

Vårdprogram för barnkardiologisk övervakning vid läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med ADHD

- *Inledning*
- *Syfte med vårdprogrammet*
- *Preparat som används vid ADHD i Sverige*
- *Generellt om kardiovaskulära effekter och bi-verkningar*
- *Kardiovaskulära kort-och långtidseffekter*
- *Rekommendationer till förskrivande läkare*
- *Rekommendationer till barnkardiologisk konsult*

Inledning:

Antalet barn som får diagnosen ADHD har ökat avsevärt under senare år. Den totala användningen av ADHD läkemedel i Sverige har ökat från knappt 15 000 personer som under år 2006 hämtat ut ett av läkemedlen minst en gång till drygt 66 000 år 2012. Genomsnittligt behandlas 2,2 % av alla pojkar och 0,9 % av alla flickor under 20 år med ADHD-läkemedel.

Experter varnar för överdiagnostik och en samhällsdebatt pågår om barnens miljö som orsak eller utlösande faktorer till den överaktivitet, uppmärksamhet och koncentrationsstörningar som också tillhör ADHD-diagnosen. Parallellt med olika modeller för icke-farmakologisk behandling sker en ökande förskrivning av centralstimulerande läkemedel.

Metylfenidat (Concerta) godkändes som första läkemedel i Sverige 2002 och förskrivningen begränsades till läkare med specialistkompetens i barn- och ungdomspsykiatri eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Dispens kunde ges för vissa närliggande specialiteter. År 2008 vidgades förskrivningsrätten till att inkludera alla psykiatriska specialiteter med möjlighet att undantagsvis bevilja dispens för läkare med annan specialistkompetens.

Läkemedlen som används vid ADHD och liknande psykiska störningar tillhör gruppen centralstimulerande läkemedel och är katekolaminerga (förhöjer de biologiska halterna av dopamin och noradrenalin) till sin verkningsmekanism. Med detta följer även oönskade effekter på andra organ framför allt hjärtat där de har en kombinerad kronotrop och inotrop effekt(6). Kunskaperna om hur de kardiovaskulära bi-effekterna skall bedömas och hanteras finns inte alltid i tillräcklig utsträckning hos förskrivare som alltså är experter på tillståndet som skall behandlas och därmed är medicinsk ansvarig för behandlingen och dess potentiella biverkningar, men inte alltid har kunskap om medfödda hjärtfel och andra hjärtsjukdomar och deras behandling hos barn och ungdomar. Av detta följer i vissa fall ett behov av samarbete mellan förskrivaren och barnkardiolog för en säker läkemedelshantering vid behandling av ADHD.

Med den ökande förskrivningen av centralstimulantia har följt en ökning av konsultbehov och andelen kardiella frågeställningar ökar närmast lavinartat på landets barnkardiologiska öppenvårdsmottagningar. Trots det saknas i Sverige enhetliga riktlinjer hur läkemedlen skall kunna hanteras i förhållande till riskerna för kardiovaskulära biverkningar och hur potentiella risker med behandlingen skall kunna minimeras eller förhindras.

Läkemedelsverket publicerade 2009 i samarbete med SBU en rapport-”Läkemedelsbehandling av ADHD – Ny rekommendation”. I rapporten finner man allmänt hållna

rekommendationer beträffande kardiell uppföljning men utan detaljer till hjälp i det barnkardiologiskt vardagskliniska arbetet.

I övrigt har flera regionala och lokala riktlinjer utarbetats på olika håll som underlättar hanteringen från barnkardiologiskt håll i det vardagliga samarbetet med förskrivande specialiteter.

