

# Farmakologisk behandling vid ADHD

Linda Halldner Henriksson

docent, överläkare

Umeå universitet, BUP Västerbotten


# Disclosures

- Överläkare, tf MLA + handleder BUP Västerbotten
- Egen forskning (på Umeå universitet/KI) inom neuropsykiatri inkl adhd-medicinering
- Expertgrupp för Nationella riktlinjer autism och adhd, Socialstyrelsen 2022
- Läkemedelsverkets rekommendation för ADHD-behandling; delaktig att skriva riktlinjerna
- SPF farmakariktlinjer 2024, delaktig att skriva riktlinjerna
- Deltar i revision av Riktlinjer för ADHD SFBUP
- Styrelseledamot SFBUP samt BNPS
- Föreläst för Shire´s räkning 20XX??

# ADHD

- Prevalens
  - 8 – 15 år 8.7 %
  - 18 – 44 år 4.4 %
  - 0-18 år 5 %
- Associerad med kroniska besvär
  - Ca 75 % har kvarstående problem från barn – ungdom
  - Ca 50 % har kvarstående problem från barn - vuxen
- Associerad med hög grad av psykiatrisk samsjuklighet
- Associerad med funktionsnedsättningar på flera områden

# Aktuella svenska förhållanden:

- adhd-läkemedelsuttag 10-17-åringar i Sverige 2022 (prevalens)
  - ~ 8% av pojkarna
  - ~ 4,5% av flickorna
- Ingen tendens till avmattning av antalet nya fall (incidens)
- Efter adhd-diagnos börjar 75% med adhd-läkemedel (10-17-åringar)
  -  adhd-prevalens i Sv 2022: pojkar 10,5%, flickor 6%

*(Diagnostik och läkemedelsbehandling vid adhd, Socialstyrelsen november 2023, artikelnummer 2023-11-8862, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se))*

# Riktlinjer för ADHD utredning och behandling

## Läkemedelsverket ADHD behandling barn och vuxna

- Rekommendationen publicerades ursprungligen: 2016-04-16
- Rekommendationen uppdaterades: 2020-08-21

## SFBUP

- Riktlinje 2016 ADHD utredning och behandling
  - Stegvis utredning och vård
- Uppdateras 2023-24

## Socialstyrelsen

- Beslutsstöd "Läkemedelsbehandling av adhd hos barn och vuxna" 2015
- Nationella riktlinjer för vård och stöd vid adhd och autism 2022
- Uppdaterad version 2024

## Nationellt programområde (NPO) psykisk hälsa

- Vård- och insatsprogram (VIP) adhd 2021

# Farmakologisk behandling ADHD Sverige

## Fem godkända läkemedelssubstanser

För barn, ungdomar och vuxna

- metylfenidat, lisdexamfetamin och atomoxetin

För barn och ungdomar

- dexamfetamin och guanfacin



metylfenidat, lisdexamfetamin och dexamfetamin är centralstimulerande läkemedel (CS-läkemedel)

