser på 54 og 72 mg var det kun hhv. 3,8 % og 5 % af patienterne som fik reduceret dosis pga. bivirkninger. Data for puls og blodtryk er ikke opgjort per dosis. Der sås ingen alvorlige bivirkninger ved nogle af de anvendte doser (67).

I et ukontrolleret studie med 550 voksne, hvor dosis af methylphenidat blev optitreret til mest effektive tolereret dosis endte 17,1 % af patienterne med en dosis på 90 mg og 13,5 % på en dosis på 108 mg, hvilket var max tilladte dosis i studiet (68).

For atomoxetin er der alene fundet to små ukontrollerede studier af 8 ugers varighed med hhv. 44 og 45 asiatiske voksne patienter. Dosis af atomoxetin blev optitreret til 120 mg. Forfatteren, der er den samme for begge studier, konkluderer på denne baggrund, at 120 mg atomoxetin var veltolereret (69,70). Resultaterne skal tages med stort forbehold qua det ukontrollerede design ligesom forekomsten af fast-metabolizers kan tænkes at være forskellig mellem asiater og europæere.

7.3.3 Mulige årsager til dosisøgning

Der er ikke fundet studier som kan belyse, hvorfor nogle patienter tilsyneladende har behov for højere doser af methylphenidat end den dosis som er dokumenteret i RCT.

Methylphenidat har, jf. produktresuméet, en udtalt first-pass-metabolisme og peak-plasmakoncentrationer varierer mærkbart fra patient til patient, hvilket i nogen udstrækning kan forklare behovet for en vis dosisvariation. Muligheden for misbrug af patienten selv eller andre foreligger også. Der findes ikke en terapeutisk plasmakoncentration for methylphenidat, hvorfor det ikke giver mening at måle denne.

Atomoxetin bliver primært metaboliseret af enzymet CYP2D6, hvorfor patienter med mutation i dette enzym (extensive eller poor metabolizers) vil opnå en hhv. lavere eller højere plasmakoncentration af atomoxetin. Extensive metabolizers vil derfor formentlig have behov for en højere dosis af atomoxetin (64).

Konklusion på dosisøgning

- Der er generelt ikke vist øget effekt ved at anvende højere doser af medicin mod ADHD end de maxdoser, som er angivet i de godkendte produktresuméer - hverken hos børn og unge eller hos voksne (meget lav evidens)*
- Det er en klinisk erfaring at enkelte patienter har gavn af en højere dosis, hvilket understøttes af anbefalingerne fra NICE (meget lav evidens),
- Patienter som er "hurtigere omsættere" af atomoxetin kan have behov for højere dosis heraf
- Årsagen til behovet for dosisøgning for de øvrige lægemidler er uafklaret.

* Effekt og bivirkninger er ikke systematisk evalueret i RCT

7.4 Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling anvendes ofte kortvarigt i praksis ved skift fra eksempelvis methylphenidat til atomoxetin, indtil fuld omstilling og effekt af atomoxetin er indtrådt, hvilket kan tage 4 uger eller mere. Det er en klinisk erfaring, at nogle patienter oplever bedre effekt af kombinationsbehandling med fx methylphenidat og atomoxetin i forhold til monoterapi med præparaterne.

Effekten af kombinationsbehandling er sparsomt undersøgt. Ved litteratursøgningen blev der kun fundet 2 RCT vedr. augmenterende behandling med atomoxetin eller guanfacin hos børn og unge. Der blev ikke fundet studier med voksne.

7.4.1 Kombinationsbehandling hos børn

Det ene var et dobbeltblindet pilotstudie, hvor 25 børn med ADHD i alderen 6-12 år først blev behandlet med atomoxetin (op til 1,4 mg/kg) i 4 uger, og efterfølgende blev randomiseret til adjuverende behandling med centralstimulantia (max 1,2 mg/kg) eller placebo i yderligere 6 uger. Kombinationsbehandlingen medførte signifikant forbedring på ADHD-RS fremfor atomoxetin alene efter den første en uge, men forskellen udlignede sig og var således ikke signifikant efter 6 uger. 4 patienter (2 i hver gruppe) fuldførte ikke grundet bivirkninger. Studiet havde ikke tilstrækkeligt power til at vise forskelle i bivirkninger. Pga. det meget lille patientantal må det betragtes som lav evidens (71). Det bemærkes, at dosis af atomoxetin var høj (1,4 mg/kg. Maxdosis iht. produktresumé er 1,2 mg/kg). Det kan være en mulig forklaring på, hvorfor man formentlig ikke opnår yderligere effekt ved at tillægge methylphenidat.

I et RCT blev 461 børn i alderen 6-17 år med ADHD og i aktuel behandling med methylphenidat, randomiseret til adjuverende behandling med enten guanfacin depotpræparat morgen, guanfacin depotpræparat aften eller placebo i 9 uger. De første 5 uger under dosisoptimering, 3 uger på samme dosis og den sidste uge med aftrapning. Dosis guanfacin var max 4 mg/dag, dosis methylphenidat var stabil i studiets løbetid. Der sås signifikant forbedring på henh. ADHD-RS, CGI-I og CGI-S ved kombinationsbehandlingen ift. methylphenidat som monoterapi (ADHD-RS ved guanfacin morgen: -4,5 (CI -7,5, -1,4), guanfacin aften: -5,3 (CI -8,2, -2,3). Effektstørrelse for guanfacin plus methylphenidat mod placebo plus methylphenidat var 0,377 for guanfacin morgen samt 0,447 for guanfacin aften. Det vurderes at effekten er en marginal klinisk forbedring.

Bivirkninger (TEAEs) sås hos hhv. 77,3 og 76,3 % i kombinationsbehandling med guanfacin mod 63,4 % i placebogruppen. Man fandt mindre reduktion i blodtryk (systolisk hhv. -1,5 og -2,9 mmHg, diastolisk hhv. -1,1 og -1,2 mmHg) og puls (hhv.-5,8 og -5,4 slag/minut) hos de 2 grupper i kombinations behandling med guanfacin og methylphenidat. Eventuelle bivirkninger var milde til moderate. De mest almindelige var hovedpine (21,2 %) og somnolens (13,6 %). Ved indtag af guanfacin om aftenen sås søvnbesvær (11,8 % mod 5,3 % ved indtagelse om morgenen), ved indtag om morgenen sås svimmelhed (10% mod 5,3 % ved indtagelse om aftenen) (72). Kvaliteten vurderes som moderat evidens.

Guanfacin synes at kunne anvendes som adjuverende behandling til methylphenidat, hvor optimal behandling med methylphenidat som monoterapi ikke er mulig grundet utilstrækkelig effekt eller bivirkninger, herunder ved forhøjet blodtryk og puls.

7.4.2 Voksne

Der findes ikke evidens for kombinationsbehandling hos voksne, men hos enkelte patienter ses bedre effekt af kombinationsbehandling. Det er fx en klinisk erfaring at enkelte patienter har god effekt på opmærksomhed og fokusering ved atomoxetin, og ved tillæg af et stimulerende præparat (fx methylphenidat) reduceres tillige symptomerne på hyperaktivitet.

Konklusion vedr. kombinationsbehandling

- Der er evidens for marginal bedret effekt ved at tillægge guanfacin til eksisterende behandling med methylphenidat, men også flere bivirkninger (moderat evidens)¹. Denne kombination kan være klinisk relevant til patienter der pga. bivirkninger til methylphenidat kun tåler dette præparat i doser der ikke har tilfredsstillende effekt
- Der er ikke vist bedre effekt ved at tillægge methylphenidat til igangværende behandling med atomoxetin (lav evidens)^{1,2}
- Der er ikke evidens for andre kombinationsmuligheder (ingen evidens).

1. Upræcist estimat: Kun ét studie

2. Risiko for bias: Risiko for type-2 fejl pga. meget lille studie

7.5 Effekt ved comorbiditet

7.5.1 Effekt ved comorbiditet hos børn

Der er fundet RCT for alle de hyppigst forekommende former for psykiatrisk comorbiditet ved ADHD (OCD, angst, depression, bipolar lidelse, autisme, mental retardering og misbrug). Blandt de mindre hyppigt forekommende comorbide lidelser hos børn og unge (personlighedsforstyrrelser, psykoser, skizofreni og spiseforstyrrelser), har det ikke været muligt at finde RCT. Disse tilstande er i børne- og ungdomspsykiatrien hyppigst forekommende blandt unge, hvorfor man her må skele til de RCT som er udført for voksne (se afsnit 7.4).

Der er fundet et enkelt RCT for børn med epilepsi, men ingen studier af somatisk comorbiditet i form af astma, diabetes eller hjerte-karsygdom. Ifølge produktresuméerne bør atomoxetin anvendes med forsigtighed hos patienter med medfødt eller erhvervet langt QT-interval eller med QT-forlængelse i familiens anamnese. Guanfacin skal ordineres med forsigtighed til patienter med kendt tidligere QT-forlængelse, risikofaktorer for torsade de pointes (f.eks. hjerteblok, bradykardi, hypokaliæmi) eller patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet. Disse patienter bør gennemgå yderligere hjerteevaluering baseret på klinisk bedømmelse (se endvidere bilag 2).

Comorbiditet med angst hos børn

Hvis der er angst og ADHD symptomer tilstede samtidig, kan det være svært at afgøre hvilken af diagnoserne der skal behandles først, såfremt man vurderer der skal behandles med medicin. Angst medfører ofte koncentrationsvanskeligheder, uro og afledelighed, og ADHD medfører ofte ængstelighed og nedsat evne til affekt regulering. I det følgende er fokus lagt på effekten af de forskellige ADHD-lægemidler på såvel ADHD symptomer som på angstsymptomer.

I et placebo kontrolleret RCT med 176 børn med ADHD og angst (separations angst, generaliseret angst og social fobi) fandt man signifikant reduktion af ADHD symptomerne ved behandling med atomoxetin og god tolerabilitet (mål for bivirkninger angives ikke). Ligeledes fandt man signifikant reduktion i kliniker og selv-ratede angst symptomer, som var de primære effektmål (ADHD Rating Scale-IV-Parent Version: -10.5 vs. Placebo -1.4, Pediatric Anxiety Rating Scale: -5.5 vs. Placebo -3.2, Multidimensional Anxiety Scale for Children): -4.6 vs. Placebo: 2.1) (73).

Et placebo kontrolleret studie med 57 drenge med ADHD (inattentive vs. hyperactive/impulsive type), fandt signifikant respons af methylphenidat i forhold til placebo, målt ved Conners Teachers rating scales for begge subtyper. Der var ingen signifikant korrelation imellem niveauet af angst og respons på methylphenidat i forhold til placebo for hele kohorten. I artiklen angives ikke tydelige mål for effekt, og for angstsymptomer (74).

En posthoc analyse af et RCT med 134 børn fandt, at reduktion i ADHD-symptomer ved behandling med atomoxetin ikke var signifikant forskelligt mellem børn med og uden angstsymptomer (75).

Konklusion

- Både methylphenidat og atomoxetin har vist effekt på ADHD symptomer hos børn med comorbid angst (moderat evidens)¹
- Atomoxetin har signifikant effekt på en blanding af forskellige angstformer, men forskellen er næppe klinisk relevant (lav evidens)^{1,2}.

1.Upræcist estimat: Kun ét studie

2.Risiko for bias: posthoc, samt risiko for type-2 fejl

Comorbiditet med depression eller bipolar lidelse hos børn

Depression forekommer hyppigt sammen med ADHD. Man skal være opmærksom at det også kan være en bivirkning af medicinen. Såfremt depression ses efter opstart af medicinsk behandling af ADHD, skal der overvejes medicinpause inden depressionen behandles.

Methylphenidat og dexamfetamin er kontraindiceret ved alvorlig depression eller bipolar lidelse. Det gælder såvel ved aktuel diagnose som ved anamnese med disse lidelser eller selvmordstanker/adfærd. Både methylphenidat, atomoxetin, lisdexamfetamin og dexamfetamin kan fremskynde eller forværre de maniske symptomer (se bilag 2)

Der er kun fundet et enkelt placebokontrolleret RCT af atomoxetin hos 142 børn med ADHD og svær depression. Der var her signifikant bedring i ADHD symptomerne efter 9 ugers behandling, men ingen forskel på de depressive symptomer ift. placebo (76).

Herudover er der fundet et meget lille RCT, hvor 16 børn med ADHD og bipolar lidelse blev randomiseret til 1 uges behandling med bedste dosis methylphenidat eller placebo efter 3 ugers tidligere behandling med forskellige doser. Der var signifikant effekt på ADHD-symptomerne efter 4 uger, og ingen tegn på mere destabilisering eller stemningssvingninger i denne periode. Der er dog tale om kort behandlingstid (77).

Konklusion:

- Atomoxetin ser ud til at reducere ADHD symptomer hos børn med svær depression (moderat evidens)¹,
- Methylphenidat ser ud til at reducere ADHD symptomer hos børn med bipolar lidelse, men risiko for induktion af maniske eller depressive symptomer kan ikke udelukkes (lav evidens)^{1,2}
- Atomoxetin har ikke vist effekt på de depressive symptomer (moderat evidens)¹

1.Upræcist estimat: Kun ét studie

2.Risiko for bias: Risiko for type-2 fejl pga. lille patientantal

Comorbiditet med misbrug hos børn

Psykostimulantia bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt stof- eller alkoholafhængighed da der er risiko for misbrug og afhængighed. Kun dexamfetamin er direkte kontraindiceret. Kronisk misbrug af methylphenidat angives i produktresuméet, at kunne medføre udtalt tolerance og psykisk afhængighed med varierende grad af anormal adfærd. Der kan forekomme regulære psykotiske episoder, især i forbindelse med parenteralt misbrug (se endvidere bilag 2).

Der er fundet 3 RCT, som belyser effekten af hhv. methylphenidat og atomoxetin hos unge med misbrug af marijuana, kokain eller andre illegale stoffer.

I et lille enkeltblindet RCT med 16 unge (15-21 år) med ADHD og primært misbrug af marijuana og nogle også kokain, fandt man en reduktion i ADHD symptomer efter 6 ugers behandling med langtidsvirkende methylphenidat, men ingen signifikant effekt på misbrug (78).

I et noget større RCT blev 303 unge (13-18 år) med ADHD og misbrug (primært cannabis 90 %, alkohol 50 % og i mindre grad kokain 10 %), randomiseret til langtidsvirkende methylphenidat eller placebo, kombineret med kognitiv terapi i 16 uger. Antallet af dage med stofmisbrug i gruppen som fik methylphenidat var ikke signifikant forskelligt fra den gruppe som fik placebo. En subgruppe-analyse af 38 unge med samtidig depression viste, at denne gruppe havde et vedvarende højere stofmisbrug end unge uden depression uanset behandling med methylphenidat (79).

I det sidste RCT blev 70 unge (13-19 år) med ADHD og stofmisbrug randomiseret til 12 ugers behandling med atomoxetin eller placebo. Begge grupper fik samtidig motiverende interview/kognitiv terapi. Der var ingen signifikant forskel i hverken ADHD symptomer eller stofmisbrug (80).

Konklusion

- Der er muligvis effekt af methylphenidat på ADHD symptomer hos unge med comorbiditet af misbrug (meget lav evidens)^{1,2,3}
- Hverken methylphenidat (moderat evidens)¹ eller atomoxetin (lav evidens)^{1,2} synes at nedsætte eller forværre stofmisbrug med primært cannabis/marijuana hos unge med ADHD.

1. Upræcist estimat: Kun ét studie

2. Risiko for bias: Risiko for type-2 fejl pga. lille patientantal

3. Risiko for bias: Mangelfuld blinding

Comorbiditet med autismspektrumforstyrrelser (ASF) hos børn

Symptomer på ADHD forekommer ofte hos børn med ASF, og der har tidligere manglet studier der viste om medicinsk behandling af ADHD symptomer også havde en effekt på børn med ASF (81).

Der er fundet to placebokontrollerede RCT af atomoxetin samt i alt 5 placebokontrollerede RCT af methylphenidat, hvoraf de 4 indgår i en metaanalyse. Herudover er der fundet et studie af guanfacin.

Methylphenidat

Metaanalysen omfatter 4 dobbeltblindede placebokontrollerede RCT af methylphenidat med i alt 94 børn med ADHD og ASF. Methylphenidat medførte signifikant effekt på ADHD symptomerne svarende til en effektstørrelse på 0,67 (0,08-1,27) ift. placebo. Methylphenidat medførte dog også signifikant flere bivirkninger såsom nedsat appetit (NNH=6), søvnbesvær (NNH=5), depressive symptomer (NNH=14), irriterabilitet (NNH=7) og social tilbagetrækning (NNH=14) (82).

Yderligere har et dobbeltblindet RCT med 24 børn og unge med ADHD og ASF (7,1-12,7 år) undersøgt effekten af 4 ugers behandling med langtidsvirkende methylphenidat (0,35 - 0,75 mg/kg/dag, max 50 mg/dag). Man fandt signifikant effekt på ADHD symptomer for både hyperaktivitet (ABC F(3,69) = 10,38, Conners F(3,69) = 7,19), impulsivitet (Conners F(3,69) = 8,62), uopmærksomhed (Conners F(3,69) = 8,11, p < 0,001), samt oppositionel adfærd (Conners F(3,69) = 3,46. Forældrene beskriver endvidere forbedrede sociale evner (ACTeRS F(3,69) = 2,76, p 0,048) (83).

Atomoxetin

I det ene RCT, hvor 16 børn i alderen 5-15 år blev behandlet i 6 uger med atomoxetin (dobbeltblindet crossoverdesign), fandt man signifikant og klinisk relevant effekt på hyperaktivitet med en effektstørrelse på 0,9 ved (målt ved ABC), samt på hyperaktivitet/impulsivitet med en effektstørrelse på 1,27 (målt ved 9 DSM-IV ADHD hyperaktivitets/impulsivitets symptomer), men ikke på 9 uopmærksomhedsspørgsmål ($p=0,053$) (84).

I det andet RCT indgik 97 børn og unge mellem 6-17 år som blev randomiseret dobbeltblindt til optitrering over 3 uger til enten 1,2 mg atomoxetin pr kg pr dag eller placebo i 8 uger. Der var signifikant effekt på ADHD-kernesymptomer (fald i ADHD-RS-score -6,7 CI-10,0 til -3,4, men ikke signifikant forskel i CGI-I (20,9 % vs. 8,7 % på placebo) (85).

Guanfacin medførte i et placebo-kontrolleret RCT, hvor der indgik 62 børn med ADHD og ASF (5-14 år), en signifikant og klinisk relevant reduktion i hyperaktivitet (effektstørrelse 1,67 på den forældrerapporterede ABC-hyperaktivitetsskala, som var det primære effektmål). Der var ligeledes signifikant og klinisk relevant forbedring i global respons (CGI 50 % vs. 9,4 %). Der sås ingen bedring i ft. irritabilitet eller social tilbagetrækning. Bivirkninger som sløvhed, træthed, nedsat appetit, gråd labilitet, mundtørhed, irritabilitet, angst og natlig opvågning var alle signifikant og markant hyppigere end ved placebo (NNH spænder fra 1-4), men medførte kun i 2 tilfælde til ophør med guanfacin. Signifikant flere af oplevede et blodtryksfald (≥ 10 mmHg i diastolisk blodtryk) ved behandling med guanfacin ift. placebo (86).

Konklusion

- Både methylphenidat (høj evidens), atomoxetin (høj evidens) og guanfacin (moderat evidens)¹ medfører signifikant reduktion af ADHD symptomerne hyperaktivitet/impulsivitet ved behandling af børn og unge med comorbiditet af ASF. Methylphenidat viste også effekt på uopmærksomhed (høj evidens)
- Der er ikke vist forbedring på det samlede funktionsniveau, herunder sociale færdigheder.

1.Upræcist estimat: Kun ét studie

Comorbiditet med adfærdsforstyrrelse hos børn

ADHD og adfærdsforstyrrelser er hyppige comorbide tilstande hos børn og unge. Adfærdsforstyrrelse diagnosticeres som ODD (oppositionel adfærdsforstyrrelse) eller CD (conduct disorder). ODD er primært karakteriseret ved konfliktsøgende oppositionel adfærd. CD er ud over konfliktsøgende adfærd karakteriseret ved mere dyssocial og aggressiv adfærd.

Langt de fleste RCT er placebokontrollerede studier af atomoxetin eller posthoc-analyser heraf. Der blev dog fundet to sammenlignende studier, hvor atomoxetin blev sammenlignet med henholdsvis methylphenidat og guanfacin. Herudover har en subgruppeanalyse undersøgt effekten af additiv behandling med guanfacin ift. monoterapi med stimulantia.

Studier med direkte sammenligning mellem lægemidlerne

Et prospektivt ublindt RCT inkluderede 37 patienter (6-14 år) med ADHD og ODD, som blev randomiseret til methylphenidat (0.2-1 mg/kg/dag) eller atomoxetin (0.5-1.2 mg/kg/dag) i 8 uger. Symptomer blev vurderet ved brug af Vanderbilt ADHD diagnostic parent rating scale (VADPRS), som måler både ADHD og ODD symptomer. Der var ingen signifikant forskel mellem lægemidlerne (87).

I en posthoc-analyse blev data fra to placebokontrollerede RCT med hhv. guanfacin og atomoxetin indirekte sammenlignet mht. effekt hos i alt 156 børn med comorbid ODD. Guanfacin medførte her en signifikant større reduktion i adfærdssymptomer, sammenlignet med atomoxetin (forskell i effektstørrelse = 0.58 (88).

Additiv effekt af kombinationsbehandling ift. monoterapi

I en subgruppeanalyse så man på 274 børn med ODD symptomer, som havde indgået i et tidligere RCT, hvor man oprindeligt randomiserede børn med suboptimal effekt af psykostimulantia til 9 ugers augmenterende behandling med guanfacin i tillæg til psykostimulantia (ikke specificeret) eller behandling med psykostimulantia i monoterapi. I subgruppen af børn med ODD medførte kombinationsbehandlingen en lille, men signifikant reduktion i ODD-symptomer ift. monoterapi (effektstørrelse = 0,394 og 0,355 for guanfacin givet hhv. morgen og aften) (89).

Placebo-kontrollerede studier med atomoxetin

Der er fundet 4 placebokontrollerede RCT af 8-12 uges varighed, som alle viste signifikant effekt af atomoxetin på både ADHD og ODD symptomer (90-94). Et RCT fandt kun signifikant effekt på ODD symptomer efter 2 og 5 uger, men ikke efter 8 uger (ændring i SNAP-IV ODD ved 8 uger: atomoxetin -3,7, placebo -2,9 (93)).

En meta-analyse af 3 RCT, hvor formålet var at evaluere effekten af at have comorbid ODD blandt patienter behandlet for ADHD konkluderede, at behandling med atomoxetin reducerer ADHD symptomer signifikant, uafhængig af tilstedeværelsen af comorbid ODD (95). Der er fundet flere post-hoc analyser. I en analyse af 98 patienter fra to RCT reducerede atomoxetin ADHD symptomerne efter 9 uger (65,4 % vs. 36,4 % ved placebo), men havde ikke effekt på ODD symptomerne (96). Formålene i de øvrige posthoc-analyser var bl.a., at undersøge om risikoen for tilbagefald ved langtidsbehandling med atomoxetin var associeret til comorbid ODD, hvilket et 42 ugers studie viste ikke var tilfældet (97). En anden analyse tydede på større effekt på ADHD-symptomerne ved tilstedeværelse af comorbid ODD/CD (effektstørrelse 1.37 vs. 0.72 hos børn uden comorbiditet) (98). I den sidste posthoc-analyse var formålet at undersøge om plasmakoncentrationen af atomoxetin kunne forudsige responset. Patienter med lav plasmakoncentration af atomoxetin (<800 ng/ml) blev re-randomiseret til yderligere 4 ugers behandling med samme eller dobbeltdosis af atomoxetin, men det medførte ingen forskel i effekt mellem grupperne (99).

Konklusion

- Der er vist effekt af atomoxetin på både ADHD (høj evidens) og ODD symptomer (moderat evidens)¹ hos børn med comorbid adfærdsforstyrrelse. Effekten på ADHD-symptomerne synes uafhængig af tilstedeværelsen af ODD symptomer
- Guanfacin har muligvis lidt bedre effekt på ODD symptomer end atomoxetin (lav evidens)
- Guanfacin i kombination med psykostimulantia har vist signifikant, men ikke klinisk relevant effekt ift. monoterapi med stimulantia på ODD symptomer (lav evidens)^{2,3}
- Effekten af methylphenidat eller atomoxetin på ODD symptomer synes sammenlignelig (lav evidens)⁴

1. Inkonsistens: Ikke konsistente resultater for ODD-symptomer

2. Indirekte relevans: Ikke direkte sammenligning mellem lægemidlerne

3. Risiko for bias: Posthoc-analyse

4. Risiko for bias: Meget lille studie med risiko for type 2 fejl og manglende blinding

Comorbiditet med lav IQ hos børn

ADHD ses hyppigere hos børn med lav IQ (15%-25%) (Handen 2008). Klinisk opleves ofte mindre effekt hos denne gruppe. Der er fundet 2 RCT, hvor man har vurderet effekten af hhv. methylphenidat og guanfacin.

I et RCT blev 122 børn (7-15 år) med ADHD og lav IQ (30-69) randomiseret til 16 ugers behandling med hurtigvirkende methylphenidat eller placebo. Behandling med methylphenidat medførte en lille, men signifikant reduktion i både forældre og lærervurderede ADHD symptomer (effektstørrelse hhv. 0,39; CI 0,09-0,70 og 0,52; CI 0,23-0,82 ift. placebo). Opgørelsen af respondere vurderet på det sekundære effektmål CGI-I synes at være overestimeret og ikke opgjort som anført i metodeafsnittet. Signifikant flere i methylphenidatgruppen oplevede nedsat appetit (NNH=8) og søvnbesvær (NNH=6) (100).

I et lille crossover studie blev kun 11 børn i alderen 5-9 år med nedsat IQ og symptomer på uopmærksomhed/overaktivitet randomiseret til 6 ugers behandling med guanfacin (max 3 mg) efterfulgt af 6 ugers behandling med placebo eller omvendt. Guanfacin medførte signifikant reduktion i hyperaktivitet vurderet af både forældre og lærere, men ingen ændring i irritabilitet eller social tilbagetrækning. Ca. halvdelen af børnene oplevede sløvhed eller apati under behandlingen med guanfacin (101).

Konklusion

- Der er vist nogen effekt af methylphenidat på ADHD-symptomer hos børn med lav IQ (lav evidens)^{1,2}. Effektstørrelsen synes mindre end hos børn med normal IQ
- Der er vist effekt af guanfacin på hyperaktivitet hos børn med lav IQ, men det er uklart om denne er klinisk relevant (meget lav evidens)³. Effekten på opmærksomhed er ikke undersøgt (ingen evidens).