I avvaktan på svenska nationella riktlinjer föreslås att handläggningen baseras på de hittills mest vetenskapligt underbyggda rekommendationer som finns tillgängliga från American Heart Association publicerade i sin senast uppdaterade version i *Circulation* 2008 (1)

Syfte med vårdprogrammet

Följande sammanställning av dessa riktlinjer är tänkt att:

- Att vägleda förskrivande läkare till en säker hantering av ADHD-läkemedlen med hänsyn till deras kardiovaskulära sidoeffekter
- underlätta den barnkardiologiska handläggningen av denna allt växande skara barn och ungdomar som ställs på behandling mot ADHD i samarbete med förskrivande specialister
- tjäna som ett dokument att använda som källmaterial i beslutsprocessen
- verka för en nationell enhetlig strategi

Preparat som används vid ADHD och uppmärksamhetsstörningar i Sverige

Metylfenidater (Concerta, Ritalin, Medikinet, Equasym)

Frisätter och/eller förhindrar återupptag katekolaminerga neurotransmittorer (dopamin och noradrenalin) och ökar därmed halten av dessa i synapserna. Kan ge ökning av hjärtfrekvens och blodtryck, men orsakar inga EKG-förändringar.

Atomoxetin (Strattera®)

Selektiv upptagshämmare av noradrenalin i katekolaminerga synapser och ökar därmed halten av noradrenalin i synapserna. Kan ge ökning av hjärtfrekvens och blodtryck och orsakar relativt ofta hjärtklappning hos tonåringar och vuxna, men däremot inga EKG-förändringar. Systolisk och diastoliskt blodtryck stiger totalt med 4 mm Hg och hjärtfrekvens med 6 slag/minut under pågående behandling. Cirka 8-12% av barn och ungdomar får mer uttalade förändringar i hjärtfrekvens (20 slag/minut eller mer) och blodtryck (15-20 mm Hg eller högre). 15-26% av dessa får en bestående förhöjning av puls och BT trots utsättning.

Amfetamin (Amfetamin™) **och** **Lisdexamfetamindimesylat** (Attentin®)

Frisätter och/eller förhindrar återupptag av katekolaminerga neurotransmittorer (dopamin och noradrenalin) och ökar därmed halten av dessa i synapserna. Kan ge ökning av hjärtfrekvens och blodtryck och orsakar hjärtklappning hos tonåringar och vuxna, men inga EKG-förändringar.

Generellt om kardiovaskulära effekter och biverkningar:

Stora studier (2) visar att patienter som använder centralstimulerande läkemedel vid ADHD oftare söker såväl akutsjukvård som öppenvård för symtom som relateras till hjärtat (men inte nödvändigtvis orsakas av hjärtsjukdomar) såsom smärtor eller obehagskänslor i bröstet, hjärtklappning och svimningar. Bland vuxna patienter är hypertoni den vanligaste kardiovaskulära biverkningen.

Hjärtfrekvensen ökar med i genomsnitt 1-2 slag/min och systoliskt och diastoliskt BT i genomsnitt med 3-5 mm Hg.

Dessa biverkningar saknar klinisk betydelse för den överväldigande delen av barn och ungdomar med ADHD som behandlas med centralstimulantia, men kommer med ökande antal behandlade patienter, att uppträda och i sällsynta fall utgöra en risk för allvarliga händelser hos barn med vissa sorters medfödda hjärtfel eller arytmier med känd koppling till plötslig hjärtdöd. Föreslagna riktlinjer syftar till att identifiera dessa tillstånd och ställa föreslagen behandling i relation till dessa risker vägt mot riskerna att avstå från behandlingen. Centralstimulerande läkemedel som används vid ADHD har inte visats ha någon elektrofysiologisk påverkan på AV-överledning, QRS-bredd, QRS-utseende eller korrigerad QT-tid hos i övrigt friska patienter utan arytmier eller substrat för arytmisjukdom. Teoretiskt leder kombinationen av hypertoni och takykardi till en ökad syrgaskonsumtion och en metabolisk belastning av framför allt vänsterkammaren och en ökad hjärtfrekvens kan teoretiskt innebära en ökad risk för arytmier hos patienter med ärftliga jonkanalsjukdomar som t.ex. långt QT-syndrom.