# ADHD farmakologisk behandling hos ungdomar i USA

## Stimulantia

metylfenidat  
amfetamin

**FDA Godkänd**

## Atomoxetin

**FDA Godkänd**

## Viloxazine

**FDA Godkänd**

## Antihypertensiva

guanfacin  
klonidin

**FDA Godkänd**

## Antidepressiva

bupropion  
TCA

## Modafinil

## Kombinationsbehandling

**FDA Godkänd**



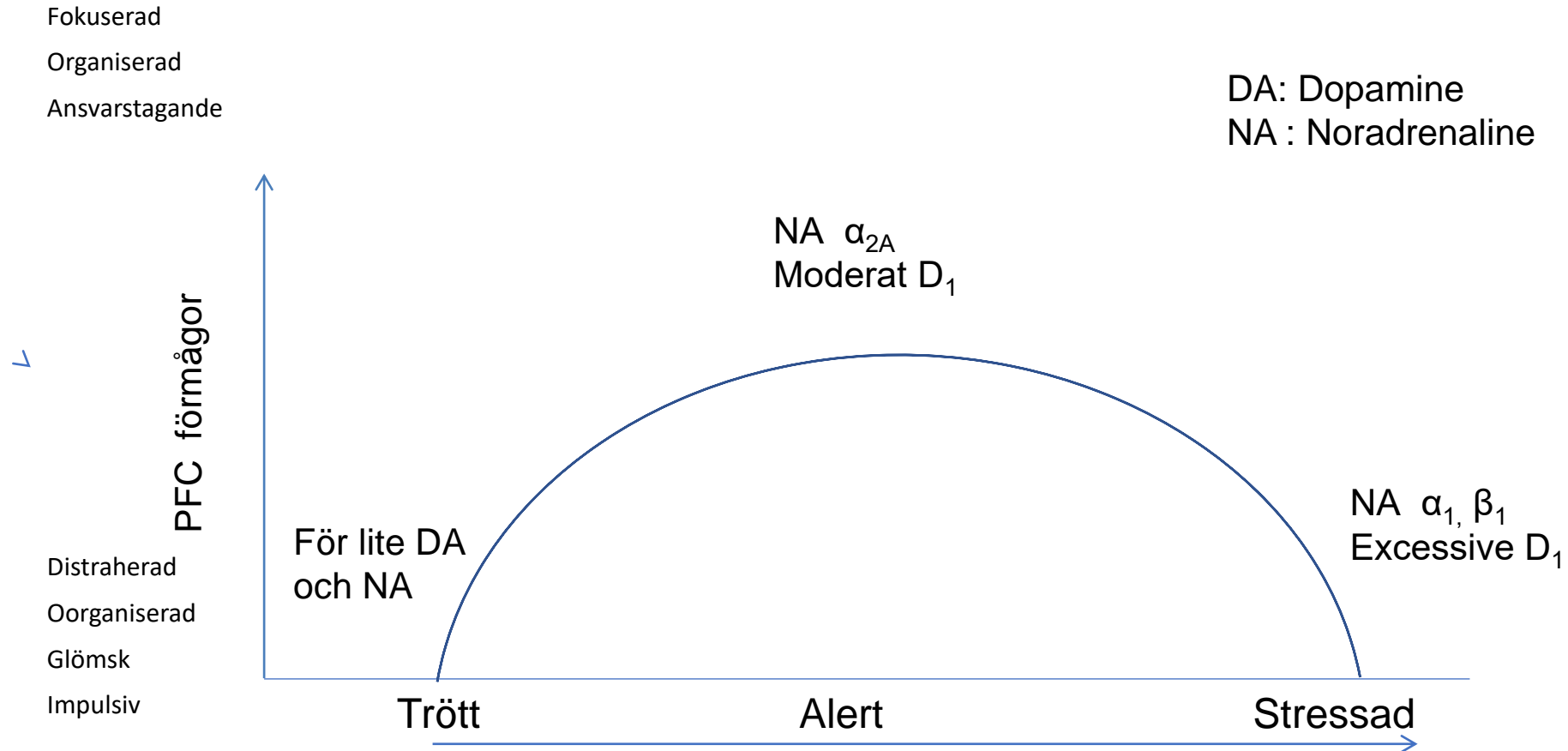
## *Läkemedelsverket:*

Läkemedel vid adhd – behandlingsrekommendation  
(2016, uppdaterad 2020)

- **metylfenidat** är *förstahandsval* för barn, ungdomar och vuxna. Atomoxetin kan vara förstahandsval i utvalda fall.
- lisdexamfetamin är *andrahandsval* för vuxna.
- lisdexamfetamin alternativt atomoxetin är *andrahandsval* för barn och ungdomar
- guanfacin rekommenderas i *tredje hand* för barn och ungdomar.



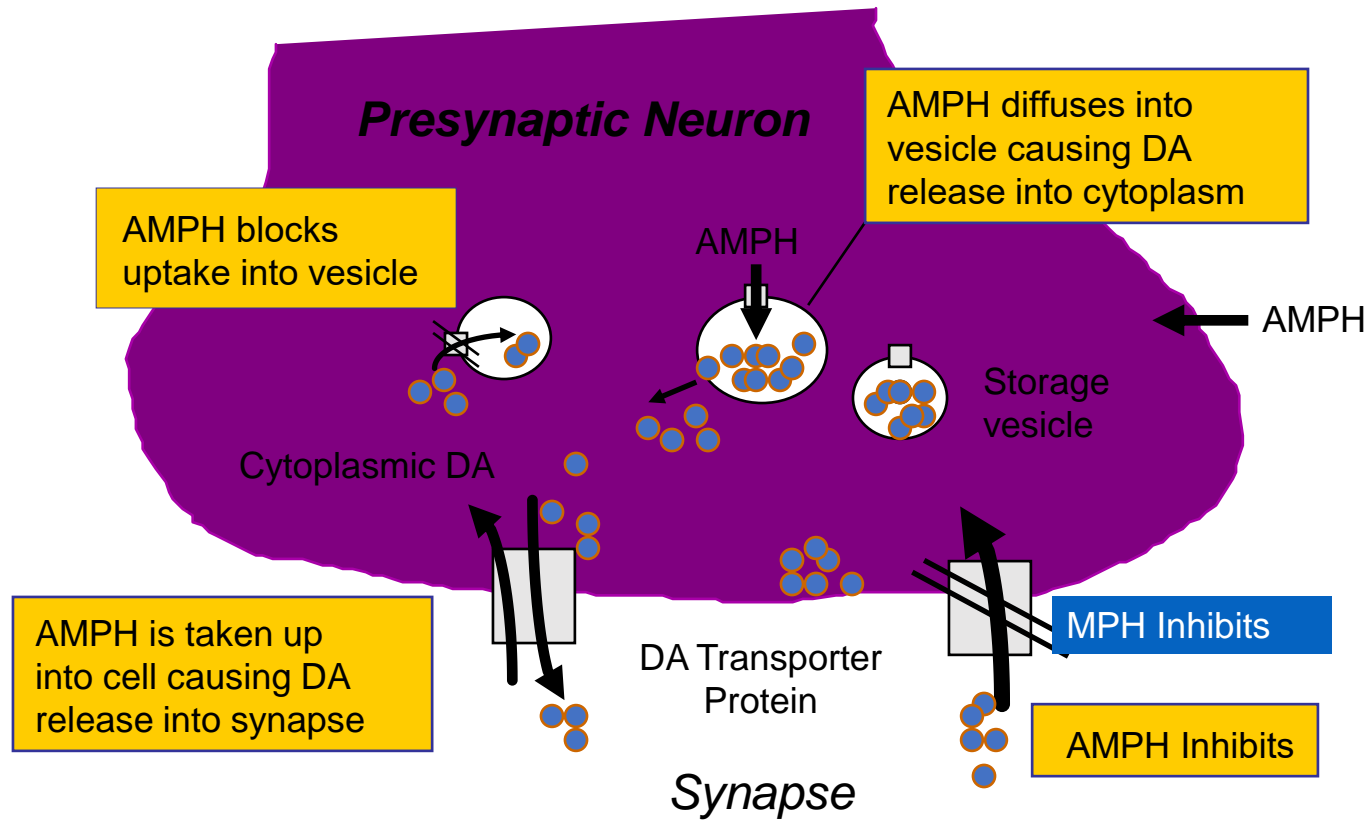
# Katekolaminregulering av uppmärksamhet i Prefrontala cortex (PFC) Arnsten Model



Nivåer av katekolaminerfrisättning ökar med vakenhet

# The Mechanisms of Action of Stimulants

(Wilens and Spencer. *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. 1998;501-513  
Wilens TE. Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006. 67, (suppl 8) 32-37.)