1. Upræcist estimat: Kun ét studie med meget bredt konfidensinterval
2. Risiko for bias: Selektiv datarapportering ift. respons
3. Meget lille studie. Effektestimat og klinisk relevans kan ikke vurderes.

Comorbiditet med kroniske tics eller Tourette hos børn:

Methylphenidat var tidligere kontraindiceret ved comorbid ticlidelse, baseret på daværende casereports, hvor der har været set debut eller forværring af tics under behandling med methylphenidat.

Der er fundet 2 systematiske reviews fra hhv. 2009 og 2011, som inkluderer RCT med børn og unge med ADHD og en comorbid kronisk ticlidelse, herunder Tourette. Det nyeste er et Cochranereview fra 2011, som inkluderer 8 dobbeltblindede RCT (parallel eller crossoverdesign) (102,103). Det andet er en metaanalyse fra 2009 (104), som yderligere medtager et ældre 2 ugers crossoverstudie af methylphenidat. Begge reviews fandt, at både methylphenidat, dexamfetamin, atomoxetin og guanfacin reducerede ADHD-symptomerne signifikant. Cochrane-reviewet konkluderede på basis af 3 studier af 2-16 ugers varighed, at methylphenidat medførte en signifikant bedring af tics. Den anden metaanalyse af Bloch et al, hvor der indgik yderligere et studie af kun 2 ugers varighed, fandt derimod ikke signifikant bedring i tics ved behandling med methylphenidat.

En nyere metaanalyse, hvor formålet var at undersøge både nyopståede tics (dvs. hos børn uden comorbid tics lidelse) samt forværring af eksisterende tics, konkluderede på baggrund af 22 dobbeltblindede RCT (primært af methylphenidat), at psykostimulantia ikke medførte signifikant mere tics ift. placebo. Tværtimod var forekomsten af tics numerisk større i placebogruppen (105).

Atomoxetin medførte hos børn med comorbid ticlidelse en signifikant reduktion i sværhedsgraden af tics med en effektstørrelse på 0.32 (0.09–0.56) ift. placebo, hvilket er af tvivlsom klinisk relevans. Der var derimod ikke signifikant forskel i reduktion i YGTSS (-5.5 ± 6.9 mod 3.0 ± 8.7 for placebo, $p=0,06$) (104). Dette er baseret på et enkelt RCT, hvor formålet var at vise, at atomoxetin ikke forværrer tics ift. placebo. Der var stort frafald af patienter i studiet (kun ca. 30 % gennemførte).

Guanfacin medførte en signifikant reduktion i ADHD-symptomer, men kun en lille og ikke signifikant reduktion i tics ($p=0,05$) (102,103).

Høje doser dexamfetamin så ud til at forværre tics, hvorimod nogle børn ved lave doser dexamfetamin oplevede ticsreduktion.

Studierne var generelt små (22-148 deltagere) af varierende varighed (2-18 uger), heterogene og med inkomplet rapportering af resultater fra specielt crossover studierne. Der er ikke fundet nyere RCT ift. metanalyserne.

Der er ikke fundet studier af lisdexamfetamin, men da højere doser af dexamfetamin synes at kunne forværre tics, kan det ikke udelukkes at det samme vil være tilfældet for lisdexamfetamin. Dexamfetamin er kontraindiceret hos patienter med Tourette.

Konklusion

- Der er vist effekt af methylphenidat, atomoxetin og guanfacin på ADHD-symptomer hos børn med comorbid tics lidelse.
- Methylphenidat (høj evidens), atomoxetin (moderat evidens)¹ og guanfacin (moderat evidens)¹ forværrer ikke forekomsten af tics.
- Det er uafklaret om dexamfetamin og lisdexamfetamin kan medføre forværring af tics inden for det rekommanderede dosisinterval (ingen evidens).

1.Upræcist estimat: Kun ét studie

Comorbiditet med epilepsi hos børn:

Psykostimulantia kan sænke krampetærsklen og skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi (se bilag 2).

I et RCT med 33 børn med epilepsi og ADHD reducerede methylphenidat ADHD symptomerne mere end placebo. Resultaterne indikerer en øget daglig risiko for kramper ved stigende doser. Der sås dog ingen alvorlige bivirkninger men 3 gange større behandlingsophør i den behandlede gruppe. Plasmakoncentrationen af antiepileptika var uændret (106).

Konklusion

- Der er vist effekt af methylphenidat hos børn med comorbid epilepsi (lav evidens)¹
- Der er generelt øget risiko for kramper, hvorfor alle stimulerende lægemidler skal anvendes med forsigtighed.

1.Upræcist estimat: Kun ét lille studie

7.5.2 Effekt ved comorbiditet hos voksne

Retningslinjerne fra NICE og Dansk Psykiatrisk Selskab omhandler ikke comorbiditet. I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje har man specifikt gennemgået RCT for effekten af ADHD-medicin hos patienter med symptomer på angst og depression (se herunder) (21).

I den systematiske litteratursøgning blev der fundet i alt 10 RCT som omhandler comorbiditet hos voksne. To af studierne viste sig at være posthoc analyser for patienter med tidligere depression eller stofmisbrug, hvor det ikke var muligt at udlede effekten separat for de to grupper. Studierne blev derfor efterfølgende ekskluderet.

Der er ikke fundet studier hos voksne, som omhandler OCD, bipolar lidelse, Tourette, skizofreni, spiseforstyrrelser eller somatisk comorbiditet.

Comorbiditet med depression og angst hos voksne

I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje fandt man kun et enkelt studie af atomoxetin, som inkluderede patienter med comorbid social angst. Der var effekt af atomoxetin på ADHD-symptomerne, men ingen signifikant forskel fra placebo mht. angst-symptomer. På denne baggrund konkluderer Sundhedsstyrelsen, "at der ikke var ikke overbevisende effekt på angstsymptomer, baseret på evidens af moderat kvalitet", hvilket munder ud i en anbefaling om, at "atomoxetin kan overvejes til voksne med ADHD og symptomer på angst og depression til afhjælpning af kernesymptomer og funktionsevnededsættelse". Det anføres, at nogle patienter kan opleve en forværring i symptomer på depression og angst, og man i så fald bør overveje at seponere behandlingen af ADHD medicin (21).

Ved den systematiske litteratursøgning blev der ikke fundet andre RCT end det studie med atomoxetin, som Sundhedsstyrelsen også refererer til. Det er et 14 ugers RCT med 442 patienter med ADHD og socialangst. Man fandt signifikant effekt af atomoxetin 40-100 mg på ADHD-symptomer ift. placebo. Mht. symptomer på social angst blev der fundet signifikant bedre effekt på nogle skalaer, men ikke på andre. Bivirkninger som søvnbesvær, mundtørhed, kvalme og svimmelhed var hyppigere for atomoxetin, men der var ikke forskel i behandlingsophør pga. bivirkninger (107).

Konklusion

- Der er vist effekt af atomoxetin på ADHD-symptomer hos voksne med social angst (moderat evidens)¹
- Effekten af ADHD-medicin hos voksne med comorbid angst eller depression er mangelfuldt belyst (ingen evidens).

1. Upræcist estimat: Kun ét lille studie

Comorbiditet med misbrug af amfetamin eller kokain hos voksne

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning for afhængighedsskabende lægemidler skal den ordinerende læge være opmærksom på, at methylphenidat kan være vanedannende og føre til misbrug, hvorfor atomoxetin kan anvendes hos patienter, hvor der er behandlingsindikation og risiko for misbrug af centralstimulerende midler" (18,21).

Der er fundet 4 mindre RCT af ca. 12 ugers varighed, hvori der indgik voksne med ADHD, som var misbrugere af amfetamin eller kokain. Alle studier er med methylphenidat.

Amfetamin:

I et lille RCT (pilotstudie) blev der hos 34 patienter med kronisk amfetaminmisbrug ikke fundet forskel mellem methylphenidat i depotform (max 72 mg) eller placebo på hverken ADHD-symptomer, trang til amfetamin eller tilbagefald til amfetaminmisbruget og heller ingen forskel i sekundære parametre. Inklusionskriterierne forudsatte, at patienterne var stoffri min. 4 uger inden studiestart (108).

Kokain:

I et RCT med 48 kokainafhængige patienter medførte methylphenidat (max 90 mg) signifikant bedre effekt end placebo i form af selvrapporterede ADHD-symptomer. Der var ingen forskel i trang til eller brug af kokain mellem grupperne. Kvalme, angst og eufori sås hyppigere i methylphenidatgruppen (109).

I et RCT med 66 ADHD-patienter i metadonbehandling, hvoraf 53 % var misbrugere af kokain, fandt man ikke bedre effekt af methylphenidat i depotform på ADHD-symptomer ift. placebo. Placeboresponset var højt (46 % vs. kun 34 % for methylphenidat). Methylphenidat forværrede ikke misbruget af kokain, og der var ikke tegn på, at methylphenidat i sig selv blev anvendt i misbrugsøjemed (110).

I et RCT, hvor 106 ADHD-patienter med comorbid kokainmisbrug blev behandlet med methylphenidat depotformulering eller placebo, fandt man ikke forskel på methylphenidat og placebo (111). Man fandt tegn på reduceret kokainbrug, men ikke signifikant forskel (OR 1,2).

Konklusion

- Der synes ikke at være effekt af methylphenidat på ADHD-symptomer hos voksne med misbrug af amfetamin og kokain (moderat evidens)¹
- Der ses ingen effekt på misbruget af kokain eller amfetamin hverken positivt eller negativt (moderat evidens)¹.

1. Risiko for bias: Små studier, risiko for type-2 fejl

Comorbiditet med misbrug af alkohol hos voksne

Der blev kun fundet et RCT med 147 patienter med ADHD og alkoholafhængighed/misbrug. Her fandt man en signifikant effekt af atomoxetin på ADHD-symptomerne ift. placebo (effektstørrelse=0,48). Der var ikke forskel mellem grupperne i tid til tilbagefald til "heavy drinking", men en posthoc-analyse fandt, at det samlede antal af dage med "heavy drinking" blev reduceret signifikant med 26 %. Der blev ikke set bivirkninger eller interaktioner af atomoxetin, som var relateret til brugen af alkohol (112).

- Atomoxetin har effekt på ADHD-symptomer hos alkohol misbrugere (moderat evidens)¹ og kan muligvis også nedsætte alkoholforbruget (lav evidens)^{1,2}.
- Det er uafklaret, om atomoxetin her er et bedre valg end methylphenidat eller andre lægemidler mod ADHD.

1. Upræcist estimat: Kun ét studie

2. Risiko for bias: Posthoc-analyse

Comorbiditet med personlighedsforstyrrelser hos voksne

Der er kun fundet to RCT, som begge omhandler methylphenidat.

I et randomiseret crossover studie, som inkluderede 67 patienter med ADHD randomiseret til methylphenidat eller placebo, screenede man efterfølgende patienterne for personlighedsforstyrrelser. Heraf fandt man (iht. Structured Clinical Interview for DSM disorders II personality disorders) 25 patienter som var PD-positive, samt 18 patienter som var PD-plus (dvs. opfyldte kriterier for flere personlighedsforstyrrelser, hvilket kan ses som en proxy for sværhedsgraden). Personlighedsforstyrrelse var associeret til mere komplekse symptomer, især emotionel dysregulation og ODD symptomer. I denne sekundære analyse fandt man, at methylphenidat medførte signifikant respons ift. placebo hos både PD-positive and PD-negative patienter, men ikke i gruppen af PD-plus-patienter. Respons i PD-positive og PD-plus-grupperne ift. baseline var hhv. 71 % og 36 % (113).

I et andet randomiseret crossoverstudie, hvor der indgik 47 ADHD-patienter med eller uden comorbide personlighedsforstyrrelser (11 PD-positive, 10 PD-plus og 26 PD-negative) fandt man ligeledes ingen effekt i gruppen af PD-plus (respons 26 % vs. 23 % for placebo) (114).

Konklusion

- Methylphenidat synes at have effekt hos patienter med lav grad af personlighedsforstyrrelse, men ingen eller ringe effekt ved sværere personlighedsforstyrrelse (lav evidens)^{1,2}.
- I praksis skal det dog for den enkelte patient vurderes om personlighedsforstyrrelsen kan være afledt af udviklingsforstyrrelsen ADHD.

1. Risiko for bias: Posthoc-analyse

2. Risiko for bias: Små studier og deraf risiko for type-2 fejl.

Comorbiditet med skizofreni eller andre psykotiske tilstande

Behandling med centralstimulerende medicin kan forværre eller fremkalde psykotiske symptomer. Methylphenidat og dexamfetamin er derfor kontraindiceret hos patienter med psykoser, mens atomoxetin og lisdexamfetamin skal anvendes med forsigtighed (se bilag 2)

Der er ikke fundet RCT af comorbide psykotiske symptomer hos hverken børn eller voksne. Iht. den kliniske erfaring er der en tendens til, at denne patientgruppe diagnosticeres og behandles for ADHD.

Konklusion vedr. effekt og bivirkninger ved comorbiditet¹

- Der er vist selvstændig effekt af ADHD-medicin generelt på ADHD-symptomer hos **børn** med comorbide affektive lidelser, autisme, adfærdsforstyrrelse, tics lidelser, epilepsi og misbrug
- Hos **voksne** er der vist effekt på ADHD-symptomer hos patienter med social angst og lav grad af personlighedsforstyrrelse, men ingen effekt ved svær personlighedsforstyrrelse eller hos voksne med stofmisbrug. Effekt ved andre angsttilstande eller depression er ikke undersøgt
- Der er ikke evidens for at fremhæve effekten af et lægemiddel frem for andre
- Methylphenidat eller atomoxetin har ingen indflydelse på misbrug af kokain eller amfetamin hos hverken børn eller voksne
- Dexamfetamin skal pga. kontraindikation undgås hos patienter med misbrug eller tics i anamnesen
- Stimulantia kan potentielt forværre eller fremkalde maniske eller psykotiske symptomer hos patienter med comorbid bipolar lidelse eller psykotiske tilstande.

1. Evidensen for de enkelte tilstande og lægemidler af varierende kvalitet – se konklusioner for de enkelte afsnit.

7.6 Comedicinering med andre psykofarmaka

Kombination af ADHD-medicin og antipsykotika

Forsigtighed tilrådes ved samtidig behandling med methylphenidat og antipsykotika pga. øget dopaminerg effekt. Den kliniske betydning heraf er dog uafklaret (se bilag 2).

Der er fundet 2 RCT, som belyser augmenterende behandling med risperidon (primært som tillæg til methylphenidat) ved comorbiditet hos børn (115,116).

Et RCT inkluderede 168 6-12 årige børn med ADHD og samtidig oppositional defiant disorder/conduct disorder (ODD/CD) og svær fysisk aggression, som havde responderet på 3 ugers behandling med methylphenidat depotformulering. De blev efterfølgende randomiseret til fortsat behandling med methylphenidat suppleret med 6 ugers behandling med enten risperidon eller placebo balanceret iht. forekomsten af ODD og CD. Teachers ADHD-SC4 var kun tilgængeligt for 117 børn og mindst 43 % af lærer data manglede for disse børn. Tillæg af risperidon medførte en signifikant større reduktion i både ADHD og ODD symptomer, samt aggression end behandling med methylphenidat i monoterapi, men klinisk bedring var generelt kontekst afhængig ift. om det var forældrene eller lærerne der vurderede effekten, og effektstørrelsen

var lille til moderat. Der var ingen rapporter om alvorlige bivirkninger. Kombination med risperidon medførte signifikant mindre indsovningsbesvær, men også flere mavegener (115).

Det andet RCT var et lille studie, hvor 25 børn i alderen 7-12 år med ADHD og behandlingsresistent aggression blev randomiseret til 4 ugers behandling med risperidon eller placebo. Alle var i forvejen i behandling med stabil dosis psykostimulantia (præparater ikke udspecificeret). De primære effekt mål var ændring fra baseline på Children's Aggression Scale-Parent (CAS-P) og Teacher (CAS-T) total score. Tillæg af risperidon medførte en signifikant reduktion i forældrevurderet aggression ift. placebo (forskkel CAS-P total score =4.0, svarende til 30 % reduktion), men ingen forskel i lærervurderet aggression. Studiepopulationen er for lille til at vurdere evt. forskelle i bivirkninger (116).

Methylphenidat i kombination med risperidon synes at medføre nogen, men ikke konsistent effekt på aggression som følge af ODD/CD. Der blev ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger.

Der er ikke fundet RCT af augmenterende behandling til atomoxetin, men da atomoxetin kan medføre QT-forlængelse, bør samtidig behandling med antipsykotika undgås. Antipsykotika kan sænke krampetærskelen med deraf øget risiko for kramper af atomoxetin, men den kliniske betydning er uafklaret. Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan have potentielle interaktioner med antipsykotika, men den kliniske betydning heraf er ikke afklaret. Den sedative effekt af guanfacin kan forstærkes ved samtidig anvendelse af antipsykotika med sedativ effekt (se bilag 2).

Kombination af ADHD-medicin og antidepressiva

Samtidig anvendelse af methylphenidat, atomoxetin, lisdexamfetamin, dexamfetamin og irreversibel MAO-hæmmer (isocarboxazid) er kontraindiceret pga. risiko for hypertensiv krise.

Methylphenidat kan muligvis hæmme omsætningen af TCA og visse SSRI (paroxetin) og antiepileptika med risiko for hhv. serotonerg syndrom og kramper, men det er ringe dokumenteret og den kliniske betydning er uafklaret (se bilag 2).

I et RCT med 25 børn med ADHD og angst fandt man ingen forskel i responset på angst mellem 8 ugers behandling med methylphenidat+fluvoxamin ift. methylphenidat + placebo. I begge grupper reduceredes angst niveauet signifikant over tid. Medicinen blev tolereret vel i begge grupper. Bivirkninger der blev rapporteret hyppigere ved fluvoxamin var mavepine (60 %) og muskelsmerter, hvorimod gråd, neglebidning, rødmen, og tør mund var mere udtalt i placebogruppen (117).

I et RCT blev 127 børn og unge med ADHD og depressive eller angst symptomer først randomiseret til 8 ugers behandling med fluoxetin eller placebo. Herefter blev behandlingen i begge grupper suppleret med atomoxetin i de sidste 5 uger. Begge grupper havde en bedring i både ADHD- depressive- og angst symptomer, og der var ikke signifikant forskelle mellem den gruppe der fik atomoxetin+fluoxetin og den gruppe der fik atomoxetin alene. Andelen af patienter som forlod studiet pga. bivirkninger, var lav og sammenlignelig mellem grupperne (2.4 % for kombinationen vs. 2.2 % for atomoxetin i monoterapi). Kombinationen af fluoxetin+atomoxetin resulterede dog i en signifikant større stigning hjerte frekvens (11.9 vs. 6,5 slag/min), diastolisk blodtryk (5,2 vs. 0,3 mmHg) og væggtab (-1 kg vs. -0,4). Forskellen i systolisk blodtryk var ikke signifikant (3.1 vs. -0.14 p=0.07) (118).

Studierne fandt ingen yderligere effekt af SSRI på angst eller depressive symptomer når SSRI blev givet sammen med methylphenidat eller atomoxetin ift. de to lægemidler givet i monoterapi. Kombination af fluoxetin og atomoxetin resulterer i øget hjertefrekvens, blodtrykstigning og væggtab end fluoxetin alene. Mulighed for flere bivirkninger når methylphenidat kombineres med SSRI kan ikke udelukkes pga. meget lille patientgrundlag i studiet.

Omsætningen af atomoxetin kan nedsættes af antidepressiva som hæmmer CYP2D6 (fx paroxetin og fluoxetin). Det medfører en dokumenteret og klinisk relevant øgning af plasmakonzentrationen og dermed øget risiko for bivirkninger af atomoxetin. Atomoxetin kan medføre QT-forlængelse, hvorfor samtidig behandling med visse antidepressiva (fx citalopram og escitalopram) eller andre QT-forlængende lægemidler bør undgås. Antidepressiva kan sænke krampetærskelen med deraf øget risiko for krampes af atomoxetin, men den kliniske betydning er uafklaret. Generelt bør kombination af atomoxetin og antidepressiva undgås da der samtidig ikke er evidens for bedre effekt (på tvingende indikation foretrækkes sertralin) (se bilag 2).

Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan have potentielle interaktioner med antidepressiva, men den kliniske betydning heraf er ikke afklaret. Den sedative effekt af guanfacin kan forstærkes ved samtidig anvendelse af andre sederende lægemidler (se bilag 2).

Kombination af ADHD-medicin med epilepsimedicin

I et tidligere omtalt RCT med 33 børn med epilepsi og ADHD indikerede resultaterne en øget daglig risiko for krampes ved stigende doser af methylphenidat. Der sås dog ingen alvorlige bivirkninger. Der blev anvendt 10 forskellige antiepileptika (valproat, carbamazepine, lamotrigin, topiramat, levitracetam, gabapentin, oxcarbazepin, ethosuximid, lorazepam, diazepam). Behandling med methylphenidat resulterede ikke i signifikante ændringer i plamaniveauerne af antiepileptika (106).

Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan have potentielle interaktioner med antiepileptika, men den kliniske betydning heraf er ikke afklaret. Samtidig anvendelse af guanfacin og valproat kan medføre forhøjede plasmakonzentrationer af valproat, men den kliniske relevans heraf er ikke afklaret. Den sedative effekt af guanfacin kan forstærkes ved samtidig anvendelse af andre sederende lægemidler (se bilag 2).

Konklusion ift. comedicinering med andre psykofarmaka

- Der er ikke effekt af augmenterende behandling med antidepressiva til methylphenidat eller atomoxetin ved comorbid angst og depression (moderat evidens)¹
- Methylphenidat i kombination med risperidon synes at medføre nogen, men ikke konsistent effekt på aggression som følge af ODD/CD (moderat evidens)². Der blev ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger ved korttidsbehandling
- Methylphenidat, atomoxetin, lisdexafetamin og dexamfetamin må ikke administreres sammen med MAO-hæmmere (+14 dage før og efter) pga. risiko for hypertensive kriser
- Atomoxetin bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler som har QT-forlængende effekt (fx antipsykotika og visse antidepressiva)

1. Upræcist estimat: Kun ét studie af hvert lægemiddel

2. Inkonsistens: Ikke konsistens mellem lærer og forælderreporteret effekt

7.7 Gravide og ammende

I en nyere national tværfaglig vejledning (26) anbefales behandling med methylphenidat og atomoxetin som udgangspunkt ikke ved planlagt graviditet eller som opstart under graviditet. Kvinder med ADHD har ofte forværring af ADHD-symptomerne præmenstruelt. Til gengæld dæmpes symptomerne oftest under graviditet, hvilket har den fordel, at man oftest vil kunne holde pause med den centralstimulerende medicin uden de store problemer.

Såfremt der under graviditeten opstår behandlingskrævende ADHD symptomer bør methylphenidat foretrækkes fremfor atomoxetin. Hvis graviditet opstår under eksisterende behandling skal den fortsatte behandlingsindikation overvejes. Behandling med atomoxetin bør seponeres, alternativt skiftes til methylphenidat.

For methylphenidat omtaler vejledningen data fra flere studier, hvor der ikke findes en overhyppighed af medfødte misdannelser eller hvor risikoen for medfødte misdannelser er lav. For atomoxetin er datamængden utilstrækkelig, og behandling hermed anbefales derfor ikke (26).

Vejledningen omtaler ikke lisdexamfetamin, dexamfetamin eller guanfacin, men da der er tale om nyligt markedsførte lægemidler, er erfaringen og dermed datagrundlaget ligeledes utilstrækkeligt, hvorfor disse heller ikke kan anbefales under graviditet (65).

Amning

I vejledningen angives, at den relative vægtjusterede dosis for methylphenidat er under 1 %, samt at der ikke er beskrevet bivirkninger hos ammede børn. Atomoxetin bør ikke anvendes på grund af utilstrækkelige data (26). Det samme gælder øvrige præparater (65).

Konklusion vedr. graviditet og amning¹

- Som udgangspunkt holdes pause med medicinen under graviditet
- I fald der er behov for medicin under graviditet anvendes/skiftes til methylphenidat
- Methylphenidat kan anvendes under amning. Det gælder ikke øvrige lægemidler.

1. Konklusionen er baseret på den tværfaglige national vejledning fra 2014, samt suppl. oplysninger fra promedicin.dk

7.8 Langtidseffekt og langtidsbivirkninger hos børn og voksne

Kliniske spørgsmål:

- Hvilke langtidseffekter er påvist ved behandling med ADHD-medicin?
- Hvilke langtidsbivirkninger er påvist ved behandling med ADHD-medicin?

Gennemførelse af længerevarende RCT af symptomatisk behandling er generelt kompliceret af, at der er en betydelig risiko for bias pga. stor risiko for frafald, hvilket medfører en alvorlig trussel mod studiets validitet. Jo længere et RCT varer desto større er risikoen for frafald. Ofte er årsagerne til frafald (fx frafald pga. manglende effekt eller bivirkninger) skævt fordelt mellem interventions- og placebogruppen, hvilket ligeledes svækker tilliden til, at observerede forskelle i effekt og bivirkninger alene skyldes lægemidlet og ikke andre forhold. Endelig kan det betragtes som uetisk at udsætte patienter for en mulig risiko i længere tid. Klinikerne vil ofte være tilbøjelig til ikke at inkludere patienter med størst risiko (comorbiditet, eller sværhedsgrad af sygdom) da patienten kan risikere at blive randomiseret til langvarig placebobehandling.

Ved vurdering af konsekvenserne af langtidsbehandling (over 2 år) er det derfor nødvendigt at inddrage data fra observationelle studier. Disse er som udgangspunkt af lav evidenskvalitet, men kan hhv. op- eller nedgraderes iht. GRADE.

Der er i litteratursøgning kun fundet få langtidsstudier af mere end 2 års varighed. Generelt er de fleste langtidsstudier baseret på en opfølgning af de patienter der er forblevet i medicinsk behandling (fx efter et afsluttet RCT) og evt. sammenholdt med de patienter som er droppet ud af behandling. Det giver voldsom bias til fordel for medicinering, da årsag til "drop-out" netop kan være manglende effekt eller mange bivirkninger, hvorimod de som er forblevet i behandling sandsynligvis har haft god effekt. I det følgende medtages derfor alene studier, hvor der er en kontrolgruppe.

Langtidseffekt på ADHD-kernesymptomer

Der er fundet 3 studier, hvor man har undersøgt effekten af mere end 2 års medicinsk behandling på ADHD-symptomer. Heraf 2 med børn og 1 med voksne

Børn:

MTA-studiet (Multimodal Treatment study) inkluderede 579 børn mellem 7-10 år ved baseline. Disse blev randomiseret til 4 grupper (intensivt kontrolleret medicinering, intensiv psykologisk/psykosocial behandling, kombination af de 2 nævnte og "community care"). Fra 14 måneder ophørte randomisering og alle deltagere fortsatte i "community care" der også inkluderede medikamentel behandling. Ved opfølgning efter 36 måneder var den effekt man havde set af medicinen ved 14 måneder, ikke længere signifikant. Dette kan skyldes flere forhold: ADHD symptomer kan være mindsket med alderen, effekten af den medikamentelle behandling fremkom på grund af den intensive kontrol af behandlingen i de første 14 måneder, eller patienterne i de forskellige grupper ændrede, påbegyndte eller stoppede behandlingen (119).