I en studie från Syd-korea publicerad i [BMJ maj 2016](#) omfattande drygt 1200 barn och ungdomar <17 år med ADHD behandlade med Metylfenidat-preparat, fann man en signifikant lätt ökad risk för arytmier UNS tidigt efter insättandet (8-56 dagar efter insättandet) f.a. i gruppen med medfödda hjärtfel men ingen ökad förekomst i hela gruppen utslaget över hela behandlingsperioden. Inte heller kunde påvisas någon signifikant ökad förekomst av hjärtinfarkt för hela gruppen under hela behandlingsperioden men de få fall som förekom inträffade tidigt under de första två månaderna efter insättande av Metylfenidat. Ingen ökad risk kunde påvisas för hypertoni, stroke eller hjärtsvikt (7)

Kardiovaskulära korttidseffekter av den hypertensiva och kronotropa effekten av centralstimulerande läkemedel:

Kunskaperna är goda och är baserade på kontrollerade studier där läkemedlen använts i upp till 6 år utan påverkan på hjärtat. De kardiovaskulära riskerna saknar i korttids-perspektivet betydelse i beslutsprocessen när risk skall vägas mot nytta med användningen.

Kardiovaskulära långtidseffekter av behandlingen:

Långtidseffekterna av kontinuerligt tillförda läkemedel med inotrop och kronotrop effekt som oftast inleds i barnåren och pågår ända upp till vuxenåren, är ännu inte kända men kan inte helt bortses ifrån liksom i fallet med hypertension av andra orsaker. Dock fullföljer bara ett litet fåtal behandling upp i vuxen ålder. Eventuella långtidseffekter skall samtidigt vägas mot vad man vill uppnå behandlingen.

I motsats till traditionell uppfattning är förekomsten av allvarliga och fatala tillstånd av cirkulatorisk natur orsakade av behandlingen i själva verket mycket låg och skiljer sig inte

från den förväntade bakgrunds-incidensen hos en i övrigt hjärtfrisk befolkningspopulation(3,4) och risken för att sådana tillstånd skall inträffa i varje fall skall vägas mot riskerna, som är betydligt större, att avstå från behandling (5). Antalet dödsfall i den behandlade gruppen skiljer sig heller inte från den obehandlade gruppen. Inte heller skiljer sig dödsorsaker eller obduktionsfynd åt vid jämförelse.

Rekommendationer till förskrivande läkare

När diagnosen ADHD är ställd innan påbörjad behandling skall *förskrivande läkare* i sin journal dokumentera:

- **Patient-anamnes** som skall innehålla uppgifter om förekomst av
 - Upprepad synkope och yrsel vid ansträngning
 - Kramper
 - Oförklarlig och hastig försämring av fysisk ork vid lek eller idrott
 - Upprepade hjärtrusningar/hjärtklappning eller oregelbunden hjärtrytm som kan skilja från normal sinusarytmi
 - Känt förhöjt blodtryck
 - Känt medfött hjärtfel eller annan hjärtsjukdom
 - Aktuella läkemedel inkl sådana som används vid astmaliknande tillstånd. Fråga även efter användning av energidrycker och kommersiellt utbud av populära droger
 - Vid varje återbesök klinisk undersökning och uppdaterad anamnes med avseende på nytillkomna kardiella symtom och ev. nyinsjuknade släktingar

- **Hereditet** med inriktning på förekomsten av
 - Plötsligt och oförklarat dödsfall före 35 års ålder
 - Plötslig hjärtattack före 35 års ålder
 - Plötsliga dödsfall under idrotts-utövning
 - Arytmier som gått i arv i släkten
 - Känd förekomst av hypertrof kardiomyopati eller andra kardiomyopati inklusive dilaterad kardiomyopati, arytrogen högerkammer-kardiomyopati
 - Känd förekomst av långt QT-syndrom, kort-QT-syndrom, Brugada's sjukdom
 - Tillbud när unga släktingar <35 år återupplivats med HLR av någon orsak