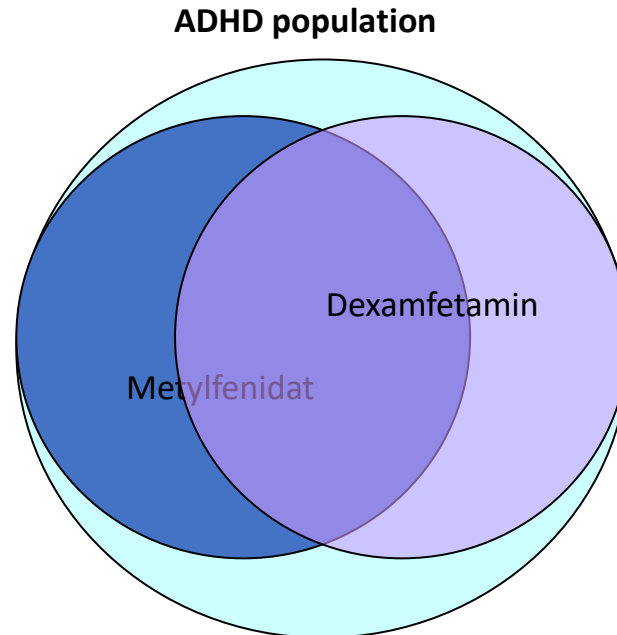
# Bakgrund

- Centralstimulantia har blivit utvärderade i flera studier och visat säkerhet och effektivitet för användning hos ADHD patienter.
- Överallt visar forskning bevis för klinisk signifikant förbättring av ADHD-symptom till c:a 70-75 %.

# Beteendeeffekter av CS vid ADHD

- Minskar
  - motorisk aktivitet
  - aggressivitet
  - störande beteende
  - stökighet
  - distraherbarhet
- Ökar
  - uppmärksamhet
  - social interaktion

# Kan fler behandlingsalternativ göra att fler patienter blir hjälpta?



Ca: **70%** får respons på metylfenidat

Ca: **70%** får respons på dexamfetamin

Andelen patienter med respons kan ökas till **> 90%** då dexamfetamin ges till patienter med kliniskt inadekvat respons på metylfenidat (eller viceversa)

Hur många barn har effekt av adhd-medicinering?

- **Hur ser response rate ut i ett kliniskt relevant material?**
- Hur definieras *response rate* eller *klinisk signifikant förbättring*?

# Metylfenidat-svar bland spanska BUP-patienter

- n=518
- 6-18 år med adhd
  - Ingen tidigare metylfenidat
  - Samsjuklighet tillåten (men ingen deltagare med autism!)
  - Exklusion: IQ<80, neurologisk sjukdom, annat adhd-läkemedel
- **Complete response: 37,6%**
  - ≥30% minskning i ADHD-RS + CGI-S-förbättring minst 3 månader
- **Partial response: 35,8%**
  - <30% minskning i ADHD-RS o/el ≥2 poängs minskning av CGI-S
- **Non-response: 26,6%**
  - ingen förbättring av ADHD-RS eller CGI-S

# Metylfenidat-svar efter 12 veckor bland danska BUP-patienter

- n=207
- 7-12 år med adhd
  - Ingen tidigare metylfenidat
  - Samsjuklighet tillåten
  - Exklusion: IQ<70, kontraindikation för MPH (svår psyk el somatisk sjuk)
- **Normalisation/borderline normalisation: 81,2%**
  - **normalisation**  $\leq 60$  t-scores on Inattention and/or Hyperactivity-Impulsivity subscale of ADHD-RS-C
  - **borderline** 60-70 t-scores on Inattention and/or Hyperactivity-Impulsivity subscale of ADHD-RS-C
- **Non-responders: 15,0%**
  - Absence of Normalisation/borderline normalisation or
  - Discontinuation due to adverse reactions
- **Lost to follow-up: 3,8%**



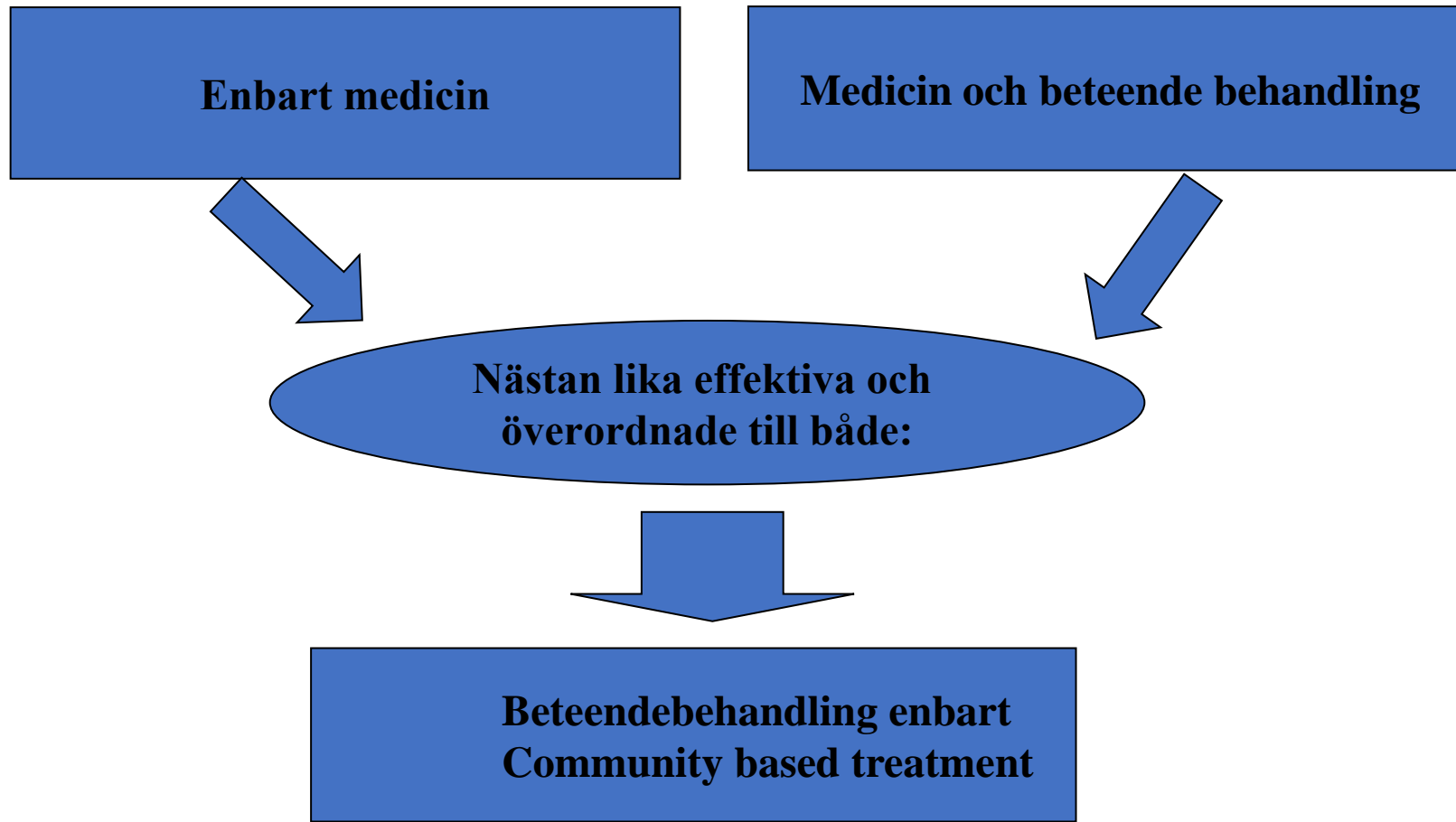
# Genomsnittlig procentuell symptom-minskning