I et langtidsstudie fulgte man 79 børn, som tidligere havde deltaget i et 12 måneders placebo-kontrolleret RCT af methylphenidat. Ved 2 års opfølgning havde de 41 børn, som var fortsat med medicin signifikant lavere lærer-rapporteret symptom-niveau end de 16 børn der var opført med medicin og ens score med de 16 børn der fik medicin, men havde holdt pause i behandlingen ($p = .02$). Efter 5 år var 16 børn fortsat i vedvarende medicinsk behandling. Igen var der signifikant bedre respons på lærer-rapporteret bedømmelse ift. både de 14 børn som ikke fik medicin og de 15 børn som havde holdt pauser med medicinen ($p = .04$) (120).

Voksne

I et norsk studie kontaktede man 368 voksne med ADHD som i en tidligere undersøgelse havde oplyst, at de havde været i behandling med ADHD-medicin. Gennemsnitsalder ved opfølgning var 36,5 år. De 270 personer som havde været i medicinsk behandling i 24 måneder eller mere rapporterede signifikant færre ADHD-symptomer end de 86 personer som havde været i behandling i mindre end 24 måneder (selvrapporteret ASRS score 12,8 vs 15,3). Mængden og typen af comorbiditet ved baseline prædikerede dårligere outcome. Resultaterne må karakteriseres som værende af meget lav evidenskvalitet da ophør med medicin netop kan være grundet lille eller ingen effekt (121).

Konklusion

- Det er ikke vist, at den effekt der ses af ADHD-medicin i korttidsstudier vedvarer ved fortsat systematisk opfølgning efter 2 år eller mere.
- Det er sandsynliggjort, at de som responderer på medicinen i korttidsstudier også har en vedvarende effekt (meget lav evidens), hvilket er i overensstemmelse med den kliniske erfaring.

Langtidseffekt på funktionsniveau

Der er fundet 3 studier af børn, hvor man har undersøgt effekten af mere end 2 års medicinsk behandling på patienternes funktionsniveau såsom effekt på skolegang og indlæring.

Der er ikke fundet studier af voksne, som lever op til inklusionskravene.

I et assessorblinded case-control studie, med 10 års opfølgning af 112 børn og unge med ADHD, har man undersøgt, hvordan behandling med stimulantia påvirker risikoen for at gå klasser om. Alder på opfølgningstidspunktet var 15-30 år. Behandling med stimulantia medførte en signifikant mindre risiko for at gå klasser om (HR:0,25 – konfidensinterval ikke angivet). ift. de børn, som ikke fik medicin. Studiet har justeret for confoundere som socioøkonomiske forhold, psykiatriske forstyrrelser ved baseline og forældres psykopatologi (122).

I et longitudinelt case-control studie blev en fødselskohorte på 5.718 børn fulgt op til 29 år for langtidsoutcome vedr. skolegang og uddannelse. 370 børn i cohorten havde ADHD. Diagnosen var stillet klinisk, hos de fleste deltagere. Hos 41 blev den stillet retrospektivt af forskerne på baggrund af udsendte spørgeskemaer til forældre og lærere samt "school and medical records". Forfatterne sammenligner outcome hos børn med ADHD der er behandlet med stimulantia, i forhold til børn med ADHD der ikke har modtaget medikamentel behandling, og konkluderer at behandling med stimulantia signifikant nedsatte risikoen for skole-fravær (OR ikke angivet), samt at børn behandlet med stimulantia havde mindre sandsynlighed for at gå en klasse om (OR 1,8, 95 % CI 1,01-3,2). Der fandtes ikke effekt på læsefærdigheder eller skole drop-out. Studiet har kun justeret for confounding i form af psykiatriske diagnoser ved baseline, ADHD subtype og moderens uddannelse (123).

I et prospektivt case-control studie af 90 unge med ADHD, fulgt igennem 9 år, har man undersøgt for effekten af stimulantia i forhold til ingen behandling, på karakterer i skolen, samt på at gå klasser om. Endvidere har man sammenlignet med en referencegruppe af raske unge. Gruppen der havde fået stimulantia klarede sig signifikant bedre end den umedicinerede gruppe på læsefærdigheder ($p=0,014$), tal behandling ($p=0,03$), samt på gennemsnitlig karakter i high school ($p=0,035$). Den medicinerede gruppe scorede midt imellem den raske gruppe og den umedicinerede gruppe (OR angives ikke). Der fandtes ikke effekt på at gå klasser om. Studiet har justeret for confounding i form af socioøkonomiske forhold, IQ, ADHD sværhedsgrad ved baseline og comorbiditet ved baseline (124).

Konklusion:

- Medikamentel behandling af ADHD hos børn og unge har en positiv langtidseffekt på indlæring, karakterer og skolegang (lav evidens)
- Der er ingen studier af langtidseffekt på funktionsniveauet hos voksne (ingen evidens)

Risiko for forstyrrelser af den normale udvikling

Der er bekymringer om hvorvidt anvendelsen af ADHD-medicin til børn medfører forstyrrelser i den normale udvikling, herunder vækst (højde, vægt, BMI), pubertær udvikling (Tanner stadiet) og hjernens udvikling (tykkelse af cerebral cortex).

Der er fundet i alt 4 studier. 2 studier omhandler vækst, 1 studie omhandler pubertær udvikling og 1 studie som omhandler hjernens udvikling.

BMI, vægt og højde

Hos børn er BMI aldersafhængigt, og skal således øges med alderen i takt med den naturlige vækst.

I et longitudinelt studie, har man undersøgt ændringer i BMI over tid på basis af data fra et forsikringselskab for 163.820 personer mellem 3-18 år. Der bliver ikke rapporteret relative

risici. Trods den lange observationstid (3,2 år i gennemsnit) er der mange mulige confoundere (fx ADHD sværhedsgrad, socioøkonomisk status mv) som kan have skævvredet resultatet, og som der ikke er justeret for. Forfatterne konkluderede, at ADHD patienter, som ikke var i medicinsk behandling havde et højere BMI sammenlignet med de ADHD patienter, som var i behandling med stimulantia, men også sammenlignet med den raske kontrolgruppe. For patienter i behandling med stimulantia var ung alder ved behandlingsstart og længere behandlingsvarighed forbundet med langsommere øgning af BMI i den tidlige i barndom sammenlignet med patienter som ikke blev behandlet med stimulantia (både med og uden ADHD diagnose). I slutningen af ungdomsårene nåede de op på kontrollernes niveau pga. en hurtig øgning af BMI i denne periode (125).

Det andet studie er en kombination af to longitudinelle case-kontrol studier som tilsammen omfattede 137 personer (78 drenge og 59 piger) med ADHD og 124 personer uden ADHD. Blandt de som havde ADHD havde 76 % af drengene og 86 % af pigerne fået stimulantia fra ca. 8 års alderen. Den gennemsnitlige behandlingstid var hhv. 7,4 og 6,1 år. Oplysninger om højde og vægt blev indsamlet 10-11 år efter studiestart. Konklusionen var, at der ikke var nogen signifikant sammenhæng mellem varigheden af behandling med stimulantia og vækst, hverken for piger eller drenge. Der var i øvrigt heller ingen forskel i vækst mellem personer med og uden ADHD. Der blev justeret for køn i analysen, men ikke for socioøkonomi til trods for, at der var forskelle mellem grupperne for denne variabel. Styrken er den lange observationstid på 10-11 år (126).

Tanner stadie

I en tværsnitsundersøgelse har man undersøgt Tanner stadie ved at sammenligne en subgruppe fra MTA-studiet (Multimodal Treatment study) af 342 børn med ADHD med en gruppe uden ADHD (n=159). Efter 36-måneders opfølgning var der ingen signifikant forskel i Tanner stadie mellem disse to grupper. Post-hoc blev der udført en subanalyse af stimulantia behandlingens betydning for Tanner stadie i ADHD gruppen. Analysen viste ingen signifikant betydning af medicinsk behandling med stimulantia for kønsmodningen.

Analyserne er udført post-hoc, og derfor ikke planlagt. Analyserne blev ikke justeret for relevante confoundere som socioøkonomisk status, ADHD sværhedsgrad, lægemiddel dosis og lægemiddel gruppe (127).

Tykkelse af cerebral cortex

Der har været bekymring ift. konsekvensen af at medicinere den umodne hjerne i vækst. Et udtryk herfor kan være om medicin mod ADHD har en neurotoksik effekt der påvirker den naturlige modning af cortex. Flere studier har påvist at patienter med ADHD har forsinkelse i modningen af cortex. Et neurobiologisk fænomen der knyttes sammen med den kliniske manifestation af ADHD kernesymptomer.

I et longitudinelt studie har man undersøgt ændringer i tykkelsen af den cerebrale cortex (grey matter volume) for personer i tre grupper: raske kontroller, ADHD-patienter der ikke fik stimulantia og ADHD-patienter som fik stimulantia. Personerne fik foretaget scanning af cerebrum to gange: ved 12,5 års alderen og 16,4 års alderen (gennemsnit). Studiet viser ingen større ændring i tykkelsen af den cerebrale cortex for ADHD gruppen behandlet med stimulantia (-0,03 mm/år) sammenlignet med kontrol gruppen af patienter ikke i behandling med medicin (-0,16 mm/år) og gruppen af raske kontroller (tykkelse ikke angivet). Studiet undersøgte ikke betydningen af ændringer i den cerebrale cortex's tykkelse på den kognitive funktion (128).

I et case-kontrolstudie sammenlignede man scanninger af hjernevolumen for 152 børn med ADHD, hvoraf de 49 havde været behandlet med medicin. Der indgik endvidere en kontrolgruppe af 139 børn uden ADHD. Både medicinerede og umedicinerede børn med ADHD havde signifikant mindre volumen af såvel lillehjernen og hjernen som helhed end børn uden ADHD.

De umedicinerede børn havde endvidere signifikant mindre volumen af frontal, temporal og total "white matter" end både de medicinerede børn og børn uden ADHD. Studiet tyder således ikke på, at medicin påvirker hjernens udvikling negativt (129).

En tidligere metaanalyse tydede fx på, at langtidsbehandling er associeret med opregulering i antallet af dopamintransportere (130).

Konklusion

- Behandling med stimulantia udover 2 år synes ikke at medføre ændringer i BMI, højde, vægt (lav evidens), Tanner stadie (meget lav evidens) eller tykkelse af cerebral cortex ved langtidsbehandling (lav evidens).

Kardiovaskulære bivirkninger

Der er fundet 4 studier, som fortrinsvis omfatter børn. Ingen af disse studier omhandler voksne over 24 år.

Det nyeste er et dansk prospektivt kohorte-studie med 9,5 års opfølgning, af børn født i Danmark i perioden 1990-1999 (N = 714.258). Heraf 2.818 børn med ADHD, som ikke fik medicin, og 5.482 børn med ADHD, som fik stimulantia (98 % fik methylphenidat). Efter 9,5 års opfølgning fandt man, at kardiovaskulære hændelser (hospitalskontakt medførende kardiovaskulær diagnose) forekom dobbelt så hyppigt hos børn behandlet med ADHD-medicin sammenlignet med børn med ADHD, som ikke fik stimulantia (HR 2,34 (95 % CI 1,15-4,75)). De børn som ikke fik ADHD medicin havde signifikant hyppigere fået hjertemedicin før 5 årsalderen i forhold til de som fik ADHD-medicin (0,5 vs. 0,1 %), men der var ikke forskel i forekomsten af diagnosticeret hjertesygdom. Gennemsnitsalderen var ca. 10 år på tidspunkt for diagnose og start af behandling i begge grupper, men der var flere drenge end piger i gruppen som fik medicin. Varigheden af den medicinske behandling var gennemsnitlig ca. 2,5 år. Dosisrepons-sammenhængen, herunder konsekvensen af at reducere eller øge dosis var inkonklusiv. Det vurderes, at studiet har taget højde for og justeret for relevante confoundere, inklusiv kendt hjerte-kar sygdom, anden somatisk og psykiatrisk lidelse, medikamentel behandling, og sociodemografiske forhold (131).

Et retrospektivt populationsbaseret kohorte studie omfattede 1.219.847 børn og unge i alderen 3-18 år, tilknyttede sygeforsikringsdatabaser i USA. Opfølgningsperioden repræsenterer 2.321.311 pt. år. Deltagerne havde forskellige psykiatriske diagnoser: ADHD, adfærdsforstyrrelse, tilpasningsreaktion, affektive lidelser og adfærds- og følelsesmæssig forstyrrelse. Kohorten blev undersøgt for effekten af stimulantia forbrug (methylphenidat og amfetamin salte) på det kombinerede kardiovaskulære endepunkt: Pludselig uventet hjertedød, infarkt, stroke og ventrikulær arytmi. Incidensen for en kardiovaskulær hændelse var hhv. 2,2 / 100.000 patientår ved behandling med stimulantia og 3,5 / 100.000 patientår ved ingen stimulantia behandling), svarende til OR=0,74 (95 % CI:0,38-1,46) og dermed ikke signifikant forskellig. Studiet har justeret for relevante confoundere som sociodemografiske forhold, psykiatriske og somatiske diagnoser, inkl. hjerte-kar lidelser, antipsykotika forbrug, og højrisiko-patienter. Studiet giver mistanke om "healthy user bias". Der findes ikke øget risiko for alvorlig hjerte-kar lidelse som følge af medicinering. Studiet kan dog ikke belyse risikoen ved flere års forbrug af stimulantia (132).

Et andet retrospektivt kohortestudie omfattede 1.200.438 børn og unge voksne tilknyttet 4 sygeforsikringsdatabaser i USA, i alderen 2-24 år. Mean alder = 11,1 år. Opfølgningsperioden repræsenterer 2.579.104 pt. år. Deltagerne havde diverse diagnoser, både somatiske og psykiatriske, og ikke alle der havde fået ADHD medicin havde ADHD diagnose. Kohorten blev undersøgt for effekten af ADHD medicin (stimulantia, Atomoxetin og Pemolin) på det kombinerede endepunkt: Pludselig uventet hjertedød, infarkt og stroke. Der blev lavet subanalyse på gruppen der var blevet behandlet med methylphenidat. Studiet beregner Hazard Ratio for aktuelle

brugere af ADHD medicin ift. ikke brugere til 0,75 (95 % CI: 0,31-1,85), hvilket ikke er signifikant forskelligt omend bredden på konfidensintervallet ikke udelukker at risikoen kan være øget. Risikoen for en kardiovaskulær hændelse hos tidligere brugere og specifikt brugere af methylphenidat var heller ikke øget. Studiet har justeret for relevante confoundere som socio-demografiske forhold, psykiatriske og somatiske diagnoser, inkl. hjerte-kar lidelser, antipsykotika forbrug, og inkluderer højrisikopatienter. Ikke alle der får interventionen har ADHD. Der findes ikke øget risiko for alvorlig kardiovaskulær bivirkning ved behandling med ADHD medicin (133).

Det sidste er et retrospektivt kohortestudie af 171.126 børn og unge i alderen 6-21 år med ADHD diagnose, tilknyttet en privat sygeforsikring i USA, repræsenterende 304.310 pt. år, efter at være blevet diagnosticeret med ADHD. 52 % af deltagerne i kohorten fik behandling med stimulantia. Outcome blev inddelt i 2 grupper: Kardiovaskulær hændelse (defineret som angina pectoris, dysrytmi, TCI) (N= 21 = 1 /2.978 beh. år), og kardiovaskulære symptomer (defineret som tachycardi, palpitationer og syncope) (N=70 =1 /890 beh. år). Behandling med stimulantia medførte ikke øget risiko for hverken kardiovaskulære hændelser eller symptomer. Justeret OR for en kardiovaskulær hændelse ved hhv. aktuel og tidligere brug af stimulantia ift. ingen brug var: 0,69 (95 % CI:0,42-1,12), og 1,18 (95 % CI: 0,83-1,66). For kardiovaskulære symptomer var justeret OR ved hhv. aktuel og tidligere brug af stimulantia: 1,18 (95 % CI:0,89-1,59), og 0,93 (95 % CI: 0,71-1,21). Der var ikke signifikant forskel på risikoen ved aktuel methylphenidat behandling i forhold til behandling med amfetamin salte (reference gruppe) for kardiovaskulær hændelse (2,14, 95 % CI 0,82-5,63) og symptomer (1,08, 95 % CI 0,66-1,79). Studiet har justeret for confoundere som somatisk sygdom og anden medicamentel behandling, årstid, køn og alder, men ikke for sociodemografiske faktorer. Der er risiko for healthy user bias. Populationen der er undersøgt er ikke repræsentativ for alle brugere af ADHD medicin, idet der er tale om privatforsikrede personer. Endvidere var populationen ikke stor nok til at registrere alvorlig kardiovaskulær hændelse som pludselig død (134).

Konklusion:

- Et enkelt dansk studie finder at behandling med methylphenidat (op til 9,5 år) medfører en øget sandsynlighed for hospitalskontakt pga. mistanke om hjerte-kar sygdom (lav evidens).
- Tre amerikanske studier med kortere opfølgningstid finder ingen association mellem behandling med stimulantia og hjerte-kar sygdom (lav til meget lav evidens).
- Længerevarende behandling af børn og unge med methylphenidat kan medføre en øget sandsynlighed for hospitalskontakter vedr. hjertesygdom (lav evidens).

Risiko for udvikling af psykiatrisk comorbiditet

Depression

Der er fundet 3 studier omhandlende risiko for udvikling af depression som følge af ADHD-medicinering.

I et assessorblinded case-control studie, med 10 års follow-up, af 112 børn og unge med ADHD, har man undersøgt effekten af stimulantia behandling på udvikling af psykiatrisk comorbiditet. Alder ved follow-up: 15-30 år. Behandling med stimulantia medførte en signifikant mindre risiko for udvikling af comorbid depression, angst, adfærdsforstyrrelse (HR 0,15-0,22) ift. de børn, som ikke fik medicin. Studiet har justeret for confoundere som socioøkonomiske forhold, psykiatriske forstyrrelser ved baseline og forældres psykopatologi (122).

I et studie blev 50 ADHD-patienter i medicinsk behandling sammenlignet med 28 uden medicinsk behandling ca. 9 år efter diagnose-tidspunktet. Der var her ingen forskel på forekomsten af depression. I begge grupper var der desuden en øget forekomst af depression ift. en rask kontrolgruppe (135).

I en retrospektivt kohorte studie bestående af 22.452 ADHD patienter (gennemsnitsalder 7,8 år ved baseline) blev 1.259 (5,6 %) diagnosticeret med en depression ved opfølgning efter 4 år. Risikoen for depression var let associeret med behandling med atomoxetin (OR=1,31) og amfetamin (OR=1,28), men blev meget svagere hvis "tid i medicinsk behandling" indgik i regressionsanalysen. Comorbid CD/ODD (OR=3,45), og stofmisbrug (OR=2,31) var endvidere associeret med depression (136).

Misbrugsadfærd

ADHD-patienter har øget risiko for udvikling af diverse former for misbrug. Risikoen synes især øget ved comorbiditet i form af adfærdsforstyrrelse i barndommen og personlighedsforstyrrelse i ungdom og voksenalder.

Der er fundet 4 studier, hvor man har undersøgt, hvordan behandling med stimulantia influerer på forskellige typer af misbrug (alkohol, medicin, hash, amfetamin, kokain, og i visse tilfælde tillige rygning).

I et studie fulgte man 425 patienter af de oprindeligt 579 patienter som deltog i det 14 måneders randomiserede MTA-studie. Ved 8 års opfølgning rapporterede i alt 64 personer (15 %) misbrug (primært marihuana og/eller alkohol). Medicinering hverken øgede risikoen eller beskyttede mod senere misbrug. Der var ingen forskel på de initialt allokerede behandlingsgrupper. I analyser af den kumulerede behandling med stimulantia i opfølgningsperioden og sammenhæng med misbrug efter 8 år, fandt man ingen dosis-respons sammenhæng (137).

I et studie blev 176 drenge med ADHD (gennemsnitsalder 8 år) uden comorbid adfærdsforstyrrelse fulgt i 10 og 17 år efter diagnose og evalueret mht. misbrug af alkohol, marihuana og amfetamin. I alt 80 patienter eller 45 % opfyldte på et eller andet tidspunkt i opfølgningsperioden kriterierne for en misbrugs-diagnose (enhver form for stofmisbrug). Man fandt en positiv korrelation mellem alder ved start på medicinsk behandling og risiko for non-alkoholmisbrug (n=65). Denne sammenhæng blev dog statistisk in signifikant ved korrektion for udvikling af personlighedsforstyrrelse, som forklarede det meste af sammenhængen. Man konkluderer at alder ved start på medicinering ikke øger risikoen for udvikling af stofmisbrug i ungdomsårene (138).

I et studie fulgte man 112 ADHD-patienter (gennemsnitlig 8,8 år ved baseline) i op til 10 år efter ADHD diagnosen. 82 (73 %) havde modtaget medicinsk behandling med stimulantia i opfølgningsperioden, 25 var i aktiv behandling, og 30 havde aldrig været i behandling. HR for udvikling af misbrug blev justeret for tilstedeværende adfærdsforstyrrelse. Risikoen for misbrug hos patienter i medicinsk behandling vs. ikke medicinsk behandling var for alkohol misbrug: HR=1.1 [95 % CI=0.6–2.1]; alkohol afhængighed: HR=1.0 [95 % CI=0.5–2.4], stofmisbrug: HR=1.6 [95 % CI=0.8–3.2]; stof afhængighed: HR=1.0 [95 % CI=0.4–2.6]; nikotin afhængighed: HR=1.1 [95 % CI=0.6–2.1]. Altså hverken øget risiko eller beskyttelse mod misbrugsadfærd ved behandling med stimulantia (139).

Et enkelt retrospektivt studie med 215 børn (gennemsnitlig 9,2 år ved baseline) fandt ingen indflydelse af methylphenidat på risiko for at begynde at ryge. Der sås en lille, men signifikant udskydelse af kontinuerlig rygning hos de der var behandlet med methylphenidat sammenlignet med ikke behandlede patienter (meget lav evidens-grad) (140).

Konklusion:

- Langtidsbehandling med ADHD-medicin kan muligvis nedsætte risikoen for comorbid angst og adfærdsforstyrrelse (lav evidens), men der er modstridende evidens for, om dette også gælder for depression.
- Det er uvist, hvordan behandlingen påvirker udviklingen af anden psykiatrisk comorbiditet.
- Langvarig behandling med ADHD-medicin (primært methylphenidat) ser ikke ud til hverken at øge eller beskytte mod risikoen for misbrug af alkohol, stoffer eller tobak (lav evidens).

Risiko for alvorlige hændelser (mortalitet, ulykker, selvmord)

Personer med ADHD har en betydelig overdødelighed ift. personer uden denne diagnose. Et dansk registerstudie fandt således en dobbelt så høj mortalitetsrate hos personer med ADHD ift. personer uden denne diagnose. Overdødeligheden var fortsat signifikant efter justering for misbrugsadfærd eller adfærdsforstyrrelser. Ulykker var den hyppigste dødsårsag og kan være en følge af større uopmærksomhed og/eller større risikoadfærd hos denne patientgruppe (141).

Der er ikke fundet studier, som viser, om medicinsk behandling kan nedsætte risikoen for mortalitet, men da ulykker er den hyppigste årsag til overdødelighed, er det relevant at se på, hvordan medicinen påvirker risikoen herfor.

Et nyt dansk registerbaseret kohortestudie med 710.120 personer, hvoraf 4.557 var blevet diagnosticeret med ADHD inden 10 års alderen undersøgte man, hvordan medicin påvirkede risikoen for skader som følge af ulykker samt frekvensen af skadestuebesøg Børn med ADHD havde flere skader end de som ikke havde ADHD (OR var 1,3). Fra 5-10 års alderen faldt andelen af skader hos børn med ADHD fra 19 % til 14 % hvis de var i medicinsk behandling, sammenlignet med en forekomst på 17 % hos børn med ADHD, som ikke var i behandling. Behandling med medicin (trukket fra receptdatabasen) er mindst ½ år og alt overvejende i form af methylphenidat, men det fremgår ikke tydeligt hvor længe behandlingen har været. Ved anvendelse af såkaldt "difference-in-difference" design indgår hvert individ som sin egen kontrol, hvilket reducerer bias væsentligt. Medicinsk behandling af ADHD reducerede risikoen for skader med 31,5 % (95 %CI; -43,3 til -19,7) og skadestuebesøg med 28,4 % (95 % CI; -40,2 til -16,6). Den absolutte risikoreduktion i forekomsten af skader for medicinsk behandling var hhv. 1,8 %, 1,7 % og 3,2 % ved 10, 11 og 12 årsalderen. Det svarer fx til, at ca. 100 af de 3.100 børn i den danske studiekohorte, som ikke blev behandlet med medicin, ville have undgået en skade ved 12 årsalderen såfremt de havde været behandlet med medicin (142).

Et studie har set på hyppigheden af skadestuebesøg og sammenlignet ADHD patienter med og uden medicin. Man sammenlignede antal skadestuebesøg og sundhedsudgifter, men uden at præsentere OR's - og fandt at personer i langtidsbehandling havde færre skadestuebesøg, men samlet højere sundhedsudgifter (pga. deres egen behandling) end ADHD-patienter ude af medicinsk behandling. Resultaterne blev korrigeret for tilstedeværende comorbiditet (143).

Suicidalitet

Der blev fundet ét registerbaseret longitudinelt studie af selvmordsadfærd hos patienter med ADHD i medicinsk behandling sammenlignet med patienter uden behandling. Hos 37.936 patienter med ADHD var der registreret 7.019 tilfælde af selvmordsforsøg eller fuldbyrdede selvmord. Opfølgningstiden var 150.721 personår. Behandling med ADHD-medicin var generelt associeret med en signifikant øget risiko for suicidale episoder på populations niveau (HR 1.31, CI 1,19-1,44). Så man derimod på de perioder, hvor patienten var i aktiv medicinering var forskellen ikke signifikant, idet der nærmere sås en trend mod en nedsat risiko (HR 0.89, CI 0,79-1,00). Der var dog stor forskel i forekomsten af comorbiditet imellem grupperne der fik medicin hhv. ikke fik medicin. Således havde de som fik medicin fx hyppigere depression eller bipolar lidelse. Ved eksklusion af patienter med comorbiditet (hvilket var de fleste patienter), var forskellen i selvmordsrisiko ikke længere signifikant mellem de som fik medicin og de som ikke fik medicin.