- **Klinisk undersökning**
 - Auskultation av hjärtat för blåsljud, patologiskt oregelbunden hjärtrytm (ej andningsberoende sinus-arytmi) samt yttre stigmata typiska för Marfan's syndrom
 - Blodtryck

- **EKG rekommenderas vid**

- Förekomst av någon av punkterna i anamnesen ovan.
 - Förekomst av något av något av tillstånden under **"Hereditet"** hos **förstegradssläktingar**. Dessa patienter bör remitteras till barnkardiolog för bedömning.
 - Blodtryck >95 percentilen för ålder vid 24-timmars-registrering med ambulatorisk blodtrycksmätning. Enstaka förhöjda blodtryck ej tillräckligt
 - Hjärtfrekvens <50/min eller >90/min vid upprepade mätningar
 - Oregelbunden hjärtrytm vid auskultation som inte utgörs av andningsberoende sinusarytmi
- **Remiss eller kontakt med behandlande barnkardiolog rekommenderas vid**
 - Förekomst av någon av punkterna i anamnesen ovan och samtidigt patologiskt EKG.
 - Känt medfött hjärtfel eller hjärtsjukdom hos patienten
 - Säkerställt Marfans syndrom
 - Förekomst av något av något av tillstånden under **"Hereditet"** hos **förstegradssläktingar**.
- **Följande hjärtfel/hjärtsjukdomar åtföljs av särskilt ökad risk för arytmier och/eller plötslig död och bör undantagslöst föranleda kontakt med barnkardiolog före behandling med centralstimulantia**
 - Hypertrof kardiomyopati
 - Långt QT-syndrom
 - Fallots anomali
 - Aortastenosis
 - Enkammarhjärtan
 - Transposition av de stora kärlen
- **Följande vanliga hjärtfel har ingen eller obetydlig ökad risk för allvarliga arytmier och/eller plötslig död både före och efter korrektion och kan så gott som undantagslöst behandlas med centralstimulantia utan särskilda risker**
 - Kammarseptumdefekt
 - Förmaksseptumdefekt
 - Persisterande duktus arteriosus
 - Valvulär pulmonalstenos
 - Koarktatio aortae med normalt blodtryck

Vid och efter insättande av centralstimulantia rekommenderas generellt utan åtskillnad för olika preparat följande hantering och övervakning av vanliga kardiovaskulära biverkningar

- Försiktighet vid hypertoni före insatt behandling. Hjärtfrekvens och blodtryck kontrolleras inför insättning, vid varje dosökning och i samband med återbesök på behandlande klinik/mottagning. Data som fastställer optimalt tidsintervall för dessa kontroller saknas dock.
- Vid hjärtfrekvensstegring mer än 20 slag/min över ursprungsnivå i vila och/eller blodtrycksstegring mer än 20 mm Hg över ursprungsnivå vid upprepade ambulatoriska tryckmätningar utsättes preparatet. Om hjärtfrekvens och blodtryck återställs kan preparatet återinsättas på försök med lägre dos.

- Om återkommande hjärtfrekvens- och blodtrycksstegring åtföljs av symtom som palpitationer eller flush bör patienten remitteras till *barnmedicinsk* klinik eller mottagning för utredning.
- Om hjärtfrekvens- eller blodtrycksstegring inte normaliserats ett år efter utsättande av behandling bör patienten remitteras till *barnmedicinsk* klinik eller mottagning.
- Subjektiva besvär av hjärtklappning (palpitationer, ”hårda hjärtslag”) är en vanlig biverkan av centralsimulantia. Vid isolerade besvär utan samtidig signifikant hjärtfrekvens- eller blodtrycksstegring kan dosen minskas alternativt preparatet sättas ut och därefter återinsättas med lägre dos.
- Vid fynd av manifest hypertoni enligt definition i Svensk Barnnefrologisk Förenings vårdprogram för hypertoni (<http://www.blf.net/nefrolog/index.php>) bör patienten remitteras till barnmedicinsk klinik för utredning av eventuell orsak till hypertoni.