- ADHD-RS-C
  - Inattention subscale: 52%
  - Hyperactivity-Impulsivity subscale: 56%
- ADHD-RS-P
  - Inattention subscale: 48,1%
  - Hyperactivity-Impulsivity subscale: 45%
  - Conduct problems subscale: 50,7%

# Kliniska karakteristika i danska materialet

- Medelålder 9,6 år
- 75,4 % pojkar
- Ca 65,2% med komorbiditet:
  - 8,2% tics
  - 6,8% externalizing disorders
  - 22,2% specifika utvecklingsstörningar av inlärningsfärdigheter
  - 27,1% cognitive deficits
  - 11,6% enkopres/enures
  - 12,6% autism
  - 1,4% anknytningsstörning
  - 13,0% emotional disorders (F32.X, F34.X, F42.X, F43.X, F93.X)
- MPH-dos: 90,8% nådde 1.0 mg/kg/d
- Materialet insamlat maj 2012-augusti 2014

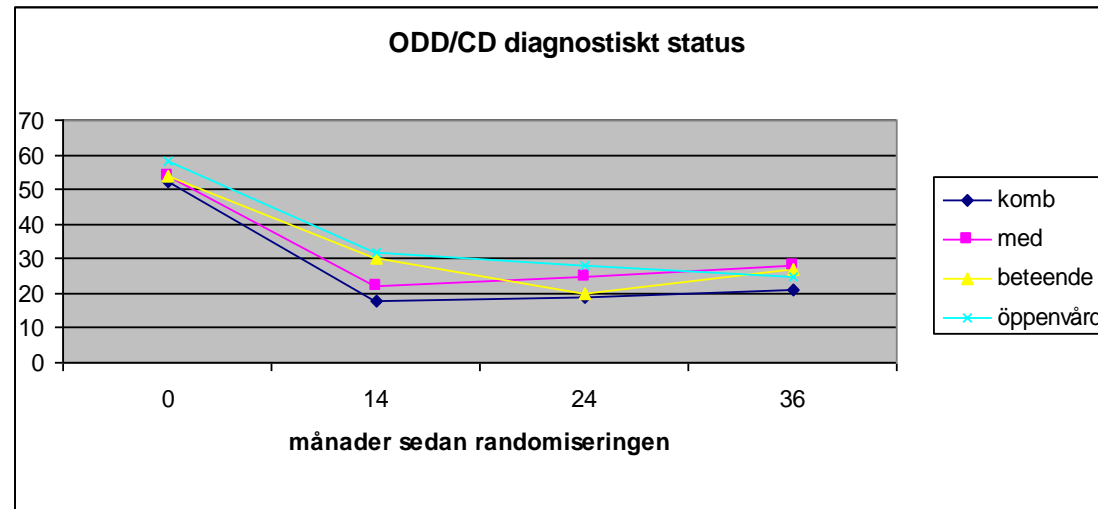
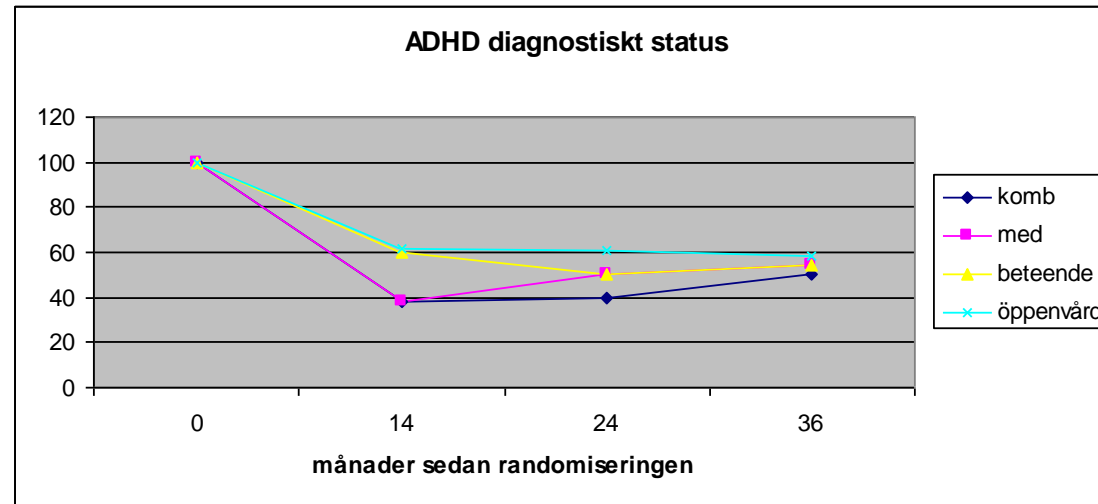
# ADHD: MTA resultat



# MTA uppföljning vid 36 månader

- 65 barn medicinerade aldrig
- 70 barn medicinerade konstant
- 147 barn medicinerade inkonsekvent
- 88 barn hade nyligen startat medicinering