Så man på de anvendte lægemidler var risikoen for selvmord øget ved behandling med atomoxetin (HR 1.48, CI 1.17 to 1.88), men ikke ved behandling med stimulantia (methylphenidat og amfetamin) (HR 1.02, CI 0.90-1.16) (144). "Confounding by indication" kan ikke udelukkes, idet atomoxetin oftere anvendes i forbindelse med depression og/eller misbrug, hvor risikoen for selvmord er øget.

Konklusion

- Der er en beskyttende effekt af medicinering for ADHD over for skader og skadestuebesøg (lav evidens).
- Atomoxetin synes muligvis at medføre en lille øget risiko for selvmord (lav evidens), mens dette ikke umiddelbart synes at være tilfældet for methylphenidat og amfetaminpræparater (meget lav evidens)

8 Adherence

Effekten af methylphenidat anses generelt for korreleret med adherence (145,146).

Et 5-årigt studie med 91 børn, som tidligere havde indgået i et RCT, viste således en signifikant forskel i effekt mellem adherente og non-adherente patienter efter 5 år, men ikke efter 2 år (145).

I et enkeltblindet RCT med 53 voksne fandt man signifikant bedre adherence for patienter som blev skiftet til methylphenidat depottabletter 1 gang daglig, end de som fortsatte på alm. tabletter 3 gange daglig. Forskel i adherence resulterede imidlertid ikke i forskel i effekt i dette studie, men type-2 fejl kan ikke udelukkes. (147).

I en post-hoc-analyse af voksne, som tidligere indgik i den aktive behandlingsarm i et RCT, blev det undersøgt hvilke faktorer der gør sig gældende for om en patient har større eller mindre risiko for at blive non-adherent. Studiet viser, at lavt uddannelsesniveau, ingen familiehistorik med ADHD, alder under 25 år, lav til moderat sygdomsgrad, oplevelse af manglende effekt var i øget risiko for non-adherence. Den største årsag var dog glemsomhed (148).

Konklusion vedr. adherence

- For nogle patienter kan det være en fordel at anvende et præparat der doseres 1 gang dagligt, frem for præparater der skal doseres flere gange dagligt. Det vigtige er dog, at der findes en løsning som patienten kan håndtere, således at adherence bliver så høj som muligt
- Der er begrænset dokumentation for at anbefale depotpræparater som førstevalg frem for korttidsvirkende tabletter, og det bør være op til en individuel vurdering, om hvorvidt patienten bør anvende et depotpræparat, frem for alm. tabletter.

9 Håndtering af lægemidlerne

Ved administration af ADHD medicin kan det være et problem, især for børn, at sluge kapsler/tabletter. Derfor kan det i nogle tilfælde være nødvendigt at finde alternative måder at administrere lægemidlerne oralt. Fx i form af en oral opløsning eller ved at indholdet af tablet eller kapsel blandes med væske eller mad. Yderligere kan der være håndteringsmæssige udfordringer ved nogle af lægemidlerne, hvis absorption kan blive påvirket af samtidig fødeindtag (se tabel). Ved lægemidler som bliver påvirket af fødeindtag, anbefales det at indtage dem på samme måde hver dag for at undgå variation i absorptionen, og derved risiko for lavere eller højere optag end vanligt.

Nedenstående skema giver et overblik over hvilke præparater som kan indtages alternativt, og hvilke præparater der bliver påvirket af fødeindtag.

Oversigt over forholdsregler ved administration af de forskellige præparater

Lægemiddel og formulering	Præparater	Knuses/deles	Fødeindtag
Methylphenidat alm. tabletter	Medicebran Medikinet Methylphenidat Motiron Ritalin	Kan knuses og indtages på en skefuld æblemos eller andet tykt produkt. Kan desuden opslemmes, men ved opslæmning vil man ikke kunne sikre, at der ikke sidder lægemiddel stof tilbage på glasset.	Absorptionen fremmes ved indtagelse af føde, men den absolutte absorberede mængde ændres ikke.
Methylphenidat depotformulering eller modificeret udløsning	Equasym Depot	Kapslen kan åbnes og indholdet hældes ud på en skefuld æblemos eller yoghurt. Indholdet i kapslen må ikke tygges.	Samtidig indtag af fødevarer med højt fedtindhold forsinket absorptionen og øger Cmax
	Concerta Methylphenidat "Sandoz" Conmet	Må ikke knuses eller opslemmes i vand, hvorved depotfunktionen ødelægges.	Kan indtages med eller uden føde
	Medikinet CR Medikinet EM	Kapslen kan åbnes og indholdet hældes ud på en skefuld æblemos eller yoghurt. Indholdet i kapslen må ikke tygges.	Bør indtages med føde, da depotvirkningen er betinget af fødeindtag
	Ritalin LA Ritalin Uno	Kapslen kan åbnes og indholdet hældes ud på en skefuld æblemos eller yoghurt. Indholdet i kapslen må ikke tygges.	Kan indtages med eller uden føde
Atomoxetin kapsel.	Strattera	Indhold kan opslemmes i vand eller juice, dog kan indhold irritere hud og øjne ved kontakt. Findes i en oral opløsning.	Kan indtages med eller uden føde
Lisdexamfetamin Kapsel	Elvanse Aduvanz	Kapslen kan åbnes og indhold kan opslemmes i vand eller juice, eller overhældes blød mad såsom æblemos eller Yoghurt	Kan indtages med eller uden føde
Dexamfetamin Alm. tablet	Attentin	Tablet kan deles eller knuses for at hjælpe indtagelse.	Vides ikke, bør indtages på samme måde hver dag
Guanfacin depotformulering	Intuniv	Må ikke knuses eller opslemmes i vand, hvorved depotfunktionen ødelægges.	Samtidig fødeindtag med højt fedtindhold øger optag af lægemidlet, undgå samtidig fødeindtag med højt fedtindhold

Kilde: Udarbejdet ift. til de respektive produktresuméer og promedicin.dk

Konklusion vedr. håndtering af lægemidlerne

- Der er ikke fundet lægemiddelhåndteringsmæssige forhold, som taler imod en generelt ligestilling af lægemidlerne. Generelt er det vigtigt, at patienten og/eller forældre informeres om forbehold vedr. indtagelse med føde mv.
- Concerta og Methylphenidat "Sandoz" (methylphenidat) og Intuniv (guanfacin) må ikke knuses eller opslæmmes, hvilket kan være et problem hos børn eller andre, som ikke kan sluge en kapsel eller en tablet.

10 Værdier og præferencer

ADHD-foreningen lægger vægt på:

- Fleksibilitet til afprøvning af forskellige præparater (unødigt lang proces inden det rigtige præparat er valgt)
- Hurtigere mulighed for at regulere medicinen (kræver ofte lang ventetid til psykiater, uvirksom for lav dosis fastholdes for længe med deraf frafald i behandlingen)
- Klare mål for, hvad det er medicinen skal hjælpe patienten med (ikke blot medicin for medicinens skyld)
- Bedre opfølgning og monitorering på effekt af medicinen
- Mere oplysning om kendte bivirkninger og gode råd herom
- Hensyntagen til, at komplekse problemstillinger såsom misbrug, comorbiditet mv. (kan give behov for højere dosis)
- Større forståelse for, at ADHD i sig selv kan medføre glemsomhed ift. receptafhentning og medicinindtagelse (adherence)
- Mere inddragelse og dialog (fortæl ALTID om retningslinje der skal følges)
- Sammenhæng i patientforløbet - forenkling af processen og tættere samarbejde mellem psykiatri og praktiserende læge
- At medicinen kan udskrives af praktiserende læge (men der er behov for viden og mindre berøringsangst hos denne)
- At det sikres, at vejledningen implementeres.

RADS lægger vægt på:

Ved beslutning om igangsætning og fortsættelse af medicinsk behandling

- At lægemidlerne har dokumenteret effekt på effektmål af relevans for patienten
- At effekten hos den enkelte patient opvejer de oplevede bivirkninger
- At effekten ved længerevarende behandling (> 2 år) er sandsynliggjort
- At risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder langtidsbivirkninger er lav.

Ved valg mellem forskellige lægemidler

- At en eventuel dokumenteret signifikant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne også er klinisk relevant
- At det ved valg af formulering er muligt at sikre god adherence.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

11.1 Valg af lægemiddel til børn og voksne, som ikke tidligere er behandlet med medicin

Børn og voksne uden psykiatrisk comorbiditet

- Anvend methylphenidat som 1. valg
- Overvej atomoxetin:
 - Hvis methylphenidat er kontraindiceret (fx. ved svær depression – se nedenfor)
 - Ved behov for døgndækkende effekt.
 - Ved risiko for misbrug af methylphenidat hos patienten selv eller pårørende

Kun methylphenidat og atomoxetin er godkendt som 1. linje behandling til både børn og voksne. Effekten er fundet ligeværdig hos børn (høj evidens). Det gælder formentlig også voksne (meget lav evidens). I praksis er det en fordel at begynde med methylphenidat frem for atomoxetin, da effekten af methylphenidat indsætter umiddelbart, hvorimod effekten af atomoxetin først indtræder fuldstændig efter 1-2 måneder. Der er desuden rigtig mange års erfaring med methylphenidat. Såfremt methylphenidat pga. mangelfuld effekt eller bivirkninger, viser sig ikke at være det rigtige valg til en konkret patient vil man hurtigere kunne regulere dosis eller afprøve et andet lægemiddel (jf. afsnit 10 patienternes værdier og præferencer).

De forskellige formuleringer af methylphenidat anses generelt som ligestillede. Optitrering til optimal dosis kan ske med korttidsvirkende methylphenidat, hvorefter man generelt bør skifte til et præparat med længere virkningsvarighed af hensyn til adherence. Anvend dog ikke Concerta (eller præparater som er substituerbare hermed), hvis barnet har besvær med at sluge depottabletten. Ved behov for at forlænge virkningsvarigheden yderligere kan man supplere med korttidsvirkende methylphenidat sidst på eftermiddagen. Alternativt om morgenen, hvis effekten af depotpræparatet er lang tid om at indtræde. Nogle børn kan nøjes med at være dækket ind i skoletiden.

Børn og voksne med psykiatrisk comorbiditet

- Anvend methylphenidat som 1. valg i de fleste situationer med comorbiditet
- Overvej atomoxetin:
 - Ved comorbid angst eller depression
 - Ved behov for døgndækkende effekt.
 - Ved risiko for misbrug af methylphenidat hos patienten selv eller pårørende

Det er en klinisk erfaring, at man med atomoxetin ofte på samme tid vil kunne behandle en comorbid depression eller angsttilstand. Lægen skal være opmærksom på, at angst kan provokeres af CNS-stimulantia og der er risiko for forværring af depression over tid med en sådan behandling som monoterapi.

Vær generelt meget forsigtig med at anvende centralstimulerende ADHD-medicin til patienter med depression, bipolar lidelse, skizofreni eller andre psykotiske tilstande, idet der kan ses alvorlig forværring heraf.

Se i øvrigt afsnit 13.3 vedr. igangsætning af behandling hos patienter med psykiatrisk comorbiditet.

Børn med psykiatrisk comorbiditet som fx mental retardering eller autisme med svære adfærdssymptomer, kan have behov for døgndækkende effekt. Det skyldes at barnet kan være præget af svær motorisk uro, affektlabilitet og søvnvanskeligheder i de fleste af døgnets timer.

For børn med comorbiditet af autismespektrumforstyrrelse, mental retardering, hvor der ikke er behov for døgndækkende effekt, er 1. valget det samme som for børn uden comorbiditet. Det samme gælder børn med tics.

Vær opmærksom på, at effekten af ADHD-medicin hos personer med amfetamin og kokain misbrug eller svære personlighedsforstyrrelser er tvivlsom.

	Børn og unge <18 år og voksne uanset comorbiditet, Ikke tidligere behandlet med medicin
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Methylphenidat
Overvej (Svag anbefaling for)	Atomoxetin
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	Dexamfetamin Guanfacin Lisdexamfetamin
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Gravide og ammende

Ved tvingende behov for medicinsk behandling anvendes methylphenidat. Øvrige lægemidler frarådes.

11.2 Behandling ved manglende effekt eller bivirkninger

Dosisøgning

Overvej ved mangelfuldt respons at øge dosis af:

- Methylphenidat op til 2,1 mg/kg (eller max. 90 mg) daglig for børn og max. 100 mg for voksne
- Atomoxetin op til 1,8 mg/kg (eller max. 120 mg) for både børn og voksne.

Der er stor individuel variation i dosis respons. Ved manglende effekt af den iværksatte behandling, hvor denne tåles uden markante bivirkninger, kan det, i overensstemmelse med ovenstående dosisbefalinger fra NICE, være relevant at afprøve om der er yderligere effekt at hente ved at øge dosis inden evt. skift til anden behandling. Dette er altid en specialisopgave. De angivne max. doser fra NICE er højere end den max. dosis som er angivet i produktresuméerne.

For voksne er der stor diskrepans mellem den maxdosis for methylphenidat, som er angivet i hhv. produktresumé (80 mg) og øvrige danske kilder (150 mg ifølge IRF og promedicin.dk). Den kliniske erfaring er, at de fleste voksne responderer tilfredsstillende på 60-70 mg. I sjældne tilfælde kan der være behov for at øge dosis til 100 mg. Dette er i overensstemmelse med resultatet af et dosiseskaleringsstudie, samt retningslinjen fra NICE, som anbefaler en maksimal dosis på 100 mg.

Et tilsyneladende behov for doser herover kan skyldes, at bivirkninger til medicinen (fx hyperaktivitet) fejlagtigt bliver fortolket som mangelfuldt respons med risiko for yderligere dosisøgning.

Behov for doser, som overstiger maxdosis angivet i produktresuméerne skal altid udredes grundigt mhp. afdækning af eventuelt misbrug.

For dexamfetamin, lisdexamfetamin og guanfacin er der ikke basis for at anbefale doser ud over de i produktresuméet angivne maxdoser for hverken børn eller voksne.

Skift af lægemiddel

- Forsøg skift til atomoxetin, dexamfetamin eller lisdexamfetamin ved manglende effekt eller bivirkninger af methylphenidat.

Skift af lægemiddel skal altid foregå i psykiatrisk speciallægeregi. Præparatvalget må her basere sig på tid til indsættende effekt, varighed af effekt og bivirkningsprofil i forhold til patientens behov og specifikke bivirkninger ved 1. behandlingsforsøg.

Hvis det er nødvendigt at skifte præparat som følge af udtalte søvnevanskeligheder eller nedsat appetit opstået under behandling med methylphenidat eller behov for døgndækkende behandling, anbefales at forsøge skift til atomoxetin.

Guanfacin er pt. ikke anbefalet på linje med de øvrige lægemidler pga. mangel på direkte sammenlignende studier hermed. Guanfacin kan dog overvejes til patienter, som oplever forværring i tics eller markant øgning af puls og blodtryk ved behandling med et af de øvrige lægemidler.

Ved skift af præparat hos børn: Vær opmærksom på om barnet kan sluge depottabletten (se afsnit 9 i baggrundsnotatet).

	Børn og unge <18 år og voksne med manglende effekt eller bivirkninger af methylphenidat
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Atomoxetin Dexamfetamin Lisdexamfetamin
Overvej (Svag anbefaling for)	Guanfacin
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Kombinationsbehandling

Ved utilstrækkeligt effekt af min. 2 afprøvede lægemidler kan kombinationsbehandling med centralstimulantia og atomoxetin, eller guanfacin evt. forsøges. Der foreligger dog ikke god evidens for effekt og tolerabilitet af kombinationsbehandling, hvorfor dette medfører behov for særlig opmærksomhed på bivirkninger (se afsnit 7.1.2). Kombinationsbehandling skal kun foregå i psykiatrisk speciallægeregi.

Comedicinering med andre psykofarmaka

Ved behov for behandling med antipsykotika hos børn med lav IQ eller adfærdsforstyrrelse er der nogen evidens for, at kortvarig behandling med risperidon dæmper aggression uden at

medføre bivirkninger som følge af interaktion med methylphenidat. Dette kan dog ikke anbefales rutinemæssigt, da risperidon i sig selv har risiko for bivirkninger.

Kombination af SSRI og ADHD-medicin synes ikke at bedre angst og depressive symptomer, og denne kombination kan derfor ikke anbefales rutinemæssigt. Kombination af SSRI og atomoxetin frarådes pga. manglende øget effekt og klinisk relevant stigning i blodtryk og hjertefrekvens.

Vær opmærksom på en potentiel risiko for QTc-forlængelse ved kombination af atomoxetin og andre lægemidler med QTc-forlængende virkning (antipsykotika, visse antidepressiva)

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Sammenligningsdosis er baseret på de anvendte gennemsnitsdoser i RCT, hvor lægemidlerne er direkte sammenlignet. Der er lagt vægt på RCT med høj eller moderat evidenskvalitet (se baggrundsnotatet tabel over RCT afsnit 7.2.1). Forholdet mellem de gennemsnitlige doser er beregnet og efterfølgende afrundet til nærmeste tilgængelige styrke af lægemidlerne. Sammenligningsdosis for hhv. nedre og øvre ende af det almindelige dosisinterval tilnærmet de tilgængelige styrker er endvidere angivet i parentes. Dosis af dexamfetamin er angivet ud fra det dosisforhold mellem lisdexamfetamin og dexamfetamin, som er angivet i produktresuméet for lisdexamfetamin.

Der er ikke evidensbaseret basis for, at vurdere om det ækvieffektive dosisforhold mellem lægemidlerne forholder sig anderledes for voksne eller patienter med psykiatrisk comorbiditet.

Nedenstående sammenligningsdoser gælder, som udgangspunkt for alle patienter med ADHD.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis per døgn	Tilsvarende evt. vægt-baseret dosis
Methylphenidat	30 mg (10-60 mg)*	0,8 mg/kg
Atomoxetin	40 mg (18-80 mg)	1,1 mg/kg
Lisdexamfetamin	30 mg (20-70 mg)**	-
Dexamfetamin	10 mg (5-20 mg)	-
Guanfacin	4 mg (2-7 mg)	0,1 mg/kg

*eller 18-54 mg afhængig af de tilgængelige styrker af valgte præparat

** Mindste tilgængelige styrke af lisdexamfetamin er 20 mg – kapslerne kan ikke deles

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Da stort set hele forbruget af medicin mod ADHD anvendes uden for sygehus sker udarbejdelsen af lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som er gældende for primærsektoren (gældende AUP-priser og mulighed for at opnå medicintilskud). Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Klinisk spørgsmål:

- Ved hvilken sværhedsgrad af ADHD skal **børn** og **voksne** tilbydes behandling med ADHD-medicin?
- Hvordan håndteres initiering af ADHD-behandling ved samtidig ubehandlet comorbiditet?

Det er kun speciallæger i hhv. børne- og ungdomspsykiatri og psykiatri der, i henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning, må igangsætte behandling med ADHD-medicin (17).

13.1 Initiering af behandling hos børn

I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje (20) anbefaler man, at en standardudredning af ADHD er tværfaglig og tværsektoriel og inkluderer følgende:

- Klinisk interview med anamnese
- Standardiserede rating-scales (fra flere miljøer)
- Indhentning af oplysninger fra skole/daginstitution eller observation af barnet i et af disse miljøer
- Somatisk undersøgelse ved læge
- Psykologisk undersøgelse.

Medicinsk behandling af børn og unge med ADHD bør først initieres efter relevant udredning (20). Denne anbefaling understøttes af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskabs faglige retningslinje vedr. udredning og behandling af ADHD hos børn og unge (24).

Sværhedsgrad af ADHD

Der findes ikke evidensbaserede redskaber til vurdering af sværhedsgraden af ADHD hos børn og unge. I den nyligt opdaterede nordamerikanske diagnosemanual (DSM-5, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, version 5) kræves, udover at patienten opfylder de diagnostiske kriterier for diagnosen, at klinikerne vurderer lidelsens sværhedsgrad. Her benyttes en klinisk vurdering baseret på antal af symptomer og funktionsnedsættelsens sværhedsgrad: Få symptomer og mindre funktionsnedsættelse = mild ADHD
Mange symptomer og svær funktionsnedsættelse = svær ADHD
Symptomer og funktionsnedsættelse herimellem = moderat ADHD.

Der synes at være belæg for at ADHD lidelsen kan opdeles i mild eller svær ADHD (DSM-5). Det er ikke muligt at fastsætte et specifikt antal af symptomer som udtryk for graden af funktionsnedsættelse, hvilket er en af konklusionerne i NICE guidelines. Udfordringen for klinikerne er at skelne mellem symptomer og funktionsnedsættelse. Symptomer kan være forbigående og relateret til psykosocial stress og vil forsvinde/minimeres af sig selv eller ved psykosocial intervention. I denne situation er medicinsk behandling ikke indiceret. En betydelig funktionsnedsættelse skal være gennemgribende og være tilstede i flere domæner og være varig. Den kræver specialistindsats og hvis den ikke behandles kan det udgøre en trussel mod patientens generelle udvikling og psykosociale tilpasning (22).

Skolebørn og unge (6-17 år)

Retningslinjer fra både Sundhedsstyrelsen, NICE og SIGN (20,22)(23) anbefaler medicinsk behandling til børn og unge med (moderat til) svær ADHD.

Førskolebørn (0-5 år)

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje forholder sig kun indirekte til indikationen for medicinsk behandling af ADHD hos børn under 6 år og henviser til de enkelte præparaters godkendelse på det danske marked (alle aktuelt tilgængelige medikamenter til behandling af ADHD har indikationen medicinsk behandling af ADHD hos børn fra 6 år). NICE og SIGN anbefaler ikke-medicinsk behandling som førstevalg til behandling af ADHD i denne aldersgruppe. I stedet anbefales forældretræningsprogrammer som førstevalgsbehandling (22,23).

Anbefalinger vedr. igangsætning af medicinsk behandling hos børn og unge

- Anvend medicinsk behandling af ADHD kernesymptomer hos og børn og unge (6-17 år) med **svær** ADHD, såfremt ikke-medicinske tiltag har utilstrækkelig effekt
- Det er god praksis at overveje medicinsk behandling til børn og unge med moderate symptomer og betydelig varig funktionsnedsættelse for flere domæner, såfremt ikke-medicinske tiltag har utilstrækkelig effekt
- Anvend ikke medicinsk behandling til børn og unge med **mild** ADHD.
- Anvend kun efter nøje overvejelse medicin hos børn under 6 år med svær ADHD, såfremt adfærdsregulerende- og forældretræningsprogrammer ikke har den ønskede effekt. Denne forstås i givet fald af børne- og ungdomspsykiatrisk specialafdeling og effekten af den medicinske behandling skal afvejes i forhold til bivirkningsniveau.

13.2 Initiering af behandling hos voksne

ADHD diagnosen hos voksne er en klinisk diagnose, som stilles på baggrund af en grundig anamnese og systematisk klinisk undersøgelse. Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje angiver det som god klinisk praksis, at man ved udredningen anvender en semi-struktureret spørgeguide (fx DIVA 2,0), samt en rating scale udført af den voksne selv (fx ASRS v.1,1) (21).

NICE anbefaler farmakologisk behandling som førstevalg til behandling af voksne med ADHD med mindre patienten ikke ønsker dette (22). Der vil være indikation for at indlede medicinsk behandling for ADHD hos voksne hvis de kliniske symptomer har en sværhedsgrad som ved en psykiatrisk vurdering peger på en funktionsevne nedsættelse af betydelig grad.

Det anbefales at gennemføre en somatisk undersøgelse og måle blodtryk og puls før opstart og ved øgning af ADHD medicin, evt. suppleret med blodprøver og ekg.

Det er en klinisk erfaring at det hos voksne kan tage tre til seks måneder at finde det præparat der giver bedst virkning og færrest bivirkninger. Det er en klinisk erfaring, at startdosis af atomoxetin bør være lavere end 40 mg for at undgå bivirkninger.

Anbefalinger vedr. igangsætning af medicinsk behandling hos voksne

- Medicinsk behandling af ADHD kernesymptomer anbefales til voksne med betydelig funktionsnedsættelse.
- Øvrige støttende tiltag kan ikke udelades ved valg af medicinsk behandling.

13.3 Initiering af medicinsk behandling hos børn og voksne med comorbiditet

Det er vigtigt at være opmærksom på ubehandlet eller suboptimalt behandlet psykiatrisk comorbiditet før opstart af medicinsk behandling af voksne med ADHD. Det gælder specielt angsttilstande, depression, bipolar lidelse og psykoser, idet der kan ses forværring af disse tilstande ved behandling med CNS-stimulantia (jf. 11.1)

Generelt skal man tilråde, at den mest belastende og fremtrædende lidelse skal prioriteres behandlet først.

Således skal bipolare (både bipolar type I og II) og skizofrene tilstande være velbehandlede medicinsk. Det vil sige, at patienten skal være i stemningsstabiliserende hhv. antipsykotisk be-

handling, før man starter evt. ADHD medicin. Man skal også være opmærksom på, at både bipolar sygdom og skizofreni i sig selv vil give opmærksomhedsforstyrrelse og andre kognitive symptomer, som imidlertid typisk først viser sig omkring debuttidspunktet. Resultaterne med behandling af sådanne kognitive symptomer med centralstimulantia er tvivlsomme og kan medføre alvorlige bivirkninger (forværring af psykosens, maniske episoder osv.).

Mange ADHD patienter lider også af depressioner (evt. vinterdepressioner) og her vil relevant behandling rettet mod disse tilstande være indiceret før evt. ADHD medicin. Det er desuden almindeligt, at der i efterforløbet af depressioner ses kognitive deficits, uden at det drejer sig om ADHD. Omhyggelig anamneseoptagelse vil oftest afsløre dette. Hvis patienten med depression og comorbid ADHD ikke kan behandles med antidepressiva (fx. pga. bivirkninger eller pt. ønske) kan man overveje atomoxetin som alternativ til antidepressiva under omhyggelig monitoring af stemningslejet.

Ved angsttilstande er det oftest hensigtsmæssigt at behandle angstlidelsen først, fx med et SSRI før man starter med fx. centralstimulantia, der kan forøge angsten hos nogle patienter. Alternativt kan man forsøge atomoxetin til behandling af begge tilstande.

Ved misbrug er det vigtigt, at patienten starter misbrugsbehandling og reducerer sit misbrug mest muligt før evt. behandling med ADHD medicin. Her bør man som oftest vælge atomoxetin.

Ved lav grad af personlighedsforstyrrelse (især cluster B fx emotionel ustabil personlighedsstruktur impulsiv og borderline type) kan det være hensigtsmæssigt at behandle ADHD lidelsen først, hvis tilstanden tillader det (er stabil nok). Herefter vil psykoterapi ofte have en større chance for at virke.

Mht. evidens for valg mellem de enkelte lægemidler henvises til afsnit 7.5 om comorbiditet, i baggrundsnotatet, samt anbefalingerne i afsnit 11.