Rekommendationer främst riktade till barnkardiologisk konsult:

Nedanstående rekommendationer är de hittills bäst grundade och mest tillgängliga för att identifiera barn med ökad risk för plötslig hjärtdöd före och under läkemedelsbehandling vid ADHD och hur de bör övervakas under tiden behandlingen pågår:

A. EKG-fynd som betraktas som *normalfynd*, saknar betydelse för behandlingen.

1. Sinusbradykardi
2. Sinusarytmi
3. Sinustakykardi
4. Högersidigt ledningshinder eller inkomplett högersidigt skänkelblock i avsaknad av HK-hypertrofi eller högerställd el-axel
5. Isolerade intraventrikulära ledningshinder
6. Högerställd el-axel ≤ 8 års ålder
7. Tidig re-polarisation
8. Ospecifika ST-T-vågs-förändringar
9. T-vågs-mönster normala och typiska för ungdom och tonår
10. Korrigerad QT-tid > 450 ms databeräknat men normal vid manuell beräkning
11. Gränsvärde för korrigerad QT-tid 440–450 ms

B. EKG-fynd betraktade som *onormala men liten sannolikhet för koppling till hjärtsjukdom*. Förskrivande läkare bör diskutera fynden med barnkardiolog för att tillsammans avgöra behovet av vidare barnkardiologisk utredning/bedömning. ADHD-behandlingen behöver vanligtvis inte avbrytas. Om frågan väcks från förskrivande läkare bör behandlingen fortgå tills patienten diskuterats med barnkardiolog.

1. Isolerad förmaksförstoring framför allt höger förmak. Behöver vanligen inte övervägas såsom orsakat av misstänkt hjärtsjukdom
2. Biventrikulär hypertrofi med lätt förhöjda prekardiella R-vågs-amplituder 45-50 mV; kan behöva värderas av barnkardiolog.

3. Ektopisk förmaksrytm med adekvat frekvensvariation vid Holter-registrering, vandrande vänster/höger förmaksaktivering.

a. Lågt sittande förmaksfocus vanligtvis normalvariant och ofarligt. Behöver oftast ingen ytterligare utredning. Övriga ektopiska förmaksrytmer mindre vanliga och kan behöva utredas vidare

4. AV block I

C. Avvikande EKG-fynd som kan tyda på hjärtsjukdom. Fynden skall kopplas till anamnes, kliniska fynd, ev. kardiella symtom och bedömas av barnkardiolog för vidare utredning och bedömning av om hjärtsjukdom föreligger och i så fall bedöma riskerna med ADHD-behandling. Efter barnkardiologisk bedömning visar sig de flesta avvikande EKG-fynd inte tyda på hjärtsjukdom. För det mesta kan redan insatt och pågående behandling fortgå men behöver diskuteras individuellt med barnkardiolog:

1. Vänsterkammarhypertrofi

2. Högerkammarhypertrofi

3. Pre-excitation (Wolff-Parkinson-White syndrom (WPW) Extrabanan behöver riskvärderas vid elektro-fysiologisk undersökning. Vid långsam refraktäritet kan ADHD-behandling återupptas. Vid snabb refraktäritet risk för maligna ventrikulära takyarytmier. Behandlingen utsättes tills extrabanan abladerats.

4. Vänsterställd el-axel

5. Högerställd el-axel hos barn > 8 års ålder

6. Förstorade P-vågor och högerställd el-axel

7. Höger-sidigt ledningshinder

8. AV-block II och AV-block III

9. Höger-sidigt skänkel-block, vänster-sidigt skänkelblock, QRS-duration > 120 ms hos barn >12 års ålder, >100 ms hos barn < 8 års ålder.