# MTA resultat vid 3-årsuppföljningen

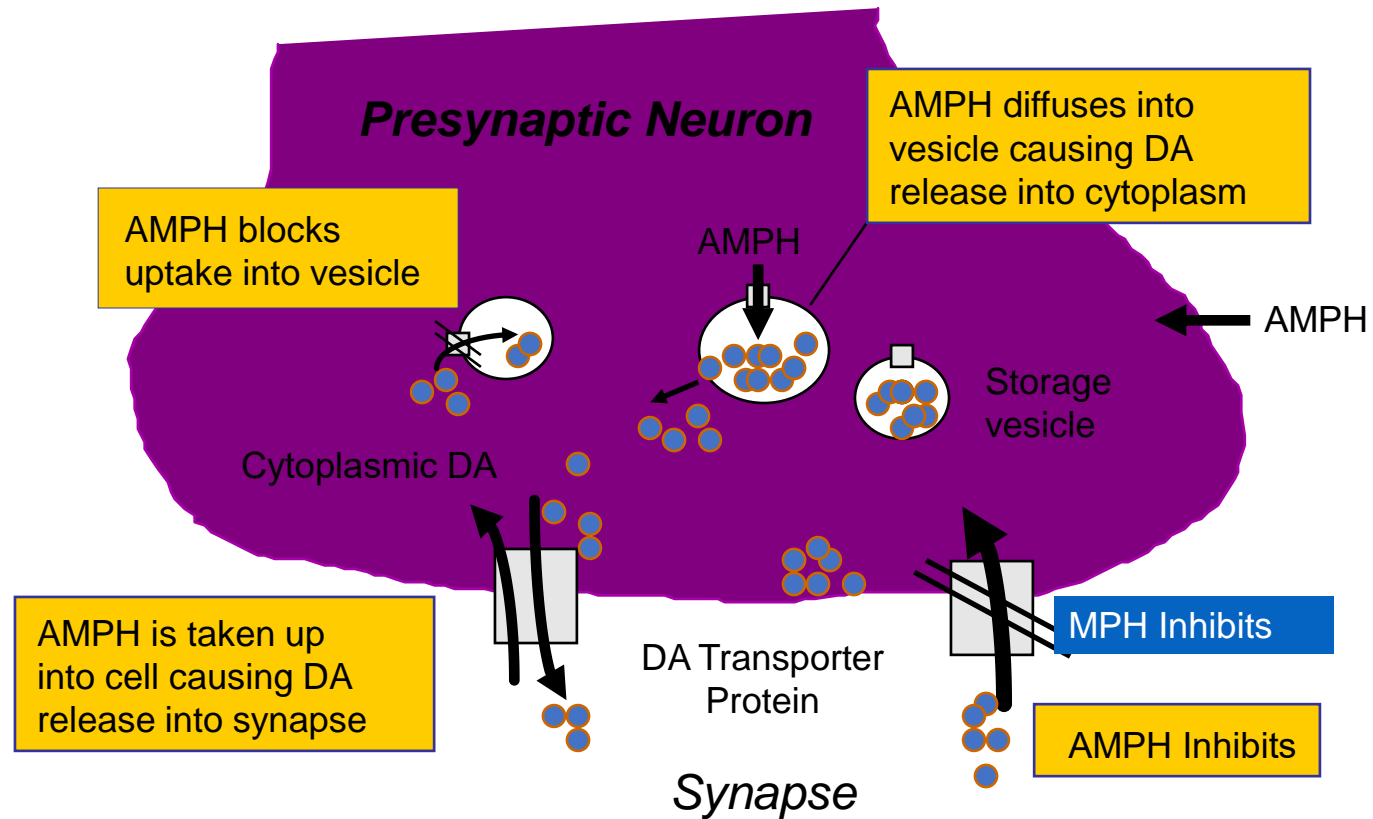


# metylfenidat

- Ökar dopamin och noradrenalin
- Elimineras via nedbrytning i levern (karboxylesteras CES1A1)

# The Mechanisms of Action of Stimulants

(Wilens and Spencer. *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. 1998;501-513  
Wilens TE. Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006. 67, (suppl 8) 32-37.)



# metylfenidat

- Ökar dopamin och noradrenalin
- Elimineras via nedbrytning i levern (karboxylesteras CES1A1)
- Kortverkande Metylfenidat hydroklorid
  - $T_{1/2}$  1-3 timmar
  - Effekt kan uppnås efter 30 min och sitta i under 2 – 5 timmar



# Farmakologisk behandling ADHD barn och unga

## Metylfenidat förstahandsval

- Störst erfarenhet och bättre studerat
- Större effektstorlek på gruppnivå än atomoxetin
- Nyttan vid längre tids behandling (> 6 månader) kan ej bedömas