Det er en klinisk erfaring at mange voksne med ADHD har søvnproblemer og at søvnen ofte bedres når patienten er i sufficient medicinsk behandling.

Ved påbegyndelse af farmakologisk behandling af især voksne bør der udvises sædvanlig forsigtighed, såfremt patienten lider af alvorlige kardiovaskulære lidelser.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

14.1 Børn

Ved gennemgang af litteraturen foreligger der ikke RCT, som belyser spørgsmålene om hvordan opfølgning af den initierede behandling af ADHD bør foretages og herunder, hvordan måles effekten og hvordan vurderes og vægtes bivirkninger i forhold til at skulle foretage ændringer i den initierede medicinske behandling. Anbefalingerne beror derfor generelt på anbefalinger for god klinisk praksis fra NICE og Sundhedsstyrelsen (17,20,22).

RADS finder, at det er god klinisk praksis at følge op på den initierede behandling af ADHD på lige fod med andre kroniske sygdomme. Opfølgningen sikrer kontinuerlig afvejning af behandlingseffekt og bivirkninger. Desuden sikrer opfølgning, at ændringer i barnets livsomstændigheder, personlige udvikling og mestring af vanskelige situationer inddrages i overvejelserne vedrørende fortsættelse af den medicinske behandling.

Ved initiering af medicinsk behandling anbefales gradvis øgning af dosis indtil der ikke er yderligere klinisk bedring i ADHD (målt på kernesymptomer) og bivirkninger er tolerable (22).

RADS betragter følgende optitrering hos børn med kontrol af symptomer med ADHD-RS rating scale samt bivirkninger ved anvendelse af en bivirkningsskala (se bilag 3) som god klinisk praksis.

	Startdosis	Optitreres
Methylphenidat	Børn < 30 kg: 2,5 mg x 2 Børn > 30 kg: 5 mg x 2	1-2 gange ugentlig
Atomoxetin	0,5 mg/kg x 1	Til vedligeholdelses dosis* over 2 uger.
Lisdexamfetamin	15-30 mg x 1	1-2 gange ugentlig
Dexamfetamin	1,25 mg x 2-3	1-2 gange ugentlig
Guanfacin	1 mg x 1	1 gang ugentlig

*Fordeles evt. på 2 daglige doser

Sundhedsstyrelsen anbefaler (17), at børn og unge i medicinsk behandling for ADHD kommer til kontrol hvert halve år og at følgende bliver vurderet:

- Om patienten trives i skole- eller arbejdsmæssig sammenhæng, i familien og i sine nære relationer
- Om effekten af behandlingen er tilfredsstillende
- Om der er bivirkninger
- Om der er mistanke om misbrug hos patienten eller i hans/hendes miljø
- Om højde, vækst, puls og blodtryk afviger fra normalværdierne
- Om der er behov for fortsat medikamentel behandling
- Om der er behov for at holde pause med den medikamentelle behandling

Den omtalte regelmæssige vurdering af behandlingsindsatser bør også dække ikke-farmakologiske indsatser over for børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD (17).

Rutineblodprøver og EKG anbefales ikke men indikation herfor skal løbende vurderes ift. alder, helbredtstilstand og øvrig medicinering (22).

Ratingscales udfyldes (i to miljøer) ved behandlingsstart, og der foretages registrering når det vurderes relevant i forløbet fx ved dosisændringer og tvivl om fortsat effekt af den iværksatte behandling. Ved anvendelse af ADHD-RS, som er standardiseret på danske skolebørn, kan man ved monitorering af behandling tilstræbe at barnets symptomscore falder til referenceniveauet for et barn af samme køn og alder (149). ADHD-RS reference-værdier for børn og unge fremgår af bilag 4.

Opfølgning på kvaliteten af udredning og behandling (ADHD databasen)

ADHD databasen har siden januar 2013 hentet data fra Landspatientregistret og CPR-registret. Disse data danner basis for kvantificerbare indikatorer til belysning af dele af eller den samlede kvalitet af sundhedsvæsenets indsats (og senere resultater) for patienter under 18 år, der starter i et udredningsforløb for ADHD på en Børne- og Ungdomspsykiatrisk afdeling enten ambulat eller under indlæggelse. ADHD databasen er godkendt af Statens Serums Institut (nu Sundhedsdatastyrelsen), hvilket betyder at registrering kan ske uden samtykke fra den enkelte patient. Databasen registrerer udredningsforløb i form af 7 indikatorer (somatisk undersøgelse, klinisk diagnostisk interview, observation af barn hjemme og i skole/institution, anvendelse af ADHD-RS hjem og skole, afholdelse af diagnostisk konference og afholdelse af tværfagligt netværksmøde). Planen er at der i 2017 indføres den første resultat-indikator ved rutinemæssig online inddatering til databasen af ADHD-RS fra forældre.

14.2 Voksne

Ved gennemgang af litteraturen blev der ikke fundet RCT, som belyser spørgsmål vedr. opfølgning på iværksat medicinsk behandling.

Derfor bygger anbefalinger her på god klinisk praksis, som anbefalet af NICE, Sundhedsstyrelsen og Dansk Psykiatrisk Selskab (21,22).

- Når der er vist fornuftigt respons på behandlingen, bør den fortsætte så længe den er klinisk effektiv
- Rutineblodprøver og EKG anbefales ikke, men relevans her skal løbende vurderes ift. alder, helbredtstilstand og øvrig medicinering
- Comorbide tilstande bør revurderes og patienten behandles eller viderehenvises, hvis det er nødvendigt
- Behovet for psykologisk, social og erhvervsmæssig støtte til patient og evt. pårørende skal vurderes.

Overstiger bivirkninger den oplevede effekt, eller opleves der ikke sufficient effekt overvejes skift til andet præparat. Alternativt seponeres medicinen.

ASRS-rating scale er endnu ikke standardiseret på voksne i baggrundspopulationen og kan derfor ikke anvendes helt parallelt med ADHD-RS som beskrevet ovenfor. Man har dog mulighed for at kontrollere om sværhedsgraden af de enkelte symptomer falder som følge af behandlingen. Se bilag 5.

Opfølgning på kvaliteten af udredning og behandling

En stor del af de voksne udredes og behandles aktuelt i speciallægepraksis, og disse diagnoser indgår derfor ikke i diagnoseregisteret. Der er ikke aktuelt etableret en klinisk database for udredning og behandling af voksne med ADHD. Region Midtjylland og Region Syddanmark har foretaget audits ift. hvordan man har implementeret Sundhedsstyrelsens NKR.

Anbefalinger:

Børn

- Det er god praksis at vurdere effekt og bivirkninger af behandlingen hvert halve år og derefter tage stilling til den fortsatte terapi.
- Det anbefales at der anvendes standardiserede ratingscales til vurdering af symptomer og bivirkninger ved behandlingsstart og når det vurderes klinisk relevant.
- Behandlingen fortsætter så længe der er klinisk effekt vurderet på oplysninger fra barn/ung, familie og skole.
- Behandlingen vil kunne foregå som "shared care" mellem primær og sekundær sektor efter bestemte retningslinjer, som fastlægges af den behandlingsansvarlige speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri. I skrivende stund foreligger der ikke nationale retningslinjer for dette samarbejde.

Voksne

- Det er god klinisk praksis at læge/sundhedsperson regelmæssigt og mindst én gang årligt revurderer behovet for fortsat medicinsk behandling.
- Patientens oplevelse af effekt vs bivirkning, samt klinikerens vurdering sammenholdes. Er der familie, støttepersoner eller personale fra institution høres disse også om den oplevede effekt.
- Objektive bivirkninger i form af BT, puls og vægt måles.

15 Kriterier for skift af behandling

Skift af præparat eller kombinationsbehandling med flere præparater pga. manglende effekt ved monoterapi, er en specialisopgave der ikke bør foregå i almen praksis jf. gældende vejledning fra Sundhedsstyrelsen (17).

Ved manglende effekt eller bivirkninger af førstevalgspræparatet anvendt i sufficient dosis kan speciallæger i psykiatri eller børne- og ungdomspsykiatri forsøge skift til et af de øvrige lægemidler (jf. anbefalingerne i afsnit 11).

Ifald der er god effekt af methylphenidat men uacceptable bivirkninger, er det en klinisk erfaring, at man hos nogle patienter med succes kan skifte til lisdexamfetamin eller dexamfetamin ved, at foretage krydstitrering (dvs. sænke dosis af methylphenidat og iværksætte optitrering af lisdexamfetamin eller dexamfetamin).

Ved skift som følge af misbrug af methylphenidat, lisdexamfetamin eller dexamfetamin seponerer man dette og skifter direkte over til atomoxetin (22).

16 Kriterier for seponering af behandling

Kliniske spørgsmål:

- Hvornår bør seponering behandlingen overvejes?
- Hvordan seponeres behandlingen i praksis?

Hvornår bør seponering overvejes?

Behandlingen hos både børn og voksne fortsættes så længe der er klinisk effekt og bivirkningerne er tolerable. Ved alvorlige bivirkninger seponeres behandlingen straks.

I et review af Goodman et al. blev der ved gennemgang af litteraturen ikke fundet RCT, der belyser seponering efter langtidsbehandling af ADHD, hverken for børn eller voksne. Forfatteren konkluderer således på baggrund af primært observationelle studier med behandling af op til 24 måneders varighed, at der er dokumenteret signifikant effekt af langtidsbehandling, samt negative konsekvenser forbundet med seponering af medicin (150). Der er imidlertid behov for yderligere undersøgelser.

Spørgsmålet om planlagte medicinpauser er omdiskuteret. I en tidligere metaanalyse tydede en posthoc analyse på, at langtidsbehandling er associeret med opregulering i antallet af dopamintransportere (130), men den kliniske betydning af at afholde medicinpauser som følge heraf er ikke afklaret.

Pga. usikkerhed om langtidseffekt har det europæiske lægemiddelagentur (EMA) tidligere anbefalet, at børn holder pause med methylphenidat mindst én gang årligt (fx i skoleferien) med henblik på revurdering af det fortsatte behov for medicin. Rationalet for dette er sidenhen gennemgået i Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje, hvor man giver en svag anbefaling imod EMA's anbefaling pga. øget risiko for recidiv (20). NICE anbefaler ikke planlagte medicinpauser hos voksne Såfremt patienten i perioder ikke har taget sin medicin, bør resultatet af medicin-pausen indgå i overvejelser omkring seponering (22).

Hvordan seponeres behandlingen?

I et nyligt review (Buitelaar 2015) har man vurderet forskelle i vedligeholdelse af respons ved seponering af behandling. Der indgik 4 studier hos børn og unge af forskellig design, population og varighed. Ingen af disse var studier med direkte sammenligning mellem lægemidlerne. Forfatterne konkluderede, at der ses hurtigere tilbagefald af ADHD symptomer ved seponering af methylphenidat og guanfacin end ved seponering af atomoxetin (151). Yderligere studier er nødvendige.

I et ældre review, hvor der indgik i alt 4 seponeringsstudier (2 med børn og 2 med voksne), medførte seponering af atomoxetin efter 9-10 ugers behandling recidiv af ADHD symptomer, men ikke til et før-behandlingsniveau. Forekomsten af behandlingskrævende ophørs-symptomer var lav og der var ikke signifikant forskel mellem den gruppe som ophørte brat med behandlingen af atomoxetin og de som fortsatte med placebo. I børnestudierne blev patientgruppen dog kun fulgt i 1 uge efter seponering, men de voksne patienter blev fulgt i 4 uger (152). Dette er også i overensstemmelse med konklusionen af et nyere randomiseret seponeringsstudie med atomoxetin. Recidiv af ADHD symptomer lader til at komme inden for de første 2 uger (153).

I et randomiseret seponeringsstudie, blev 157 ud af i alt 276 børn og unge, som forinden havde været behandlet i 26 uger med lisdexamfetamin, randomiseret til fortsat behandling med lisdexamfetamin eller placebo. Seponering af lisdexamfetamin medførte en tilbagevending af ADHD symptomer til før behandlingsniveau. Andelen af patienter med behandlingssvigt (defineret som min. 50 % øgning i ADHD-RS-IV) var hhv. 79,2 % i placebogruppen og 28,9 % ved fortsat behandling med lisdexamfetamin (154).

Såfremt der planlægges ophør med medicinsk behandling, er det god klinisk praksis at varigheden er 1 måned for med sikkerhed at skelne mellem rebound symptomer versus tilbagefald. En del patienter vil ikke være i stand til at undvære medicin 1 måned pga. recidiv af symptomer og i disse situationer anbefales det at genoptage behandlingen (22).

Der er ingen evidens for anbefaling om evt. tidspunkt for planlagt medicinophør. RADS anbefaler, at dette beror på en vurdering ud fra symptomer og funktionsniveau, medicinpauser som patienten selv har foretaget og dialog mellem behandler og patient/familie.

Der er evidens for at hjernen er færdigudviklet omkring 25 års alderen og på dette tidspunkt vil mange patienter have gennemført uddannelse og være flyttet hjemmefra. Hvis man er startet med medicin som barn eller ung kan dette således være et tidspunkt hvor seponering vil kunne forsøges.

Anbefalinger:

Børn

- Det er god praksis at vurdere effekt og bivirkninger af behandlingen hvert halve år og derefter tage stilling til den fortsatte terapi på basis af patientens daglige funktionsniveau
- Ved tvivl om effekt eller svære bivirkninger holdes pause mht. stillingtagen til seponering eller evt. skift til anden medicin
- Planlagte pauser jf. tidligere anbefaling fra EMA anbefales ikke rutinemæssigt
- Behandling med ADHD medicin kan seponeres uden nedtrapnings regime.

Voksne

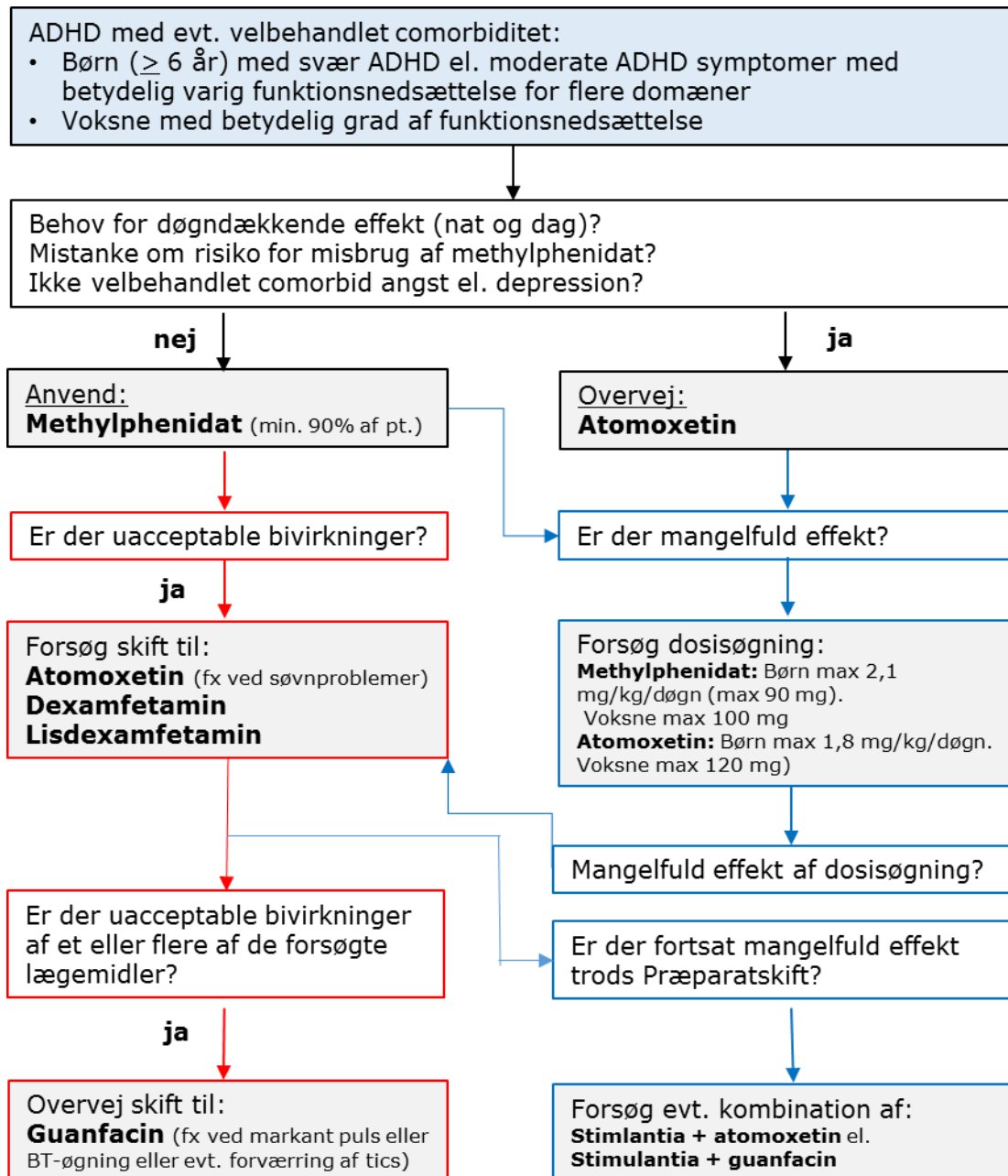
- Det er god klinisk praksis, at man regelmæssigt og mindst én gang årligt revurderer behovet for fortsat medicinsk behandling
- Seponering af medicin kan foregå brat uden risiko for seponeringssymptomer.

17 Algoritme

Anbefalingerne for initialt valg af lægemiddel, samt behandlingsvalg ved manglende effekt eller bivirkninger er opsummeret i algoritmen nedenfor.

Manglende effekt af flere forskellige forsøgte interventioner bør også give anledning til at genoverveje diagnosen.

Mht. vurdering af effekt og bivirkninger på hvert trin henvises endvidere til afsnit 14 Monitring af effekt og bivirkninger.



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Udviklingen af forbruget af ADHD-medicin i alle fem regioner kan følges kvartalsvis via data som er offentlig tilgængelige på ordiprax.dk (ca. 2 måneders latenstid). Det er endvidere muligt, at justere for forskelle i køn- og alderssammensætning mellem regionerne.

Forbruget for de enkelte aldersgrupper kan følges årligt via offentlige data på medstat.dk, men der er relativ lang latenstid på offentliggørelse af data (1½ år). RADS forslår, at man anmoder Patientdatastyrelsen om løbende kvartalsvise tal af forbruget for både incidente og prævalente brugere, fordelt på aldersgrupper. Opgørelsen for incidente brugere vil især give en pejling på, hvordan de enkelte regioner lever op til kriterierne for, hvornår medicinsk behandling igangsættes.

Pejlemærker for efterlevelse af vejledningen:

- Forbruget af ADHD-medicin i de 5 regioner skal i højere grad ensrettes i alle aldersgrupper.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes som udgangspunkt efter 3 år. Evt. nye lægemidler inkluderes tidligere.

20 Referencer

- (1) Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012 Jul;73(7):941-950.
- (2) Das D, Cherbuin N, Eastaer S, Anstey KJ. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and cognitive abilities in the late-life cohort of the PATH through life study. *PLoS One* 2014 Jan 28;9(1):e86552.
- (3) Guldborg-Kjar T, Sehlin S, Johansson B. ADHD symptoms across the lifespan in a population-based Swedish sample aged 65 to 80. *Int Psychogeriatr* 2013 Apr;25(4):667-675.
- (4) Brown TE. ADD/ADHD and Impaired Executive Function in Clinical Practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008 Oct;10(5):407-411.
- (5) Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006 Apr;163(4):716-723.
- (6) Wilens TE, Biederman J, Brown S, Tanguay S, Monuteaux MC, Blake C, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school-age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Mar;41(3):262-268.
- (7) Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. Long-term criminal outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Crim Behav Ment Health* 2013 Apr;23(2):86-98.
- (8) Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - a naturalistic long-term follow-up study. *Addict Behav* 2014 Jan;39(1):325-328.
- (9) Taylor, E. and Sonuga-Barke, E. J. S. 'Disorders of attention and activity', *Rutter's Child & Adolescent Psychiatry*. 5th edition ed.; 2008. p. 521-542.
- (10) Sundhedsstyrelsen. Indsatsen for mennesker med psykiske lidelser - udvikling i diagnoser og behandling. Afrapportering fra arbejdsgruppe 2 under Regeringens Psykiatriudvalg. Oktober 2013; Available at: <http://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Psykiatri/2013/Oktober/~media/Filer%20-%20Publikationer%20i%20pdf/2013/Rapport-psykiatriudvalg-okt-2013/21-10-2013/21102013Indsatsenformenneskermedpsyklidelserbilag2web.ashxIndsatsen>.
- (11) Ordiprax.dk. Available at: <http://ordiprax.dk/RegionCurveData.php>, 4. januar 2015.
- (12) Rockwoolfonden. Costing Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Impact on the Individual and Society. 2015; Available at: <http://www.rockwoolfonden.dk/publikationer/costing-adult-attention-deficit-hyperactivity-disorder/>.
- (13) Pottegård A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Kortegaard LS, Hallas J, Moreno SI. The use of medication against attention deficit/hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a patient perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 Mar;69(3):589-598.

- (14) Rimvall MK, Elberling H, Rask CU, Helenius D, Skovgaard AM, Jeppesen P. Predicting ADHD in school age when using the Strengths and Difficulties Questionnaire in preschool age: a longitudinal general population study, CCC2000. Eur Child Adolesc Psychiatry 2014 Nov;23(11):1051-1060.
- (15) Medstat.dk. Lægemiddelstatistikregisteret. 2014; Available at: <http://medstat.dk/>. Accessed 4. januar, 2015.
- (16) Pottegard A, Bjerregaard BK, Glintborg D, Hallas J, Moreno SI. The use of medication against attention deficit hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a national perspective. Eur J Clin Pharmacol 2012 Oct;68(10):1443-1450.
- (17) Sundhedsstyrelsen. Vejledning medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. . Available at: <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=146409>. Accessed april 2013.
- (18) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Available at: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=160914>. Accessed December 2013.
- (19) Sundhedsstyrelsen. ADHD: Methylphenidat, atomoxetin, lisdexamfetamin og modafenil. Vejledende kriterier for enkelttilskud. Available at: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/individuelle-tilskud/enkelttilskud/vejledende-kriterier/adhd-methylphenidat,-atomoxetin,-lisdexamfetamin-og-modafinil>. Accessed 28. oktober 2014.
- (20) Sundhedsstyrelsen. Diagnostik og behandling af ADHD hos børn og unge. National Klinisk Retningslinje. ; 2014.
- (21) Sundhedsstyrelsen. Diagnostik og behandling af ADHD hos voksne. National Klinisk Retningslinje. 2015.
- (22) NICE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The NICE guideline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. ; 2009.
- (23) SIGN. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. 2009.
- (24) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab. Faglig retningslinje vedr. udredning og behandling af ADHD hos børn og unge. 2011; Available at: http://www.bupnet.dk/media/ADHD_faglige_retningslinier_revideret_26.06.12.pdf.
- (25) Dansk Psykiatrisk Selskab. Retningslinjer for diagnostik og behandling af ADHD hos voksne. 2013; Available at: <http://www.dpsnet.dk/fagligt/guidelines/adhd/>.
- (26) Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi. Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning - kliniske retningslinjer. ; 2014.
- (27) Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database Syst Rev 2015 Nov 25;11:CD009885.

- (28) Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Nov;45(11):1284-1293.
- (29) Wigal T, Greenhill L, Chuang S, McGough J, Vitiello B, Skrobala A, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Nov;45(11):1294-1303.
- (30) Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, Cunningham C, Greenhill LL, Swanson JM, et al. Methylphenidate effects on functional outcomes in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Oct;17(5):581-592.
- (31) Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, Wyk GW. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord* 2011 Nov;15(8):674-683.
- (32) van Wyk GW, Hazell PL, Kohn MR, Granger RE, Walton RJ. How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a pooled meta-analysis. *J Atten Disord* 2012 May;16(4):314-324.
- (33) Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011 Nov 10;11:176-244X-11-176.
- (34) Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther* 2005 Sep-Oct;22(5):498-512.
- (35) Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry Hum Dev* 2011 Jun;42(3):257-269.
- (36) Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Oct;23(10):1208-1218.
- (37) Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin* 2014 Aug;30(8):1673-1685.
- (38) Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord* 2015 Jun 1;178:149-159.
- (39) Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010 Apr;19(4):353-364.

- (40) Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther* 2007 Mar;29(3):450-463.
- (41) Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 Apr;50(4):395-405.
- (42) Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 Dec;24(12):1861-1872.
- (43) Ruggiero S, Clavenna A, Reale L, Capuano A, Rossi F, Bonati M. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 Oct;24(10):1578-1590.
- (44) Ni HC, Lin YJ, Gau SS M D Ph,D., Huang HC, Yang LK. An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Adults With ADHD. *J Atten Disord* 2013 Mar 8.
- (45) Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Apr;21(2):223-228.
- (46) Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Sep 18;9:CD005041.
- (47) Castells X, Cunill R, Capella D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 Mar;69(3):347-356.
- (48) Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 Sep;22(9):961-969.
- (49) Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, Reungyos J, Srisurapanont M, Martin SD. A systematic review of randomised controlled trials of lisdexamfetamine versus placebo in the treatment of adults with ADHD. *European neuropsychopharmacology* 2014;24:S208.
- (50) Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15;(6):CD007813. doi(6):CD007813.
- (51) Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open* 2013 Mar 15;3(3):10.1136/bmjopen-2012-002312.

- (52) Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* 2013 Sep 27;13:237-244X-13-237.
- (53) Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:729-744.
- (54) Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013 Dec;27(12):1081-1092.
- (55) Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K. Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextro-amphetamine and methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 Apr;24(3):130-139.
- (56) Garg J, Arun P, Chavan BS. Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr* 2014 Jul;51(7):550-554.
- (57) Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Jul;41(7):776-784.
- (58) Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008 Jun;165(6):721-730.
- (59) Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006 Dec;29(12):1573-1585.
- (60) Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2007 Mar;41(3):222-230.
- (61) Newcorn JH, Stein MA, Cooper KM. Dose-response characteristics in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with OROS methylphenidate in a 4-week, open-label, dose-titration study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010 Jun;20(3):187-196.
- (62) Hammerness P, Wilens T, Mick E, Spencer T, Doyle R, McCreary M, et al. Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2009 Jul;155(1):84-9, 89.e1.
- (63) Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001 Nov;108(5):E83.