10. Förlängd korrigerad QT-tid >460 ms (fråga efter läkemedel som förlänger QT-tiden. Kontrollera vb på <http://www.qtdrugs.org>

11. Patologiska T-vågor med negativa T i V5 och V6, bisarra T-vågor med avvikande utseende framför allt toppiga (notched) eller bi-fasiska, negativa eller patologiskt positiva ST-sträckor och/eller flacka T-vågor T som vid peri-myokardit eller ischemi

12. Förmaks- eller kammar-takykardier inklusive multipla SVES och VES *Det är rimligt att använda centralstimulantia men med försiktighet om andra behandlingar av ADHD än farmakologiska uttömts.*

Rekommendationer för uppföljning av barn med ADHD och strukturell hjärtsjukdom

ADHD-problematik förekommer oftare hos barn med medfödda hjärtfel. Exempelvis har 2/3 av alla barn med hypoplastiskt vänsterkammarsyndrom psykiska störningar av typ hyperaktivitet och uppmärksamhet, och motsvarande siffra är 50 % hos alla barn med totalt anomalt mynnade lungvener. Hos barn med 22q11-mikrodeletion har ca 75 % medfödda hjärtfel och av dessa har 35-50 % ADHD-problematik.

Det finns inga kända kliniska studier som pekar på en ökad risk för plötslig hjärtdöd vid behandling med centralstimulantia när de gäller de flesta typer av strukturella hjärtmissbildningar.

ADHD-läkemedel kan användas utan betydelsefull risk vid

- Ännu icke opererade hjärtfel. *Undantag*: Barn som vuxit upp i länder utan adekvat tillgång på barnkardiologi/barnhjärtkirurgi kan komma till Sverige med allvarliga hjärtfel som ännu inte åtgärdats.
- Opererat hjärtfel bedömd av barnkardiolog som stabil med tillfredsställande hemodynamik
- Inga misstankar om arytmier eller störningar i retledningssystemet per- eller postoperativt
- Ingen pågående oro från behandlande barnkardiolog.

Det är möjligt att med mycket stor försiktighet och noggrann barnkardiologisk övervakning, sedan alla andra icke-farmakologiska möjligheter provats utan resultat:

- överväga/behandla med centralstimulantia vid hjärttillstånd förknippade med plötslig hjärtdöd (LQTS, short QT-syndrom, HCM, ARVD, Brugada, coronarkärlsanomalier eller sjukdomar i coronarartärträdet, Marfan´s syndrom) efter inledd behandling
- Tidigare arytmier som krävt återupplivning, defibrillering eller over-drive pacing
- Tidigare arytmier förknippad med plötslig hjärtdöd.
- Andra kliniskt signifikanta arytmier obehandlade eller under ofullständig kontroll.
- Korrigerad QT-tid > 460 ms.
- Hjärtfrekvens och/eller blodtryck > +2 SD korrigerat för längd och vikt eller ålder. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda under pågående behandling bör avbrytande övervägas tills utredning av barnkardiolog har gjorts
- Om god kontroll av ny-diagnosticerade arytmier, kan behandling återupptas efter överenskommelse med barnkardiolog.

Referenser

1. Vetter et al; **Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents With Heart Disease Receiving Medications for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing**; *Circulation* 2008; 117; 2407-2423).
2. Winterstein G; **Cardiac Safety of Methylphenidate Versus Amphetamine Salts in the Treatment of ADHD**; *Pediatrics* 2009;124;e75-e80
3. Winterstein G; **Cardiac Safety of Central Nervous System Stimulants in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder**; *Paediatrics* 2007;120;e1494-e1501;
4. Cooper et al; **ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults**; *N Engl J Med* 2011;365:1896-904

5. Søren Dalsgaard et al; **Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study**; *The Lancet*; Volume 385, Issue 9983, 30 May–5 June 2015, Pages 2190–2196
6. Samuels JA; **Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial**; *Pediatr Nephrol* 2006;21:92–95
7. Ju-Yong Shin et al ”**Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD):nationwide self controlled case series study**” *BMJ* 2016 1 june, doi 10.1136

Peter Munkhammar, Håkan Wåhlander

För styrelsen för Svensk Barnkardiologisk Förening

15-08-17