## Optimal dos och individuell

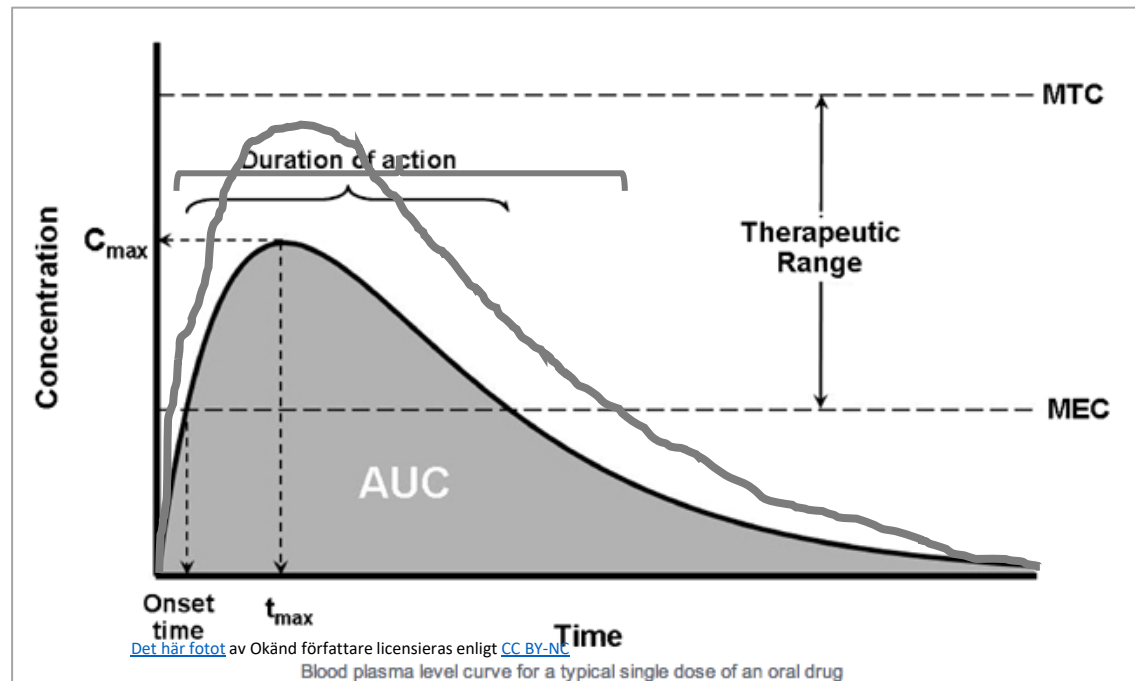
- Startdos:
  - långverkande 18 mg/dag
  - medellångverkande 5-10 mg/dag
- Justeras upp stegvis
- Högsta rekommenderade dos:
  - långverkande 54 mg/dag,
  - medellångverkande 60 mg/dag
- Trappa upp till optimal dos och avbryt inte upptrappningen för tidigt

## Inför läkemedelsbehandling

- Förutsättningar följsamhet
- Info risk/nytta
- Symtomskattning
- Anamnes + status avseende:
  - Psykisk samsjuklighet
  - Skadligt bruk
  - Epilepsi
  - Kardiovaskulär/cerebrovaskulär sjuklighet (inkl hereditet)
  - Längd/vikt
  - tics

## Olika beredningsformer av metylfenidat

Preparat	Frisättning mph	Duration timmar
Concerta®	22/78 %	12
Ritalin modifierad frisättning®	50/50 %	8
Medikinet modifierad frisättning®	50/50 %	8
Equasym Depot®	30/70 %	8



# Concerta - långverkande

- OROS-teknik, 22% snabbverkande, 78% långverkande
- Duration ca 12 timmar, individuellt och dosberoende!
- Kapslar på 18, 27, 36 och 54 mg
- Doserar 1 ggr/d
- Stegvis ökning 18 mg i taget
- Max 54 mg/d enl. FASS, barn och ungdomar
- Vuxna: Max 72 mg/d enl FASS; 1.0 - 1.3 mg/kg (studier)

## Ritalin – medellångverkande

- Kapslar med modifierad frisättning
- 50% snabbverkande och 50% långverkande korn
- Duration ca 8 timmar (individuellt och dosberoende!)
- Dosering 1 gång dagligen
- Kapslar 10, 20, 30, 40 och 60 mg
- Innehållet kan strös tillsammans med kall föda
- Successiv dosökning 10 - 20 mg/v
- Max 60 mg/d enl. FASS, barn och ungdomar
- Vuxna: Max 80 mg/d enl FASS

## Medikinet – medellångverkande

- Kapslar med modifierad frisättning
- 50% snabbverkande och 50% långverkande korn
- Duration ca 8 timmar (individuellt och dosberoende!)
- Dosering 1 gång dagligen (ibland 2 ggr/d vuxna)
- Tas tillsammans med mat
- Kapslar 5, 10, 20, 30, 40, 50 och 60 mg
- Successiv dosökning 5- 20 mg/v

## Equasym – medellångverkande

- Kapslar med modifierad frisättning
- 30% snabbverkande och 70% långverkande korn
- Duration ca 8 timmar (individuellt och dosberoende!)
- Dosering 1 gång dagligen
- Kapslar 10, 20, 30 och 40 mg
- Innehållet kan strös tillsammans med kall föda
- Successiv dosökning 10 - 20 mg/v

## RELATIVE PROPORTIONS OF IMMEDIATE RELEASE (IR) AND EXTENDED-RELEASE (ER) METHYLPHENIDATE

Equasym Depot			Concerta			Ritalin		
	IR 30%	ER 70%		IR 22%	ER 78%		IR 50%	ER 50%
<b>10 mg</b>	<b>3 mg</b>	<b>7 mg</b>	—	—	—	—	—	—
<b>20 mg</b>	<b>6 mg</b>	<b>14 mg</b>	<b>18 mg</b>	<b>4 mg</b>	<b>14 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>10 mg</b>	<b>10 mg</b>
<b>30 mg</b>	<b>9 mg</b>	<b>21 mg</b>	<b>27 mg</b>	<b>6 mg</b>	<b>21 mg</b>	<b>30 mg</b>	<b>15 mg</b>	<b>15 mg</b>
<b>40 mg*</b>	<b>12 mg</b>	<b>28 mg</b>	<b>36 mg</b>	<b>8 mg</b>	<b>28 mg</b>	<b>40 mg</b>	<b>20 mg</b>	<b>20 mg</b>

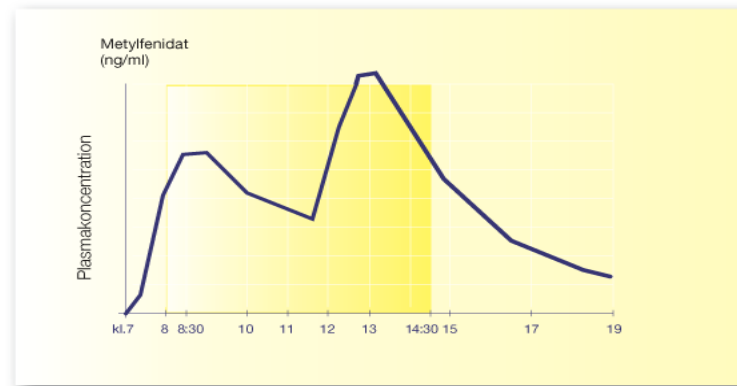
\*These are achieved by a combination of capsules or tablets only.