- (64) Kratochvil CJ, Michelson D, Newcorn JH, Weiss MD, Busner J, Moore RJ, et al. High-dose atomoxetine treatment of ADHD in youths with limited response to standard doses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Sep;46(9):1128-1137.
- (65) promedicin.dk. Available at: <http://pro.medicin.dk/>. Accessed december 2015.
- (66) Sachdev PS, Trollor JN. How high a dose of stimulant medication in adult attention deficit hyperactivity disorder? *Aust N Z J Psychiatry* 2000 Aug;34(4):645-650.
- (67) Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* 2009 Jun;29(3):239-247.
- (68) Adler LA, Orman C, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Cooper K, et al. Long-term safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-titration, 1-year study. *J Clin Psychopharmacol* 2011 Feb;31(1):108-114.
- (69) Takahashi M, Takita Y, Goto T, Ichikawa H, Saito K, Matsumoto H, et al. An open-label, dose-titration tolerability study of atomoxetine hydrochloride in Japanese adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011 Feb;65(1):55-63.
- (70) Takahashi M, Goto T, Takita Y, Chung SK, Wang Y, Gau SS. Open-label, dose-titration tolerability study of atomoxetine hydrochloride in Korean, Chinese, and Taiwanese adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Asia Pac Psychiatry* 2014 Mar;6(1):62-70.
- (71) Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, Ruff D, Ball S, Ahrbecker L, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2007 Sep 27;1(1):10.
- (72) Cutler AJ, Brams M, Bukstein O, Mattingly G, McBurnett K, White C, et al. Response/remission with guanfacine extended-release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014 Oct;53(10):1092-1101.
- (73) Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Sep;46(9):1119-1127.
- (74) Moshe K, Karni A, Tirosh E. Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind placebo-drug trial. *Atten Defic Hyperact Disord* 2012 Sep;4(3):153-158.
- (75) Tsang TW, Kohn MR, Clarke SD, Williams LM. Cognitive and emotion predictors of response to atomoxetine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, with and without comorbid anxiety. *Biol Psychiatry* 2013;73(9 SUPPL. 1):47S.
- (76) Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C, Bartky EJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(4):407-420.

- (77) Findling RL, Short EJ, McNamara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Nov;46(11):1445-1453.
- (78) Szobot CM, Rohde LA, Katz B, Ruaro P, Schaefer T, Walcher M, et al. A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Braz J Med Biol Res* 2008 Mar;41(3):250-257.
- (79) Warden D, Riggs PD, Min SJ, Mikulich-Gilbertson SK, Tamm L, Trello-Rishel K, et al. Major depression and treatment response in adolescents with ADHD and substance use disorder. *Drug Alcohol Depend* 2012 Jan 1;120(1-3):214-219.
- (80) Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, Mikulich-Gilbertson SK. Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Jun;49(6):573-582.
- (81) Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(11):1266-1274.
- (82) Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2013 Oct;43(10):2435-2441.
- (83) Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013 Jun;23(5):337-351.
- (84) Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Oct;45(10):1196-1205.
- (85) Harfterkamp M, Loo-Neus G, Minderaa RB, Gaag RJ, Escobar R, Schacht A, 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):733-741.
- (86) Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Psychiatry* 2015 Aug 28;appiajp201515010055.
- (87) Garg J, Arun P, Chavan BS. Comparative efficacy of methylphenidate and atomoxetine in oppositional defiant disorder comorbid with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Appl Basic Med Res* 2015 May-Aug;5(2):114-118.
- (88) Signorovitch J, Erder MH, Xie J, Sikirica V, Lu M, Hodgkins PS, et al. Comparative effectiveness research using matching-adjusted indirect comparison: an application to treatment with guanfacine extended release or atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 May;21 Suppl 2:130-137.

- (89) Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 Jun;24(5):245-252.
- (90) Wehmeier PM, Schacht A, Dittmann RW, Helsberg K, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, et al. Effect of atomoxetine on quality of life and family burden: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind study in children and adolescents with ADHD and comorbid oppositional defiant or conduct disorder. *Qual Life Res* 2011 Jun;20(5):691-702.
- (91) Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Lehmkuhl G, et al. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 Apr;21(2):97-110.
- (92) Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, Calamoneri F, Masi G, Curatolo P, et al. Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009 Nov;19(11):822-834.
- (93) Bangs ME, Hazell P, Danckaerts M, Hoare P, Coghill DR, Wehmeier PM, et al. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics* 2008 Feb;121(2):e314-20.
- (94) Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Mar;44(3):240-248.
- (95) Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, et al. Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 Jan;190(1):31-41.
- (96) Kaplan S, Heiligenstein J, West S, Busner J, Harder D, Dittmann R, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord* 2004 Oct;8(2):45-52.
- (97) Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T, Barton J, Johnson M, Zuddas A, et al. Comorbid oppositional defiant disorder and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006 Mar;15(2):105-110.
- (98) Wehmeier PM, Kipp L, Banaschewski T, Dittmann RW, Schacht A. Does Comorbid Disruptive Behavior Modify the Effects of Atomoxetine on ADHD Symptoms as Measured by a Continuous Performance Test and a Motion Tracking Device? *J Atten Disord* 2012 Aug 28.
- (99) Hazell P, Becker K, Nikkanen EA, Trzepacz PT, Tanaka Y, Tabas L, et al. Relationship between atomoxetine plasma concentration, treatment response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2009 Dec;1(2):201-210.

- (100) Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013 May;54(5):527-535.
- (101) Handen BL, Sahl R, Hardan AY. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 2008 Aug;29(4):303-308.
- (102) Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The Pharmacological Management of Oppositional Behaviour, Conduct Problems, and Aggression in Children and Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Part 1: Psychostimulants, Alpha-2 Agonists, and Atomoxetine. *Can J Psychiatry* 2015 Feb 1;60(2):42-51.
- (103) Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Apr 13;(4):CD007990. doi(4):CD007990.
- (104) Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 Sep;48(9):884-893.
- (105) Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Coughlin CG, Leckman JF, et al. Meta-Analysis: Risk of Tics Associated With Psychostimulant Use in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015 Sep;54(9):728-736.
- (106) Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy & behavior* 2010;18(3):229-237.
- (107) Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2009;26(3):212-221.
- (108) Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2010 Apr 1;108(1-2):130-133.
- (109) Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002 Aug;10(3):286-294.
- (110) Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006 Feb 1;81(2):137-148.
- (111) Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007 Feb 23;87(1):20-29.

(112) Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008 Jul 1;96(1-2):145-154.

(113) Olsen JL, Reimherr FW, Marchant BK, Wender PH, Robison RJ. The effect of personality disorder symptoms on response to treatment with methylphenidate transdermal system in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14(5):10.4088/PCC.12m01344. Epub 2012 Oct 11.

(114) Robison RJ, Reimherr FW, Gale PD, Marchant BK, Williams ED, Soni P, et al. Personality disorders in ADHD Part 2: The effect of symptoms of personality disorder on response to treatment with OROS methylphenidate in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 2010 May;22(2):94-102.

(115) Gadow KD, Arnold LE, Molina BS, Findling RL, Bukstein OG, Brown NV, et al. Risperidone added to parent training and stimulant medication: Effects on attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder, and peer aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(9):948-959.e1.

(116) Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 May;46(5):558-565.

(117) Abikoff H, McGough J, Vitiello B, McCracken J, Davies M, Walkup J, et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 May;44(5):418-427.

(118) Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Sep;44(9):915-924.

(119) Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Aug;46(8):989-1002.

(120) Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004 May;43(5):559-567.

(121) Lensing MB, Zeiner P, Sandvik L, Opjordsmoen S. Four-year outcome in psychopharmacologically treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a questionnaire survey. *J Clin Psychiatry* 2013 Jan;74(1):e87-93.

(122) Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009 Jul;124(1):71-78.

(123) Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 2007 Aug;28(4):274-287.

- (124) Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder moderates adolescent academic outcome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 Oct;18(5):449-459.
- (125) Schwartz BS, Bailey-Davis L, Bandeen-Roche K, Pollak J, Hirsch AG, Nau C, et al. Attention deficit disorder, stimulant use, and childhood body mass index trajectory. *Pediatrics* 2014 Apr;133(4):668-676.
- (126) Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr* 2010 Oct;157(4):635-40, 640.e1.
- (127) Greenfield B, Hechtman L, Stehli A, Wigal T. Sexual maturation among youth with ADHD and the impact of stimulant medication. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014 Sep;23(9):835-839.
- (128) Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009 Jan;166(1):58-63.
- (129) Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002 Oct 9;288(14):1740-1748.
- (130) Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012 Mar;169(3):264-272.
- (131) Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 Aug;24(6):302-310.
- (132) Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ* 2012 Jul 18;345:e4627.
- (133) Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011 Nov 17;365(20):1896-1904.
- (134) Olfson M, Huang C, Gerhard T, Winterstein AG, Crystal S, Allison PD, et al. Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012 Feb;51(2):147-156.
- (135) Staikova E, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Childhood stimulant treatment and teen depression: is there a relationship? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010 Oct;20(5):387-393.
- (136) Jerrell JM, McIntyre RS, Park YM. Risk factors for incident major depressive disorder in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015 Jan;24(1):65-73.

- (137) Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, Swanson JM, Pelham WE, Hechtman L, et al. 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 Mar;52(3):250-263.
- 138) Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL,3rd, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008 May;165(5):604-609.
- (139) Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Macpherson HA, Faraone SV. 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 May;165(5):597-603.
- (140) Huss M, Poustka F, Lehmkuhl G, Lehmkuhl U. No increase in long-term risk for nicotine use disorders after treatment with methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a non-randomised retrospective study. *J Neural Transm* 2008;115(2):335-339.
- (141) Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015 May 30;385(9983):2190-2196.
- (142) Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2015 Aug;2(8):702-709.
- (143) Leibson CL, Barbaresi WJ, Ransom J, Colligan RC, Kemner J, Weaver AL, et al. Emergency department use and costs for youth with attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with stimulant treatment. *Ambul Pediatr* 2006 Jan-Feb;6(1):45-53.
- (144) Chen Q, Sjolander A, Runeson B, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014 Jun 18;348:g3769.
- (145) Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004 May;43(5):559-567.
- (146) Marcus SC, Durkin M. Stimulant adherence and academic performance in urban youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 May;50(5):480-489.
- (147) Spencer TJ, Mick E, Surman CB, Hammerness P, Doyle R, Aleardi M, et al. A randomized, single-blind, substitution study of OROS methylphenidate (Concerta) in ADHD adults receiving immediate release methylphenidate. *J Atten Disord* 2011 May;15(4):286-294.
- (148) Sobanski E, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Hennig O, et al. Treatment adherence and persistence in adult ADHD: results from a twenty-four week controlled clinical trial with extended release methylphenidate. *Eur Psychiatry* 2014 Jun;29(5):324-330.

(149) Szomlajski N, Dyrborg J, Rasmussen H, Schumann T, Koch SV, Bilenberg N. Validity and clinical feasibility of the ADHD rating scale (ADHD-RS) A Danish Nationwide Multicenter Study. *Acta Paediatr* 2009 Feb;98(2):397-402.

(150) Goodman DW. Sustained treatment effect in attention-deficit/ hyperactivity disorder: Focus on long-term placebo-controlled randomized maintenance withdrawal and open-label studies. *Therapeutics and clinical risk management* 2013;9(1):121-130.

(151) Buitelaar J, Asherson P, Soutullo C, Colla M, Adams DH, Tanaka Y, et al. Differences in maintenance of response upon discontinuation across medication treatments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Oct;25(10):1611-1621.

(152) Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2004 Feb;24(1):30-35.

(153) Camporeale A, Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, 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. *European Journal of Psychiatry* 2013;27(3):206-224.

(154) Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014 Jun;53(6):647-657.e1.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Tine Houmann, overlæge, studielektor, Børne- og ungdomspsykiatrisk Selskab og Region Hovedstaden (repr. B&U)</p> <p>Michael Schmidt, overlæge, Region Sjælland (repr. Voksen) til 1.3.2016</p> <p>Søren Krue, overlæge, Region Sjælland (repr. B&U) til 15.2.2016</p> <p>Ib Rasmussen, overlæge, Region Nordjylland (repr. Voksen)</p> <p>Tina Heltborg Jacobsen, overlæge, Region Nordjylland (repr. B&U)</p> <p>Erik Pedersen, overlæge, Region Midtjylland (repr. Voksen) fra 11.1.2016</p> <p>Helle Rasmussen, overlæge, Region Midtjylland (repr. B&U)</p> <p>Jørgen Christoffersen, overlæge, Region Syddanmark (repr. Voksen)</p> <p>Niels Bilenberg, professor, overlæge, ph.d. Region Syddanmark (repr. B&U)</p> <p>Poul Videbech, professor, Region Hovedstaden (repr. Voksen) fra 1.1. 2016</p> <p>Martin Balslev Jørgensen, overlæge, dr.med. Dansk Psykiatrisk Selskab</p> <p>Pernille Winkler, praktiserende læge, Dansk Selskab for Almen medicin (DSAM)</p> <p>Helene Elsborg, praktiserende læge, Dansk Selskab for Almen medicin (DSAM)</p> <p>Lene Høimark, afdelingslæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Charlotte Olesen, Børneafdelingen Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p>Espen Jimenez Solem, 1. reservelæge, ph.d. Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi</p> <p>Heidi Bryde Biernat, overlæge Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Emil Loldrup Fosbøl, 1 reservelæge, ph.d. Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Thomas Loof Hedegård, farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Anne Torgny Andersen, praktiserende speciallæge i børne- og ungdoms-psykiatri, Inviteret af formanden – udtrådt pr 21.12.2015</p> <p>Det har ikke være muligt at få udpeget en praktiserende speciallæge i psykiatri.</p>
-----------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0		

23 Bilag

- Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse
- Bilag 2: Interaktioner, kontraindikationer og forsigtighedsregler
- Bilag 3: Bivirkningsskema ved medikamentel behandling af ADHD
- Bilag 4: Vejledning og normative data for ADHD-RS 6-16 år
- Bilag 5: Selv-rapporteret Symptom Checkliste Skala for voksen ADHD

Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse

Der er gennemført 3 litteratursøgninger efter hhv.

Metaanalyser og RCT

Observationelle studier inkluderende en kontrolgruppe (kohorte eller case-kontrol)

Alle former for studier som belyser evt. behov for højere dosis end de godkendte, samt bivirkninger heraf.

Søgningerne blev gennemført d. 30. april 2015 for perioden 1.1.2000 og frem, og efterfølgende gentaget d. 25.11.2015 med henblik på at inkludere evt. nyere studier.

1. Søgning (RCT og metaanalyser)

Søgningen er foretaget i hhv. Pubmed og Cochrane databaserne

Søgestreng i Pubmed

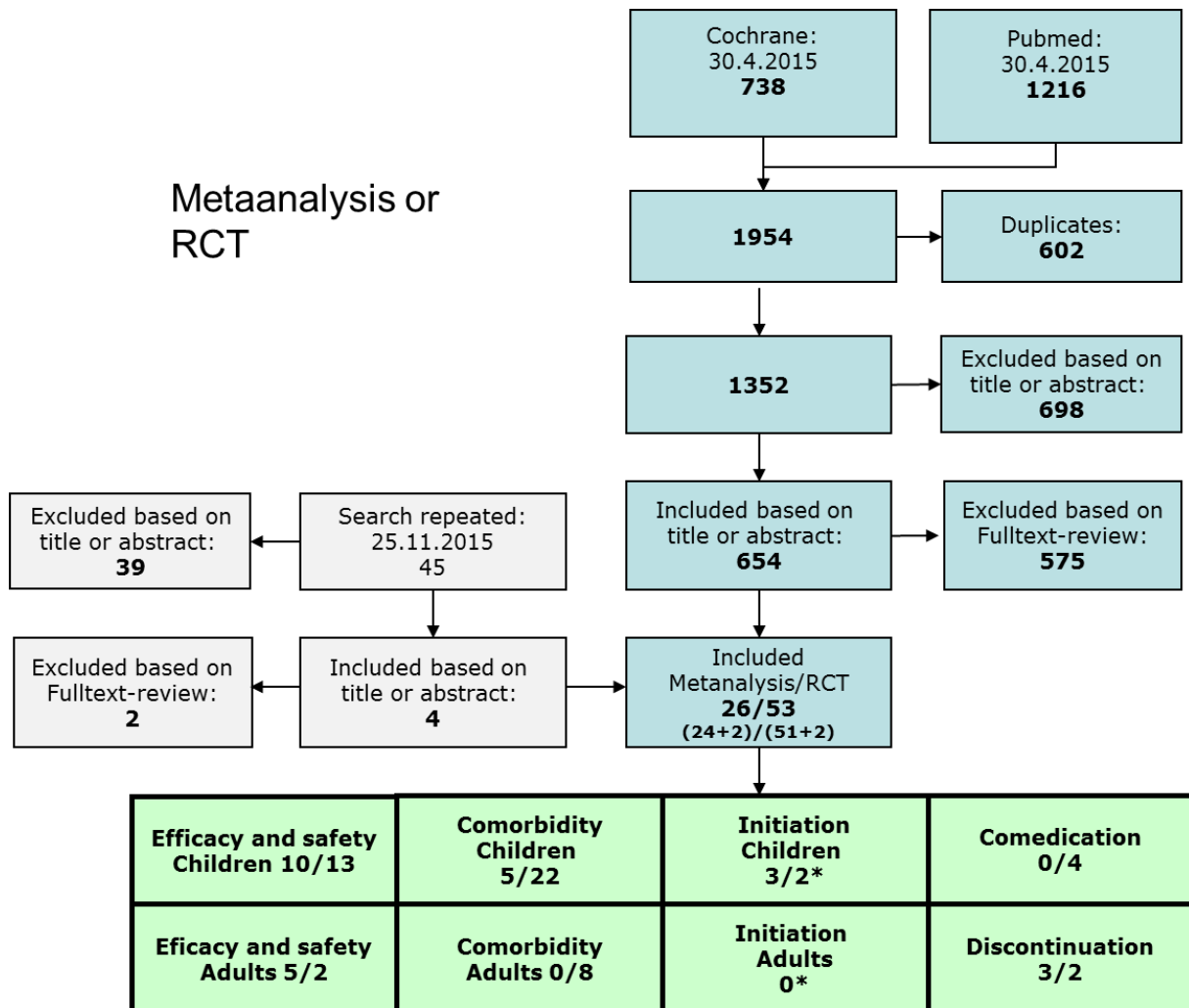
(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) OR "adhd")) OR hyperkinetic disorder) OR ((attention deficit hyperactivity disorder) OR attention-deficit hyperactivity disorder))) AND ((((((methylphenidate) OR atomoxetine) OR lisdexamfetamine) OR dexamphetamine) OR dexamfetamine) OR guanfacine) OR "guanfacine"[MeSH Terms]))
 Filters: (((("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh]))))

Søgestreng i Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explode all trees	1639
#2	hyperkinetic disorder	78
#3	attention-deficit hyperactivity disorder	2405
#4	adhd	1911
#5	#1 or #2 or #3 or #4	2682
#6	methylphenidate	1774
#7	atomoxetine	349
#8	lisdexamfetamine	122
#9	dexamphetamine	192
#10	dexamfetamine	14
#11	guanfacine	187
#12	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	89
#13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	2378
#14	#5 and #13	1392
#15	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	141
#16	MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees	106656
#17	placebo	160816
#18	#15 or #16 or #17	202818
#19	#14 and #18	1030
#20	2000-01-01 – 2015.d.d. 738 refs	

Resultatet at søgningen er herefter uploadet og selekteret i Refworks iht. de respektive kliniske spørgsmål for hvilke søgningen er relevant. Ved mangel på comparative metaanalyser eller comparative RCT er der medtaget metaanalyser, hvor lægemidlerne er indirekte sammenlignet via placebo, samt evt. nyere placebokontrollerede RCT. Ved mangel på metaanalyser er der medtaget de fundne placebokontrollerede RCT for de enkelte lægemidler.

Selektionstræ 1



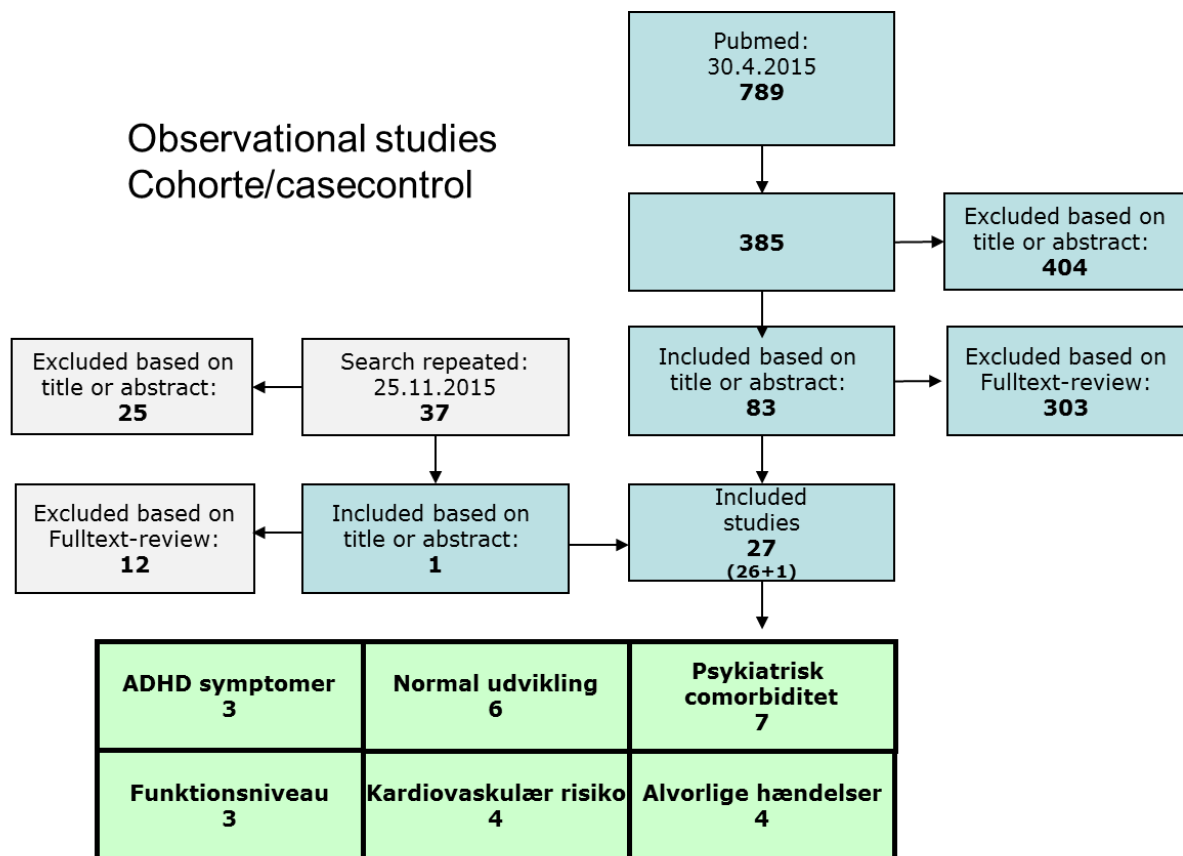
*Supplementary to references mentioned under Efficacy and safety

2. søgning (kohorte)

Søgningen er foretaget i PubMed efter følgende søgestreng:

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) OR "adhd"))) OR hyperkinetic disorder) OR ((attention deficit hyperactivity disorder) OR attention-deficit hyperactivity disorder)) AND (((((((methylphenidate) OR atomoxetine) OR lisdexamfetamine) OR dexamphetamine) OR dexamphetamine) OR guanfacine) OR "guanfacine"[MeSH Terms])) OR stimulants)) AND (((((((cohort studies) OR cohort study) OR case-control study) OR case-control studies) OR longitudinal study) OR longitudinal studies) OR follow up study) OR follow-up studies)

Selektionstræ 2

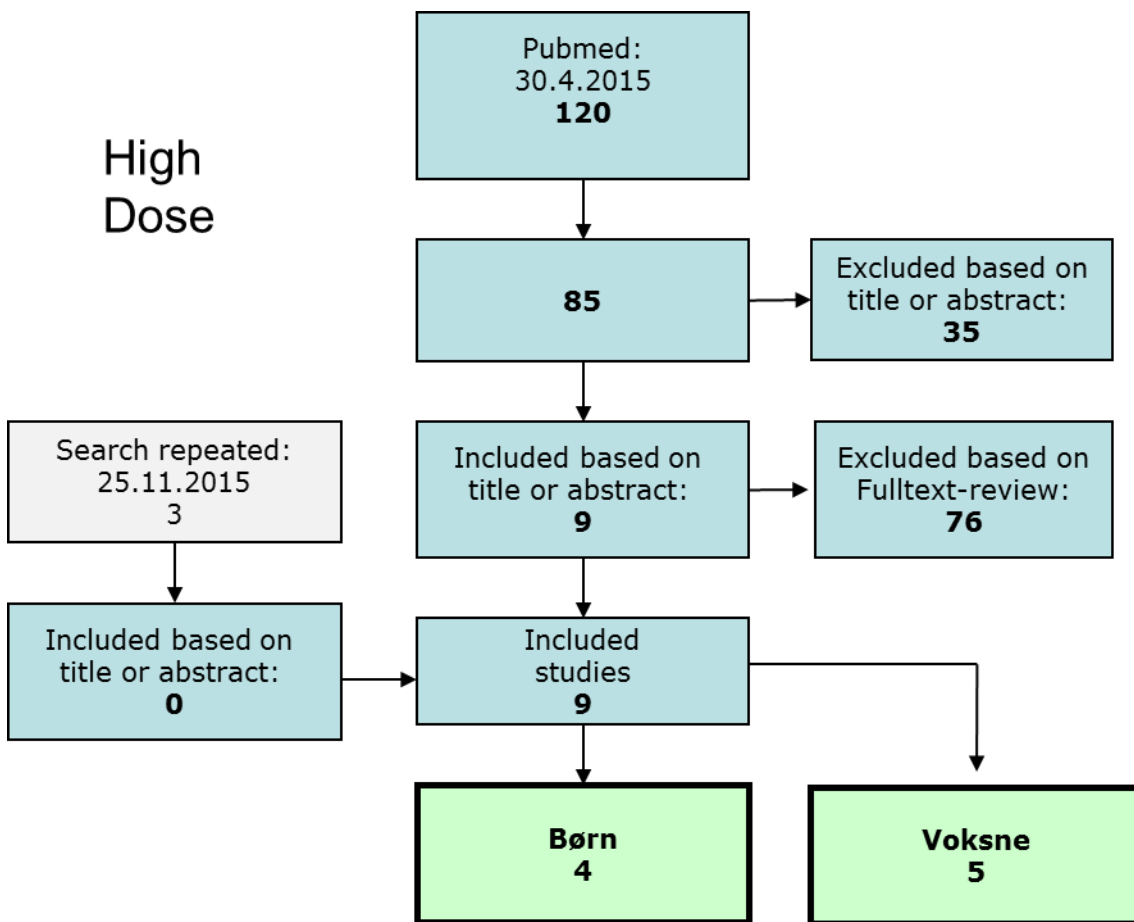


3. søgning (dosis)

Søgningen 3 er foretaget i Pubmed senest d. 25.11.2015 uden nedre datogrænse efter følgende søgestreng.