Ref. resp. produktresumé

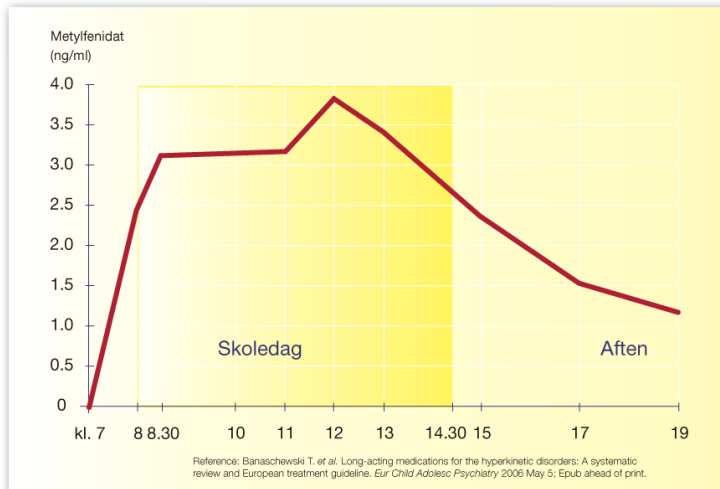
Låg startdos



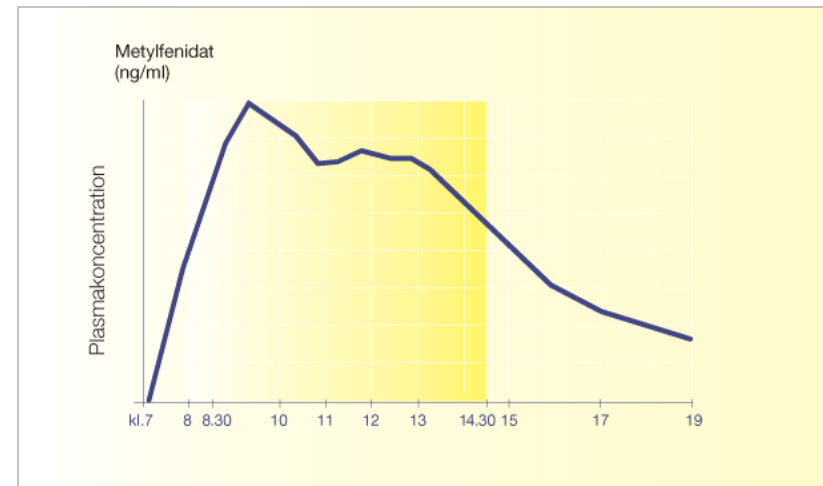
## Ritalin IR 2 doser



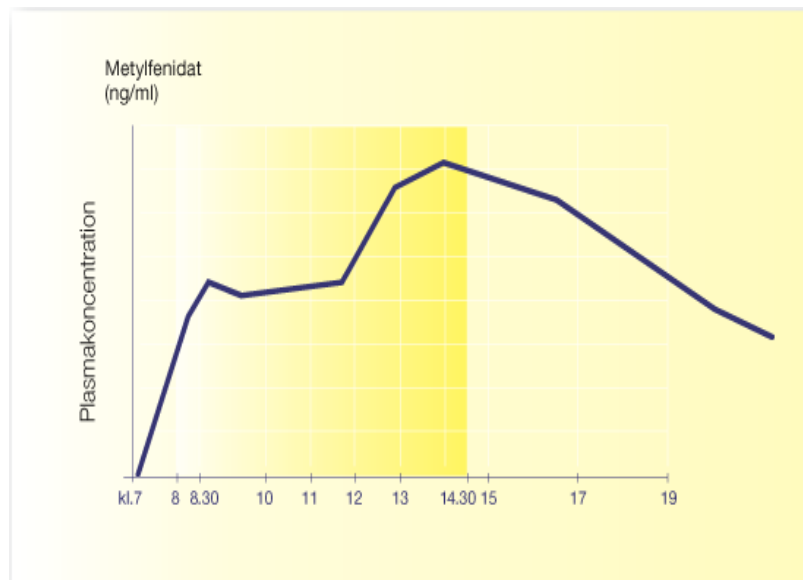
## Equasym<sup>®</sup> Depot (30% IR + 70% ER)



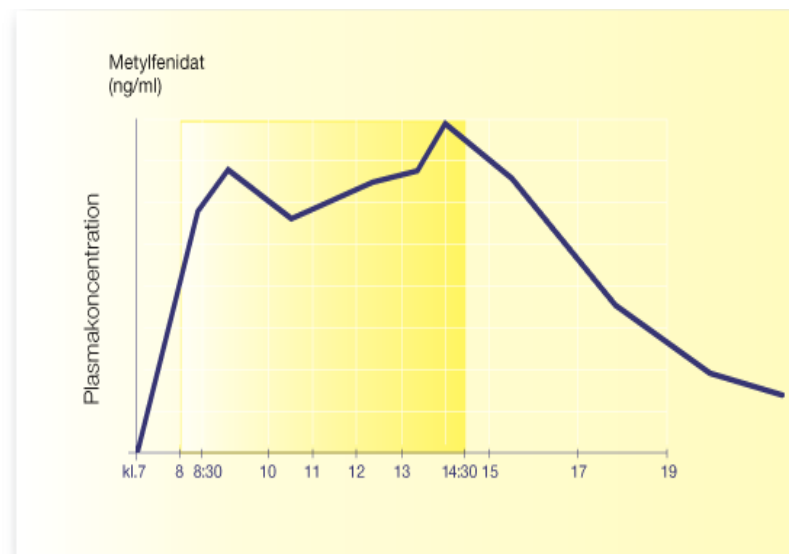
## Medikinet<sup>®</sup> Retard (50%IR + 50% ER)