(((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) OR "adhd"))) OR hyperkinetic disorder) OR ((attention deficit hyperactivity disorder) OR attention-deficit hyperactivity disorder))) AND (((((((((methylphenidate) OR atomoxetine) OR lisdexamfetamine) OR dexamphetamine) OR dexamfetamine) OR guanfacine) OR "guanfacine"[MeSH Terms]))) AND dose[Title]

Selektionstræ 3



Bilag 2: Interaktioner, kontraindikationer og forsigtighedsregler

I det følgende er der, med basis i de respektive produktresuméer interaktionsdatabasen og promedicin.dk) gengivet relevante interaktioner. Endvidere er angivet forsigtighedsregler og kontraindikationer iht. til produktresuméerne ift. relevant psykiatrisk comorbiditet og deraf relevant comedicinering til ADHD-medicin.

Interaktioner

Interaktioner mellem ADHD-medicin og antipsykotika, antidepressiva, lithium eller epilepsimedicin er beskrevet i de følgende.

Methylphenidat
Interaktionsdatabasen
<p>Methylphenidat og paroxetin: Samtidig behandling med paroxetin og methylphenidat kan muligvis forårsage maniske symptomer og serotonin syndrom og behandlere skal være opmærksomme herpå (ringe dokumentation. Uafklaret betydning).</p> <p>Methylphenidat og sertralin: Der er set kramper hos et barn i samtidig behandling med methylphenidat og sertralin. Det er uvist, om der er tale om en egentlig interaktion, og der afventes kontrollerede studier. (uafklaret betydning. Ringe dokumentation).</p>
Promedicin.dk
<p>MAO-hæmmere: Samtidig brug af <u>MAO-hæmmere</u> (isocarboxazid, moclobemid, rasagilin, selegilin) samt behandling med irreversible MAO-hæmmere (fx isocarboxazid) inden for de sidste 14 dage og reversible MAO-hæmmere (moclobemid) inden for det sidste døgn giver risiko for udvikling af hypertensive kriser.</p> <p>Antidepressiva: Methylphenidat kan hæmme metabolismen af visse antidepressiva (<u>tricykliske antidepressiva, selektive serotoninoptagshæmmere</u>).</p> <p>Antipsykotika: Forsigtighed ved samtidig brug af dopaminerge midler fx <u>antipsykotika</u>.</p>
Produktresumé
<p>Farmakokinetisk interaktion: Methylphenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad af cytochrom P450. Produkter, der inducerer eller hæmmer cytochrom P450, forventes ikke at have nogen relevant indflydelse på methylphenidats farmakokinetik. Omvendt hæmmer d- og l-enantiomerene af methylphenidat ikke cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.</p> <p>Antidepressiva: Indberetninger viser, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoninoptagelseshæmmere). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og kontrollere plasmakoncentrationer.</p> <p>Antiepileptika: Indberetninger viser, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler og kontrollere plasmakoncentrationer.</p> <p>Farmakodynamisk interaktion: MAO-hæmmere: På grund af risikoen for hypertensive kriser er methylphenidat kontraindiceret til patienter i behandling (løbende eller inden for de sidste 2 uger) med ikke-selektive, irreversible MAO-hæmmere.</p>

Centralt virkende alfa-2-agonister (f.eks. clonidin)

Sikkerheden ved lang tids anvendelse af methylphenidat sammen med clonidin og andre centralt virkende alfa-2 agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

Dopaminerge lægemidler

Der bør udvises forsigtighed, når methylphenidat administreres samtidig med dopaminerge lægemidler, inklusive **antipsykotika**. Da methylphenidat i overvejende grad virker ved at øge ekstracellulære dopaminniveauer, kan methylphenidat forbindes med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres samtidigt med direkte eller indirekte dopaminagonister (herunder **DOPA og tricycliske antidepressiva**), eller med dopaminantagonister, inklusive antipsykotika.

Konklusion om den kliniske relevans

Samtidig anvendelse af methylphenidat og irreversibel MAO-hæmmer (isocarboxazid) er kontraindiceret pga. risiko for hypertensiv krise.

Methylphenidat kan muligvis hæmme omsætningen af TCA og visse SSRI (paroxetin) og anti-epileptika med risiko for hhv. serotonerg syndrom og kramper, men det er ringe dokumenteret og den kliniske betydning er uafklaret.

Forsigtighed tilrådes ved samtidig behandling med methylphenidat og antipsykotika pga. øget dopaminerg effekt. Den kliniske betydning heraf er dog uafklaret.

Atomoxetin
Interaktionsdatabasen
Både farmakokinetiske og –dynamiske resultater viser interaktion mellem paroxetin og atomoxetin pga. paroxetins hæmning af CYP2D6, hvorved atomoxetin ikke bliver metaboliseret (moderat betydning. Dokumenteret). Atomoxetin og paroxetin : Kontrol af atomoxetins effekt og bivirkninger ved indledning og ophør af kombinationsbehandlingen. Dosisreduktion af atomoxetin kan overvejes.
Promedicin.dk
Ved samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere (fx fluoxetin og paroxetin) kan der være behov for dosisreduktion. Atomoxetin må ikke anvendes sammen med MAO-hæmmere eller inden for 14 dage efter seponering af irreversible MAO-hæmmere. MAO-hæmmere bør tidligst gives 14 dage efter seponering af atomoxetin. Risiko for forlænget QT-interval ved samtidig behandling med andre QT-forlængende lægemidler (fx antipsykotika) eller lægemidler, der hæmmer CYP2D6. Forsigtighed ved kombination med midler, der kan sænke krampetærsklen (fx TCA, SSRI,) phenothiaziner eller påvirke noradrenalinaktiviteten (fx visse antidepressiva som SNRI, NaSSA og TCA). (Medicin.dk.) Alkohol kan forstærke CNS-bivirkningerne
Produktesumé
Atomoxetin gennemgår primært biotransformation gennem cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzymsystemet. Personer med nedsat aktivitet af dette system (patienter med ringe metabolisme) repræsenterer omkring 7 % af den kaukasiske population. Disse personer har højere plasmakoncentration af atomoxetin sammenlignet med personer med normal aktivitet (patienter med omfattende metabolisme). For patienter med ringe metabolisme er AUC for atomoxetin omkring 10 gange højere og maksimal plasmakoncentration er omkring 5 gange højere end hos patienter med omfattende metabolisme. MAO-hæmmere: Atomoxetin må ikke anvendes sammen med MAO-hæmmere CYP2D6-hæmmere (SSRI'er (f.eks. fluoxetin, paroxetin): Hos patienter i behandling med disse lægemidler, kan atomoxetin-eksponeringen blive 6 til 8 gange forhøjet og maksimal plasmakoncentration 3 til 4 gange højere, idet det metaboliseres via CYP2D6-enzymet. Det kan være nødvendigt med langsommere titrering og lavere slutdosis af atomoxetin hos patienter, der allerede tager CYP2D6-hæmmere. Hvis behandling med en CYP2D6-hæmmer påbegyndes eller stoppes efter der er titreret til passende atomoxetin dosis, skal patientens kliniske respons og tolerabilitet revurderes for at afgøre, om dosisjustering er nødvendig. Hos patienter med ringe CYP2D6 metabolisme bør der udvises forsigtighed, når atomoxetin kombineres med potente hæmmere af andre cytochrom P450 enzymer end CYP2D6, da risikoen for klinisk relevant stigning i atomoxetin eksposition in vivo er ukendt. Lægemidler, der påvirker noradrenalin : Lægemidler, der påvirker noradrenalin, bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af atomoxetin på grund af risikoen for en additiv eller synergistisk farmakologisk effekt. Af eksempler kan nævnes antidepressiva, fx imipramin, venlafaxin og mirtazapin. Kramper: Der er risiko for krampeanfald med atomoxetin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af lægemidler, som vides at sænke krampetærsklen (såsom tricykliske antidepressiva eller SSRI'er, neuroleptika , phenothiaziner eller butyrophenon, bupropion). Derudover tilrådes forsigtighed ved seponering af benzodiazepiner på grund af risiko for anfald ved seponering.

Konklusion om den kliniske relevans

Samtidig anvendelse af atomoxetin og irreversibel MAO-hæmmer (isocarboxazid) er kontraindiceret.

Antidepressiva som hæmmer CYP2D6 (fx paroxetin og fluoxetin) kan hæmme omsætningen af atomoxetin. Det medfører en dokumenteret og klinisk relevant øgning af plasmakoncentrationen og dermed øget risiko for bivirkninger af atomoxetin. Atomoxetin kan medføre QT-forlængelse, hvorfor samtidig behandling med antipsykotika, visse antidepressiva (fx citalopram og escitalopram) eller andre QT-forlængende lægemidler bør undgås.

Antidepressiva eller antipsykotika kan sænke krampetærskelen med deraf øget risiko for kramper af atomoxetin, men den kliniske betydning er uafklaret. Generelt bør kombination af atomoxetin og antidepressiva undgås da der samtidig ikke er evidens for bedre effekt (på tvingende indikation foretrækkes sertralin).

Lisdexamfetamin
Interaktionsdatabasen
<p>Lisdexamfetamin + isocaboxazid: Anvendelse af lisdexamfetamin bør ikke forekomme samtidig eller inden for 14 dage efter administration af MAO-hæmmere, fx isocarboxazid, da kombinationen af amfetamin og en MAO-hæmmer kan medføre øget frigørelse af noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan forårsage alvorlig hovedpine og andre tegn på en hypertensiv krise. Der kan opstå forskellige toksiske neurologiske bivirkninger og malign hyperpyreksi, til tider med dødelig udgang (moderat betydning. Begrænset dokumentation).</p> <p>Lisdexamfetamin + moclobemid: Anvendelse af lisdexamfetamin bør ikke forekomme samtidig eller inden for 14 dage efter administration af MAO-hæmmere, fx moclobemid, da kombinationen på flere måder kan øge frigørelsen af noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan forårsage alvorlig hovedpine og andre tegn på en hypertensiv krise. Det kan opstå forskellige toksiske neurologiske bivirkninger og malign hyperpyreksi, til tider med dødelig udgang. (Moderat betydning. Begrænset dokumentation).</p> <p>Lisdexamfetamin + venlafaxin: En patient udviklede serotonergt syndrom ved kombinationsbehandling med lisdexamfetamins og venlafaxin. Mekanismen er ikke klarlagt ((Moderat betydning. Ringe dokumentation).</p>
Promedicin.dk
<ul style="list-style-type: none"> • Samtidig brug af MAO-hæmmere (isocarboxazid, moclobemid, rasagilin, selegilin) samt behandling med irreversible MAO-hæmmere (fx isocarboxazid) inden for de sidste 14 dage og reversible MAO-hæmmere (moclobemid) inden for det sidste døgn giver risiko for udvikling af hypertensive kriser. • Disulfiram kan hæmme metabolisme og udskillelse af dexamfetamin. • Clonidin kan forlænge virkningen af dexamfetamin. • Kombination med tricykliske antidepressiva øger risikoen for kardiovaskulære hændelser. • Dexamfetamin kan hæmme metabolismen af en række midler: Visse antiepileptika (fx phenobarbital, phenytoin, primidon), Tricykliske antidepressiva, Selektive serotoningentagshæmmere.. • Absorptionen af visse antiepileptika (fx phenobarbital, phenytoin, primidon) kan forsinkes. • Dopaminerge midler (fx antipsykotika) hæmmer den CNS-stimulerende effekt af dexamfetamin. • Alkohol kan forstærke CNS-bivirkningerne og bør undgås under behandlingen.
Produkresumé
<p>Farmakokinetik: Biotransformation Lisdexamfetamindimesylat omdannes til dexamfetamin og l-lysin, hvilket foregår ved metabolisme i blodet, primært fra den hydrolytiske aktivitet af røde blodlegemer. Røde blodlegemer har en høj kapacitet for metabolisme af lisdexamfetamin, da in vitro-data viste, at der opstår en betydelig hydrolyse, selv ved et lavt hæmatokritniveau. Lisdexamfetamin metaboliseres ikke af cytokrom P450-enzymet. Selvom enzymet, der er involveret i amfetaminmetabolismen, ikke er klart defineret, vides det at CYP2D6 er involveret i dannelsen af 4-hydroxy amfetamin.</p> <p>Farmakodynamik: <u>In vitro enzymhæmning</u> In vitro-eksperimenter med humane mikrosomer indikerer en mindre hæmning af CYP2D6 fra amfetamin og en mindre hæmning af CYP1A2, 2D6 og 3A4 fra en eller flere metabolitter.</p>

Selvom den kliniske betydning af denne interaktion sandsynligvis er minimal, bør dette overvejes, når der administreres medicin, som metaboliseres via disse systemer.

Stoffer, hvor niveauet i blodet kan påvirkes af Elvanse

Depot-guanfacin: I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af depot-guanfacin i kombination med Elvanse en 19 % forhøjelse i den maksimale plasmakoncentration af guanfacin, hvorimod eksponering (arealet under kurven, AUC) var forhøjet med 7 %. Disse små ændringer forventes ikke at have klinisk betydning. I dette studie blev der ikke observeret nogen virkning af dexamfetamin efter samtidig administration af depot-guanfacin og Elvanse.

Depot-venlafaxin: I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af 225 mg depot-venlafaxin, et CYP2D6-substrat, sammen med 70 mg Elvanse en 9 % reduktion i C_{max} og en 17 % reduktion i AUC for den primære aktive metabolit o-desmethylvenlafaxin, samt en 10 % forhøjelse i C_{max} og en 13 % forhøjelse i AUC for venlafaxin. Dexamfetamin kan være en svag hæmmer af CYP2D6. Lisdexamfetamin har ingen virkning på AUC og C_{max} af sammensætningen venlafaxin og o-desmethylvenlafaxin. Disse små ændringer forventes ikke at have klinisk betydning. I dette studie blev der ikke observeret nogen virkning af dexamfetamin-eksponering efter samtidig administration af depot-venlafaxin og Elvanse.

Monoamino-oxidase-hæmmere

Amfetamin bør ikke administreres i løbet af eller inden for 14 dage efter administration af monoamino-oxidase-hæmmere (MAO-hæmmere), da det kan øge frigørelsen af noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan forårsage alvorlig hovedpine og andre tegn på en hypertensiv krise. Der kan opstå forskellige toksiske neurologiske virkninger og malign hyperpyreksi, til tider med dødelig udgang.

Stoffer, der kan reducere virkningen af amfetaminer

Chlorpromazin: Chlorpromazin blokerer dopamin- og noradrenalin-receptorer og hæmmer derved den centralt stimulerende virkning af amfetaminer (findes ikke i DK?).

Haloperidol: Haloperidol blokerer dopamin-receptorer og hæmmer derved den centralt stimulerende virkning af amfetaminer.

Lithiumcarbonat: Den anorektiske og stimulerende virkning af amfetaminer kan hæmmes af lithiumcarbonat.

Konklusion om den kliniske relevans

Samtidig anvendelse af lisdexamfetamin og irreversibel MAO-hæmmer (isocarboxazid) eller reversibel MAO-hæmmer (moclobemid) er kontraindiceret pga. risiko for hypertensiv krise.

Lisdexamfetamin har en række potentielle interaktioner med antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, lithium, disulfiram samt alkohol, men den kliniske betydning heraf er ikke afklaret. Interaktion med guanfacin synes ikke at medføre kliniske relevante ændringer i plasmakoncentrationen.

Dexamfetamin
Interaktionsdatabasen
Dexamfetamin og isocabozaxid: Dexamfetamin er kontraindiceret med non-selektive, irreversible MAO-hæmmere, pga. risiko for en mulig hypertensiv krise. (Mulig effekt. Dokumenteret)
Promedicin.dk
<p>Dexamfetamin metaboliseres gennem oxidation. De involverede enzymer er ikke klart definerede, men omfatter bl.a. CYP2D6</p> <p>Samtidig brug af MAO-hæmmere (isocarboxazid, moclobemid, rasagilin, selegilin) samt behandling med irreversible MAO-hæmmere (fx isocarboxazid) inden for de sidste 14 dage og reversible MAO-hæmmere (moclobemid) inden for det sidste døgn giver risiko for udvikling af hypertensive kriser</p> <p>Disulfiram kan hæmme metabolisme og udskillelse af dexamfetamin.</p> <p>Clonidin kan forlænge virkningen af dexamfetamin.</p> <p>Kombination med tricykliske antidepressiva øger risikoen for kardiovaskulære hændelser. Dexamfetamin kan hæmme metabolismen af en række midler: Visse antiepileptika (fx phenobarbital, phenytoin, primidon), Tricykliske antidepressiva, Selektive serotoninoptagshæmmere.</p> <p>Absorptionen af visse antiepileptika (fx phenobarbital, phenytoin, primidon) kan forsinkes.</p> <p>Dopaminerge midler (fx antipsykotika) hæmmer den CNS-stimulerende effekt af dexamfetamin.</p> <p>Alkohol kan forstærke CNS-bivirkningerne og bør undgås under behandlingen (medicin.dk)</p>
Produktresumé
<p>MAO-hæmmere: Da der er risiko for en mulig hypertensiv krise, er dexamfetamin kontraindiceret hos patienter i behandling (aktuelt eller inden for de sidste 2 uger) med non-selektive, irreversible MAO-hæmmere.</p> <p>Cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Det er ukendt, om dexamfetamin kan hæmme eller inducere cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Samtidig administration af CYP-substrater med et snævert behandlingsindeks bør derfor udføres med forsigtighed. Det er ukendt i hvilken grad dexamfetamin-metabolismen er afhængig af CYP-enzymer. Samtidig administration af kraftige hæmmere eller induktorer af CYP-enzymer skal udføres med forsigtighed.</p> <p>Clonidin: Samtidig administration af clonidin og dexamfetamin kan føre til en øget varighed af dexamfetamins virkning.</p> <p>Guanethedin: Dexamfetamin kan hæmme den antihypertensive virkning af guanethidin eller clonidin.</p> <p>TCA: Samtidig anvendelse af tricykliske antidepressiva kan øge risikoen for kardiovaskulære uønskede hændelser. Dexamfetamin kan hæmme metabolismen af nogle antidepressiva (tricykliske midler og selektive serotoninoptagelseshæmmere).</p> <p>Antikonvulsiva absorptionen af (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon og ethosuximid) kan forsinkes af dexamfetamin. Dexamfetamin kan hæmme metabolismen af antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin og primidon).</p> <p>Disulfiram kan hæmme metabolismen og udskillelsen af dexamfetamin.</p> <p>Lithium kan attenuere virkningen af dexamfetamin.</p> <p>Haloperidol kan hæmme den centralt stimulerende virkning af dexamfetamin. Der er blevet observeret akut dystoni med samtidig administration af haloperidol.</p>

Alkohol kan forstærke bivirkningerne i centralnervesystemet for psykoaktive lægemidler, herunder dexamfetamin. Det er derfor tilrådeligt, at patienterne ikke drikker alkohol under behandlingen.

Phenothiaziner, f.eks. chlorpromazin blokerer dopaminreceptorer, og hæmmer derved den centralt stimulerende virkning af amfetaminer. De kan anvendes til at behandle amfetamin-forgiftning.

Konklusion om den kliniske relevans

Samtidig anvendelse af dexamfetamin og irreversibel MAO-hæmmer (isocarboxazid) eller reversibel MAO-hæmmer (moclobemid) er kontraindiceret pga. risiko for hypertensiv krise.

Dexamfetamin har en række potentielle interaktioner med antidepressiva, antipsykotika, anti-epileptika, lithium, disulfram samt alkohol, men den kliniske betydning heraf er ikke afklaret. Interaktion med guanfacin synes ikke at medføre kliniske relevante ændringer i plasmakoncentrationen.

<p>Guanfacin Ingen interaktioner af klinisk betydning. Kombinationen med lisdexamfetamin kan anvendes</p>
<p>Interaktionsdatabasen</p>
<p>Ketoconazol Opmærksomhed på risiko for bivirkninger ved guanfacin såsom hypotension, bradykardi og sedation. Dosisreduktion indenfor det anbefalede dosisinterval anbefales ifølge SPC for guanfacin.</p>
<p>Rifampicin: Opmærksomhed på nedsat effekt af guanfacin. Ifølge SPC for guanfacin anbefales det at overveje dosisøgning af guanfacin indenfor det anbefalede dosisinterval.</p>
<p>Promedicin.dk</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Guanfacin metaboliseres via CYP3A4. Dosisjustering kan være nødvendig ved kombination med hæmmere eller inducere af CYP3A4. • Pga. guanfacins pulssænkende virkning anbefales det, at undgå kombination med midler, der kan give forlænget QTc-interval. • Den sederende virkning af CNS-deprimerende midler (fx benzodiazepiner, opioider og antihistaminer) kan forstærkes. • Guanfacin kan øge koncentrationen af valproat. Mekanismen er ukendt. • Fedtholdige fødevarer øger eksponeringen af guanfacin (AUC er set øget med 40 %).
<p>Produktesumé</p>
<p>Guanfacin metaboliseres via CYP3A4/5-medieret oxidation, med efterfølgende fase II-reaktioner som sulfation og glucuronidation. Den primære cirkulerende metabolit er 3-OH-guanfacin-sulfat. Guanfacin er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5, og eksponeringen påvirkes af CYP3A4- og CYP3A5-inducere og -hæmmere. Guanfacin hæmmede ikke aktiviteten af de andre primære cytokrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller CYP3A5) i humane hepatiske mikrosomer.</p> <p>Valproinsyre Administration af Intuniv sammen med valproinsyre kan føre til forhøjede koncentrationer af valproinsyre. Mekanismen for denne interaktion er ukendt, selvom både guanfacin og valproinsyre metaboliseres ved glucuronidation, hvilket muligvis fører til kompetitiv hæmning. Når Intuniv administreres sammen med valproinsyre, skal patienterne overvåges for mulige additive virkninger på centralnervesystemet (CNS), og det bør overvejes at overvåge valproinsyrekoncentrationen i serum. Justering af dosis af valproinsyre og Intuniv kan være indiceret ved samtidig administration.</p> <p>CNS-undertrykkende lægemidler Der bør udvises forsigtighed, når Intuniv administreres sammen med CNS-undertrykkende lægemidler (f.eks. alkohol, sedativa, hypnotika, benzodiazepiner, barbiturater og anti-psykotika), da der er mulighed for additive farmakodynamiske virkninger, såsom sedation og døsighed.</p> <p>Oral methylphenidat I et lægemiddelinteraktionsstudie blev det fundet, at hverken Intuniv eller Osmotic Release Oral System (OROS)-methylphenidat HCl påvirkede farmakokinetikken af andre lægemidler, når de blev taget i kombination.</p> <p>Lisdexamfetamindimesylat I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af Intuniv i kombination med lisdexamfetamindimesylat en 19 % forhøjelse i den maksimale plasmakoncentration af guanfacin, hvorimod eksponering (arealet under kurven, AUC) var forhøjet med 7 %. Disse små ændringer forventes ikke at have klinisk betydning. I dette studie blev der ikke observeret nogen virkning af dexamfetamin-eksponering efter kombination af Intuniv og lisdexamfetamindimesylat.(EMA)</p>

Konklusion om den kliniske relevans

Samtidig anvendelse guanfacin og valproat kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af valproat, men den kliniske relevans heraf er ikke afklaret.

Den sedative effekt af guanfacin kan forstærkes ved samtidig anvendelse af andre sederende lægemidler eller alkohol.

Methylphenidat:

Produktresumee:

Kontraindikationer:

Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser.

Diagnosticeret alvorlig depression eller anamnese med alvorlig depression, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsstruktur.

Diagnosticeret alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller anamnese med alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) (produktresumee).

Forsigtighedsregler:

Børn og unge i langvarig behandling (over 12 måneder) skal have omhyggelig og kontinuerlig monitorering af psykiatriske tilstande, som motoriske og vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og udtalt perseveration.

Psykiatriske sygdomme

Comorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Der bør ikke gives methylphenidat ved pludselig opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forud eksisterende psykiatriske symptomer, med mindre de gavnlige virkninger opvejer risici for patienten.

Der bør monitoreres for udvikling eller forværring af psykiatriske sygdomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation; seponering af behandling kan være hensigtsmæssig.

Forværring af forud eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Administration af methylphenidat til psykotiske patienter kan forværre symptomer på adfærdsendringerne og tankeforstyrrelse.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/taktile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos børn og unge uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser. Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer, bør en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være relevant.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. Patienter behandlet med methylphenidat bør monitoreres nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere, om der er behov for justering af behandlingen hos patienter, der oplever sådanne ændringer i adfærd, og være opmærksom på, at der kan være behov for op- eller nedtitrering af dosis. Afbrydelse af behandlingen kan overvejes.

Selv mordstendens

Patienter, som får tanker om selvmord eller udviser selvmordsadfærd under behandlingen for ADHD, skal straks vurderes af lægen. Forværring af underliggende psykiatrisk sygdom samt årsagssammenhæng med behandlingen med methylphenidat, bør tages i betragtning. Behandling af den underliggende psykiatriske sygdom kan være nødvendig, og seponering af behandlingen med methylphenidat bør overvejes.

Tics

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske eller verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret. Familieanamnese skal vurderes og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos børn skal gå forud for brugen af methylphenidat. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. Monitorering bør forekomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.

Angst, agitation eller anspændthed

Methylphenidat er associeret med forværring af forud eksisterende angst, agitation eller anspændthed. Klinisk evaluering for angst, agitation eller anspændthed bør gå forud for anvendelse af methylphenidat og patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandling, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.

Typer af bipolar sygdom

Der bør udvises særlig forsigtighed ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med comorbid bipolar sygdom (inklusive ubehandlet Type I bipolar sindslidelse eller andre former for bipolare sygdomme). Dette skyldes bekymring for fremskyndelse af blandedt/manisk episode hos sådanne patienter. Før behandlingen med methylphenidat initieres, skal patienter med comorbide depressive symptomer gennemgå adækvat screening, for at bestemme om de er i risikogruppen for bipolar sygdom. En sådan screening skal omfatte en indgående psykiatrisk anamnese for selvmord, bipolar sygdom og depression. Tæt vedvarende monitorering hos disse patienter er essentiel (se ovenfor "Psykiatriske sygdomme" og pkt. 4.2). Patienter bør monitoreres for symptomer ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned og ved hver konsultation.

Misbrug, forkert brug og diversion

Patienter bør nøje monitoreres for risiko for brug til fornøjelse, forkert brug eller misbrug af methylphenidat.

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt stof- eller alkoholafhængighed, da der er potentiale for misbrug, forkert brug eller brug til fornøjelse.

Kronisk misbrug af methylphenidat kan medføre udtalt tolerance og psykisk afhængighed med varierende grad af anormal adfærd. Der kan forekomme regulære psykotiske episoder, især i forbindelse med parenteralt misbrug.

Patientens alder, tilstedeværelse af risikofaktorer for narkotika/lægemiddel misbrug (såsom samtidig oppositions- eller trodsforstyrrelser og bipolar sygdom), tidligere eller nuværende stofmisbrug, bør medtænkes, når behandlingsforløbet for ADHD afgøres. Der bør udvises forsigtighed hos emotionelt ustabile patienter, såsom patienter med stof- eller alkoholafhængighed i anamnesen, da disse patienter kan øge doseringen på eget initiativ.

Methylphenidat eller andre stimulerende midler kan være uegnede til behandling af patienter, som er i højrisikogruppen for at udvikle stofmisbrug. (produktresumé)

Anfald

Methylphenidat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Methylphenidat kan sænke krampetærsklen hos patienter med anfald i anamnesen samt hos patienter med tidligere anormale EEG-værdier uden anfald og i sjældne tilfælde uden anfald og anormale EEG-værdier i anamnesen. Methylphenidat bør seponeres, hvis antallet af anfald stiger eller ved forekomst af nye anfald.

Atomoxetin:

Produktresumé

Kontraindikationer:

Atomoxetin må ikke anvendes sammen med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Atomoxetin må ikke anvendes før mindst to uger efter, at behandlingen med en MAO-hæmmer er ophørt. Behandling med en MAO-hæmmer må ikke påbegyndes før to uger efter, at behandlingen med atomoxetin er ophørt.

Forsigtighedsregler

Selvmondsrelateret adfærd:

Selvmondsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordsforestillinger) er rapporteret hos patienter i behandling med atomoxetin. I dobbeltblindede kliniske forsøg var selvmordsrelateret adfærd ikke almindeligt, men hyppigere observeret blandt børn og unge behandlet med atomoxetin sammenlignet med den gruppe, som fik placebo, hvor der ingen tilfælde forekom. I dobbeltblindede kliniske forsøg hos voksne var der ikke forskel på atomoxetin og placebo i hyppigheden af selvmordsrelateret adfærd. De patienter, som bliver behandlet for ADHD, bør følges nøje for forekomst eller forværring af selvmordsrelateret adfærd.

Psykotiske eller maniske symptomer

Atomoxetin i sædvanlige doser kan forårsage behandlingsfremkaldte psykotiske eller maniske symptomer, fx hallucinationer, vrangforestillinger, mani eller agitation, hos patienter uden tidligere anamnese med psykotisk sygdom eller mani. Hvis sådanne symptomer forekommer, bør atomoxetins mulige kausale rolle overvejes, og seponering af behandlingen bør overvejes. Muligheden for at Strattera vil medføre forværring af præeksisterende psykotiske eller maniske symptomer kan ikke udelukkes.

Aggressiv adfærd, fjendtlighed eller emotionel labilitet

Fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske forsøg blandt børn, unge og voksne behandlet med Strattera sammenholdt med gruppen behandlet med placebo. I kliniske studier blev emotionel labilitet hyppigere observeret hos børn behandlet med Strattera sammenlignet med de placebobehandlede. Patienterne bør følges nøje for forekomst eller forværring af aggressiv adfærd, fjendtlighed eller emotionel labilitet.

Nyopstået eller forværring af comorbid depression, angst og tics

I et kontrolleret pædiatrisk studie hos patienter med ADHD og comorbide kroniske motoriske tics eller Tourettes sygdom, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af tics, sammenlignet med placebo-behandlede patienter. I et kontrolleret studie hos unge patienter med ADHD og comorbid moderat til svær depression, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af depressionen, sammenlignet med placebo-behandlede patienter. I to kontrollerede studier (et med en pædiatrisk population og et med voksne patienter) hos patienter med ADHD og comorbid angst, oplevede patienter behandlet med atomoxetin ikke en forværring af angsttilstanden, sammenlignet med placebo-behandlede patienter. Efter markedsføring har der været sjældne indberetninger om angst og depression eller nedsat stemningsleje, samt meget sjældne indberetninger om tics, hos patienter behandlet med atomoxetin.

Patienter i behandling for ADHD med atomoxetin, bør følges med henblik på opståen eller forværring af angstsymptomer, nedsat stemningsleje og depression og tics.

Kramper

Der er risiko for krampeanfald med atomoxetin. Atomoxetin bør introduceres med forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen. Seponering af atomoxetin bør overvejes hos enhver patient, som udvikler krampeanfald, eller hvis der ses en stigning i hyppigheden af anfaldene uden anden grund.

Atomoxetin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med medfødt eller erhvervet langt QT-interval eller med QT-forlængelse i familiens anamnese.

Lisdexamfetamin

Kontraindikationer:

Samtidig anvendelse af monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for 14 dage efter behandling med MAO-hæmmer (resultatet kan være hypertensiv krise).

Agitationstilstande.

Forsigtighedsregler:

Misbrug og afhængighed

Stimulerende lægemidler, herunder Elvanse, kan føre til misbrug, forkert brug, afhængighed, eller de kan anvendes til ikke-terapeutiske formål, og lægerne bør overveje dette, når de ordinerer præparatet. Stimulerende lægemidler bør ordineres med forsigtighed til patienter med tidligere stofmisbrug eller afhængighed.

Psykiske bivirkninger

Eksisterende psykose

Administration af stimulerende lægemidler kan forværre symptomer på adfærds- og tankeforstyrrelser hos patienter med eksisterende psykotiske sygdomme.

Bipolar lidelse

Der bør tages særlige hensyn, når der anvendes stimulerende lægemidler til behandling af ADHD-patienter med comorbid bipolar lidelse, da en mulig induktion af en blandet/manisk episode bør overvejes hos sådanne patienter. Før behandling med et stimulerende lægemiddel påbegyndes, bør patienter med comorbide depressionssymptomer screenes på hensigtsmæssig vis for at bestemme, om de har risiko for bipolar lidelse. Sådant en screening bør omfatte en detaljeret psykiatrisk anamnese, herunder selvmord, bipolar lidelse og depression i familien.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Psykotiske eller maniske symptomer, som fremkommer under behandlingen, f.eks. hallucinationer, vrangforestillinger eller mani hos børn og unge uden tidligere psykotisk sygdom eller mani, kan forårsages af stimulerende lægemidler ved sædvanlige doser. Hvis der opstår sådanne symptomer, bør en mulig kausal indvirkning af de stimulerende lægemidler overvejes, og en seponering af behandlingen kan være hensigtsmæssig.

Aggression

Aggressiv adfærd eller fjendtlighed observeres ofte hos børn og unge med ADHD, og det er blevet rapporteret i kliniske studier og ved erfaring efter markedsføring af nogle lægemidler, der er indiceret til behandling af ADHD, herunder Elvanse. Stimulerende lægemidler kan forårsage aggressiv adfærd eller fjendtlighed. Patienter, der påbegynder behandling for ADHD, bør overvåges for fremkomst eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed.

Tics

Det er blevet rapporteret, at stimulerende lægemidler forværrer motoriske og fonetiske tics og Tourettes syndrom. Derfor skal der først udføres en klinisk evaluering for tics og Tourettes syndrom hos børn og deres familier, før der anvendes stimulerende lægemidler.

Kramper

Der er nogle kliniske beviser for, at stimulerende lægemidler kan sænke tærsklen for krampeanfald hos patienter med tidligere kramper, hos patienter med tidligere EEG-abnormiteter uden kramper og meget sjældent hos patienter uden tidligere kramper og uden tidligere EEG-evidens for kramper. Hvis der observeres kramper, eller de forværres, skal lægemidlet seponeres.

Dexamfetamin **Produktresumeeet**

Kontraindikationer:

Samtidig anvendelse af monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for 14 dage af behandling med MAO-hæmmere.

Alvorlig depression, anorexia nervosa/anoreksisygdomme, selvmordstanker, hyperekscitabilitet, psykotiske symptomer, svær og episodisk (type I) bipolar (affektiv) sygdom (der ikke er velkontrolleret), skizofreni, psykopatisk/borderline-personlighedsforstyrrelse.

Gilles de la Tourette-syndrom eller lignende dystonier.

Tidligere stof- eller alkoholmisbrug.

Forsigtighedsregler:

Screening før behandling

En omfattende anamnese bør dokumentere psykiske sygdomme eller symptomer

Fortløbende overvågning

Psykisk status skal fortløbende overvåges.

Udvikling af de novo eller forværring af eksisterende psykiske sygdomme, herunder depression og aggressiv adfærd, bør overvåges ved hver dosisjustering og dernæst mindst hver 6. måned og ved hvert besøg.

Patienterne bør overvåges for risikoen for videresalg, forkert brug eller misbrug af Dexamfetamin.

Langvarig anvendelse (over 12 måneder) hos børn og unge

Psykiske forstyrrelser, der skal holdes øje med, omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, ophidselse, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og overdreven udholdenhed.

Psykiske forstyrrelser

En comorbiditet med psykiske forstyrrelser hos patienter med ADHD er almindelig og bør tages i betragtning, når der ordineres stimulerende præparater. I tilfælde af opdukkende psykiske symptomer eller forværring af eksisterende psykiske forstyrrelser, bør dexamfetamin ikke gives, medmindre fordelene opvejer risici for patienten.

Udvikling eller forværring af psykiske forstyrrelser bør overvåges ved hver dosisjustering, derefter mindst hver 6. måned og ved hvert besøg. En seponering af behandlingen kan være hensigtsmæssig.

Forværring af eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Hos psykotiske patienter kan administration af dexamfetamin forværre symptomerne på adfærdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Psykotiske symptomer, som opstår under behandlingen (visuelle/taktile/auditoriske hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos børn og unge uden tidligere psykotisk sygdom eller mani, kan forårsages af dexamfetamin ved sædvanlige doser.

En samlet analyse af forskellige kortvarige, placebokontrollerede studier viste, at sådanne symptomer forekom hos ca. 0,1 % af patienterne (4 ud af 3.482), som blev behandlet med dexamfetamin eller amfetamin i flere uger, hvorimod ingen af patienterne i placebogruppen var påvirket af disse symptomer.

Hvis der opstår maniske eller psykotiske symptomer, bør en mulig kausal indvirkning af dexamfetamin overvejes, og en seponering af behandlingen kan være hensigtsmæssig.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomst eller forværring af aggression eller fjendtlighed kan forårsages af behandling med stimulerende præparater. Patienter, der behandles med dexamfetamin, bør overvåges nøje for fremkomst eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og derefter mindst hver 6. måned og ved hvert besøg. Lægerne bør evaluere behovet for justering af behandlingsprogrammet hos patienter, der oplever adfærdsforstyrrelser.

Selv mordstanker

Patienter, der får selvmordstanker eller oplever selvmordsadfærd under behandlingen af ADHD, bør straks evalueres af deres læge. En forværring af en underliggende psykisk sygdom bør overvejes, samt den mulige kausale rolle af behandlingen med dexamfetamin. Behandling af en underliggende psykisk sygdom kan være nødvendig, og det bør overvejes evt. at seponere dexamfetamin.

Tics

Dexamfetamin er forbundet med en fremkomst eller forværring af motoriske og verbale tics. En forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret. En familieanamnese bør vurderes og en klinisk evaluering af tics eller Tourettes syndrom hos børn bør gå forud for anvendelsen af dexamfetamin. Patienterne bør overvåges regelmæssigt for fremkomst eller forværring af tics i løbet af behandlingen med dexamfetamin. Overvågningen bør finde sted ved hver dosisjustering, og dernæst hver 6. måned eller ved hvert besøg.

Angst, ophidselse eller spænding

Dexamfetamin er forbundet med forværring af eksisterende angst, ophidselse eller spænding. En klinisk evaluering af angst, ophidselse eller tension bør gå forud for brugen af dexamfetamin, og patienterne bør overvåges regelmæssigt for fremkomst eller forværring af disse symptomer i løbet af behandlingen, ved hver dosisjustering og derefter mindst hver 6. måned eller ved hvert besøg.

Typer af bipolar lidelse

Der bør tages særlige hensyn, når der anvendes dexamfetamin til behandling af ADHD-patienter med comorbid bipolar lidelse (herunder ubehandlet type I bipolar lidelse eller andre former for bipolar lidelse), da en mulig induktion af blandede/maniske episoder bør overvejes hos sådanne patienter. Før behandling med dexamfetamin påbegyndes, bør patienter med comorbide depressionssymptomer screenes på hensigtsmæssig vis for at bestemme, om de har risiko for bipolar lidelse. Sådanne screening bør omfatte en detaljeret psykiatrisk anamnese, herunder selvmord, bipolar lidelse og depression i familien. En nøje fortløbende overvågning er afgørende hos disse patienter (se ovenfor 'Psykkiske forstyrrelser' og pkt. 4.2). Patienterne bør overvåges for symptomer ved hver dosisjustering, og dernæst hver 6. måned og ved hvert besøg.

Epileptiske anfald

Dexamfetamin må kun anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi. Dexamfetamin kan sænke tærsklen for krampeanfald hos patienter med tidligere epileptiske anfald, hos patienter med tidligere EEG-anomalier uden epileptiske anfald og sjældent hos patienter uden tidligere epileptiske anfald og uden EEG-anomalier. Hvis hyppigheden af de epileptiske anfald øges eller hvis der forekommer nyopståede epileptiske anfald, skal dexamfetamin seponeres.

Misbrug, forkert brug og videresalg

Patienterne bør overvåges nøje for risikoen for videresalg, forkert brug eller misbrug af dexamfetamin. Risikoen er generelt større for stimulanter med kort virkning end for tilsvarende præparater med lang virkning. Dexamfetamin bør ikke anvendes til patienter med kendt lægemiddel- eller alkoholafhængighed på grund af muligheden for misbrug, forkert brug eller videresalg.

Guanfacin

Produktresumé (EMA)

Forsigtighedsregler:

Selvmodstanker

Patienter, der får selvmordstanker eller oplever selvmordsadfærd under behandlingen af ADHD, bør straks evalueres af deres læge. Behandling af en underliggende psykisk sygdom kan være nødvendig, og en mulig ændring i behandlingsprogrammet for ADHD bør overvejes.

Patienter i behandling med CYP3A4- og CYP3A5-hæmmere/-inducere

CYP3A4/5-hæmmere har vist sig at have en signifikant virkning på guanfacins farmakokinetik ved samtidig administration. Der anbefales dosisreduktion ved samtidig anvendelse af kraftige CYP3A4-inducere (f.eks. carbamazepin). Ved samtidig anvendelse af kraftige og moderate CYP3A-hæmmere anbefales en 50 % reduktion af guanfacindosis. Grundet variabiliteten i virkningen hvad angår interaktion, kan det være nødvendigt med yderligere dosistitrering (se ovenfor). Hvis guanfacin kombineres med kraftige enzyminducere kan det overvejes at gentage titreringen for at øge dosis til den maksimale daglige dosis på 7 mg, hvis det er nødvendigt. Hvis induktionsbehandlingen er gennemført, anbefales en gentagen titrering for at reducere guanfacindosis i løbet af de følgende uger.

QTc-interval

Guanfacin skal ordineres med forsigtighed til patienter med kendt tidligere QT-forlængelse, risikofaktorer for torsade de pointes (f.eks. hjerteblok, bradykardi, hypokaliæmi) eller patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet. Disse patienter bør gennemgå yderligere hjerteevaluering baseret på klinisk bedømmelse.

Bilag 3: Bivirkningsskema ved medikamentel behandling af ADHD

Skemaet benyttes før opstart af behandlingen og i monitoreringen af denne.

ADFÆRD	Ikke til stede						I udtalt grad			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Søvnløshed eller søvnbesvær	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mareridt	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fjern eller dagdrømmende	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Uinteresseret i andre	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nedsat appetit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Irritabilitet	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mavepine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hovedpine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kvalme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sløv/ træt	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ked af det/trist	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tilbøjelig til at græde	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nervøs/ ængstelig	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bider negle	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Opstemt/ usædvanlig glad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Svimmel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hjertebanken	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Brystsmerter	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
TICs eller nervøse bevægelser	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hudkløe / udslæt	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Seksuelle bivirkninger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Bilag 4: Vejledning og normative data for ADHD-RS 6-16 år

ADHD-RS 6-16 år

– Bedømmelses skala for opmærksomheds- og adfærdsforstyrrelser.

Vejledning

Formål

ADHD-RS (6-16) scoring har til formål at bedømme opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet, impulsivitet og adfærdsforstyrrelser hos børn (6 – 16 år)

Udførelse

Anvendelse af ADHD-RS skalaen foregår ved at skemaet udfyldes af en forælder og en lærer.

Opbygning

ADHD-RS skalaen indeholder 26 items

- 9 uopmærksomheds items
- 9 hyperaktiv/impulsiv items
- 8 oppositionelle adfærds items

Item besvares på Likert-skala

- 0 – aldrig/sjældent
- 1 - sommetider
- 2 - hyppigt
- 3 – meget hyppigt

Ratede periode er 6 måneder

- Ved follow up kortere

Scoring

Total score; 0 – 78 point

- Uopmærksomhedsscore; 0 – 27 point
- Hyperaktiv/impulsiv score; 0 – 27 point
- Adfærdsforstyrrelses score: 0 – 24 point

ADHD-rating skalaen er udviklet af DuPaul et al. og publiceret i Barkley R, Gwenth EH, Arthur LR (1999), *Defiant Teens. A Clinician's Manual for Assessment and Family Intervention*. New York: The Guilford Press

Oversat af Niels Bilenberg, professor, BUP-O, Psykiatrien i Region Syddanmark, SDU.

Subskala	Køn	Gennemsnitsscore (standard-deviation (SD))						
		Al-der	Dreng			Piger		
			6-9 år	10-13 år	14-16 år	6-9 år	10-13 år	14-16 år
Forældre	N	103	119	74	89	117	64	
Uopmærksomhed		4.6 (3.5)	4.9 (4.2)	5.4 (4.9)	3.9 (3.0)	3.5 (3.9)	3.4 (3.6)	
<i>Normalscorer*/Højtscorer**</i>		≤8 / ≥12	≤9 / ≥14	≤10 / ≥16	≤6 / ≥10	≤7 / ≥12	≤7 / ≥11	
Hyperaktiv/impulsiv		5.1 (3.4)	3.9 (3.8)	3.7 (4.2)	4.0 (3.1)	3.0 (3.5)	2.3 (3.1)	
<i>Normalscorer*/Højtscorer**</i>		≤8 / ≥12	≤7 / ≥12	≤7 / ≥13	≤7 / ≥11	≤6 / ≥11	≤5 / ≥9	
Adfærdsproblemer		3.5 (3.3)	2.8 (3.0)	2.6 (3.5)	2.5 (2.3)	2.6 (3.6)	2.5 (3.1)	
Lærer	N	149	161	110	120	148	93	
Uopmærksomhed		5.4 (5.9)	6.8 (6.5)	6.3 (6.0)	2.1 (3.9)	3.3 (4.9)	2.9 (5.0)	
<i>Normalscorer*/Højtscorer**</i>		≤11 / ≥18	≤13 / ≥20	≤12 / ≥19	≤6 / ≥10	≤8 / ≥14	≤7 / ≥13	
Hyperaktiv/impulsive		4.4 (6.1)	4.2 (5.4)	2.6 (4.3)	1.2 (2.1)	1.8 (3.2)	1.0 (2.3)	
<i>Normalscorer*/Højtscorer**</i>		≤10 / ≥17	≤9 / ≥16	≤6 / ≥12	≤3 / ≥6	≤5 / ≥9	≤3 / ≥6	
Adfærdsproblemer		2.2 (4.0)	2.5 (4.6)	2.1 (3.5)	1.0 (2.1)	1.0 (2.3)	0.9 (2.3)	

* *Normalscore*, er defineret som en score under gennemsnit + 1 SD (alders- og kønsstratificeret); T-score ≤ 60

** *Højtscore* er defineret som en score højere end gennemsnit + 2 SD (alders- og kønsstratificeret); T-score ≥ 70

Bilag 5: Selv-rapporteret Symptom Checkliste Skala for voksen ADHD

Selv-rapporteret Symptom Checkliste Skala for voksen ADHD (Adult Self Report Scale, ASRS-v1.1)

Instruktioner

Formålet med spørgsmålene på bagsiden er at stimulere dialogen mellem dig og din patient og bidrage til at vurdere om patienten har ADHD.

Beskrivelse

ASRS Symptom Checklisten er et instrument, som dækker de 18 DSM-IV-TR kriterier for ADHD. Man har på baggrund af et amerikansk materiale identificeret seks ud af de 18 spørgsmål som de mest prædiktive symptomer i relation til ADHD. Disse seks spørgsmål danner basis for ASRS v1.1 screeningsinstrumentet og udgør samtidig Afsnit A i Symptom Checklisten. Afsnit B af Symptom Checklisten indeholder de resterende 12 spørgsmål.

Instruktion:

Symptomer

1. Bed patienten om at udfylde både afsnit A og afsnit B af Symptom Check listen ved at sætte kryds i det felt som bedst passer på hvor fremtrædende det enkelte symptom er.
2. Scor afsnit A. Hvis der er fire eller flere kryds i de mørke felter i del A har patienten symptomer som i høj grad er foreneligt med ADHD hos voksne og videre udredning anbefales.
3. Svarene i afsnit B giver yderligere information og kan danne udgangspunkt for videre udredning af patientens symptomer. Vær særlig opmærksom på kryds i de mørke felter. Hvor ofte symptomet forekommer, har forskellig vægt for de enkelte symptomer. For de tolv spørgsmål udregnes ingen totalscore eller diagnostisk sandsynlighed. De seks spørgsmål i afsnit A er de mest prædiktive og er de mest velegnede til screening for voksen ADHD.

Påvirkning af daglige funktioner:

1. Gennemgå hele symptomchecklisten med patienten og vurder, i hvilken grad hvert symptom påvirker patientens daglige funktioner.
2. Tag patientens arbejdsliv (eller skole), sociale- og familieliv med i vurderingen.
3. Der er ofte sammenhæng mellem symptomhyppighed og sygdommens sværhedsgrad. Derfor kan Symptom Checklisten også tjene til vurdering af i hvor høj grad patientens daglige funktioner er påvirkede. Hvis din patient ofte har symptomer er det en god ide at spørge ind til på hvilken måde disse problemer påvirker arbejdsevnen, evnen til at få ting gjort hjemme samt evnen til at få hverdagen til at fungere med dem han/hun bor sammen med (ægtefælle, kæreste eller andre han/hun bor sammen med).

Anamnese:

1. Vurder om der var lignende symptomer til stede i barndommen. Voksne med ADHD er ikke nødvendigvis blevet diagnosticerede som børn. Vær opmærksom på tidligt opståede eller længerevarende problemer med opmærksomhed/koncentration eller selvkontrol/impulsivitet. Der skal have været væsentlige symptomer i barndommen, men det er ikke en forudsætning for diagnosen at det fulde symptombillede var til stede.

Symptom Checkliste for voksen ADHD

Patientens Navn	Dato:					
Vær venlig at besvare nedenstående spørgsmål. For hvert spørgsmål sæt kryds i det felt der passer bedst til din situation de sidste 6 måneder. Aflever det udfyldte skema til din læge/behandler i forbindelse med dagens konsultation.		Aldrig	Sjældent	Nogen gange	Oft	Meget ofte
1.	Hvor ofte har du problemer med at få gjort en opgave helt færdig- når først den mere interessante del af arbejdet er overstået?					
2.	Hvor ofte har du problemer med at få ting ordnet når du har en opgave der kræver planlægning?					
3.	Hvor ofte har du problemer med at huske aftaler eller andre ting, du <i>burde</i> huske?					
4.	Hvor ofte undgår eller udsætter du opgaver der kræver megen omtanke?					
5.	Hvor ofte sidder du uroligt med arme eller ben, når du skal sidde stille i længere tid?					
6.	Hvor ofte føler du dig overdreven aktiv og drevet til at gøre ting- som var du drevet af en motor?					
Afsnit A						
7.	Hvor ofte laver du sjuskefejl når du skal gennemføre en kedelig eller vanskelig opgave?					
8.	Hvor ofte har du svært ved at bevare opmærksomheden når du har kedeligt eller ensformigt arbejde, der skal gøres?					
9.	Hvor ofte har du problemer med at koncentrere dig om hvad folk siger til dig- selv når de taler direkte til dig?					
10.	Hvor ofte bliver ting væk for dig hjemme eller på arbejde?					
11.	Hvor ofte distraheres du af aktiviteter eller støj omkring dig?					
12.	Hvor ofte forlader du møder eller andre situationer, hvor du forventes at blive siddende?					
13.	Hvor ofte sker det, at du føler dig rastløs eller har svært ved at sidde stille?					
14.	Hvor ofte har du svært ved at koble fra og slappe af når du har tid til dig selv?					
15.	Hvor ofte har du fornemmelsen af at du taler for meget?					
16.	Når du taler med andre: hvor ofte kommer du til at afslutte deres sætninger for de selv gør det?					
17.	Hvor ofte har du svært ved at vente på, at det bliver din tur - når dette er påkrævet?					
18.	Hvor ofte afbryder du andre, når de er optaget af andre ting?					
Afsnit B						

Værdien af ADHD-Screening blandt Voksne

Forskningsresultater tyder på at ADHD symptomer kan persistere ind i voksen alderen, med væsentlig påvirkning af samliv, karriere og selv patientens ulykkesrisiko.¹⁻⁴ Da denne sygdom ofte misforstås er der mange som ikke får den nødvendige behandling og dermed ikke får mulighed for at udnytte deres potentialer ordentligt. En del af problemet er at diagnosticering er vanskelig især blandt voksne.

Selv-rapporterings symptom checklisten for voksen ADHD (ASRS-v1.1) blev udviklet i samarbejde med Verdenssundhedsorganisationen (WHO) og en arbejdsgruppe som omfattede følgende psykiatere og forskere:

Lenard Adler, læge
Klinisk lektor i Psykiatri og Neurologi
New York University Medical School
New York, USA

Ronald C. Kessler, PhD
Professor, Institut for Sundhedspolitik
Harvard Medical School
Boston, USA

Thomas Spencer, læge
Klinisk lektor i Psykiatri
Harvard Medical School
Boston, USA

Som kvalificeret sundhedsfaglig behandler kan du bruge ASRS v1.1 som en hjælp til at screene for ADHD hos voksne patienter. Informationer fra denne screening kan give et indtryk af om der er indikation for et mere grundigt klinisk interview. Spørgsmålene i ASRS v1.1 er i overensstemmelse med DSM-IV kriterierne og specifikt rettet mod manifestationerne af ADHD symptomer blandt voksne. Spørgeskemaets indhold afspejler også den vægt DSM-IV tillægger symptomer, påvirkning af dagligdags aktiviteter og personlige relationer samt barndoms anamnesen i forhold til en korrekt diagnose.⁴

Checklisten tager omkring 5 minutter at udfylde og kan være et væsentligt bidrag til den diagnostiske proces.

References:

1. Schweitzer JB, et al. *Med Clin North Am.* 2001;85(3):10-11, 757-777.
2. Barkley RA. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment.* 2nd ed. 1998.
3. Biederman J, et al. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1792-1798.
4. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision.* Washington, DC, American Psychiatric Association. 2000: 85-93.