## Concerta® (22% IR + 78% ER)



## Ritalin® med modifierad frisättning (50% IR + 50% ER)



# Night-Time Administered Delayed/Extended Release MPH for ADHD: Jornay

Consider for early-morning difficulties, parents who work in early AM

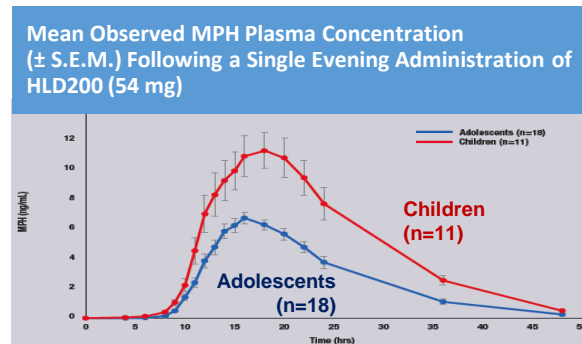
**Newly approved extended-release methylphenidate**

**Formulation:** PM administration → AM release

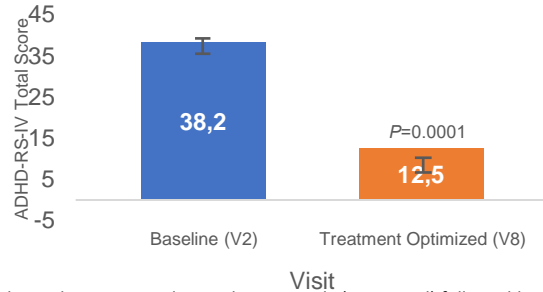
**Dosing:** 20 – 100 mg QD

**Capsules:** 20, 40, 60, 80, 100 mg

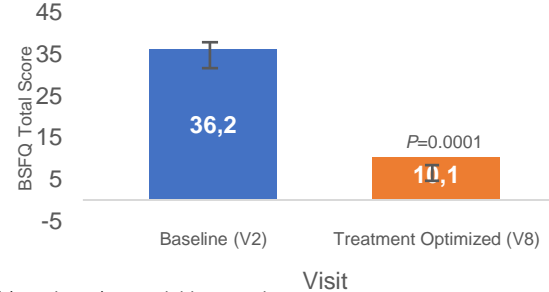
**Duration of action:** 12+ hours



ADHD-RS-IV Total Score at Visit 2 and Visit 8



BSFQ Total Score at Visit 2 and Visit 8

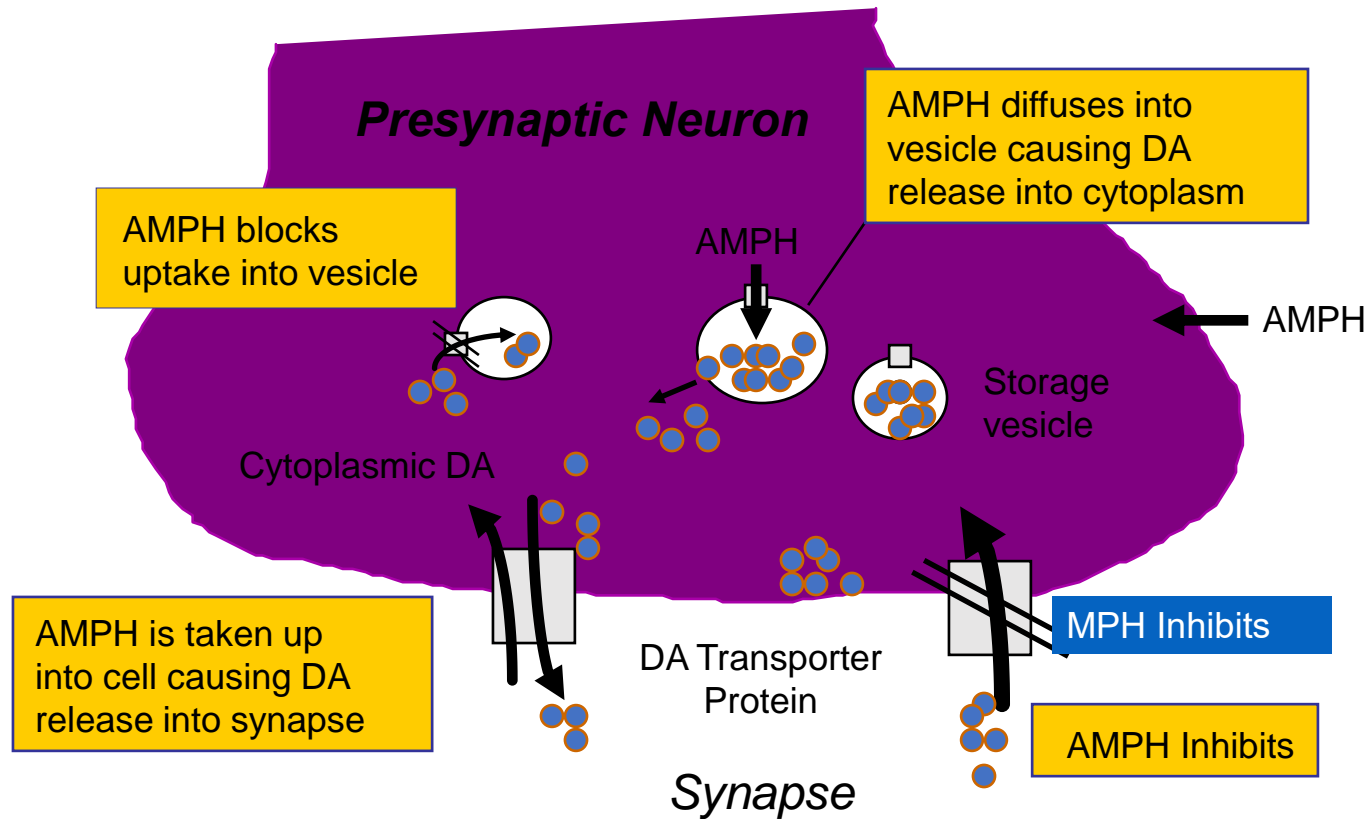


Ironshore Pharmaceutical 6-week open study (presented) followed by controlled trial (not shown) n=43 children aged 6-12 years  
 Findings: Improvement in ADHD RS, Before School Functioning Scale, DPRMB  
 Adverse effects: Stimulant like—no major effects on sleep

Drugs.com; Plizka et al, *J Child Adolesc Psychopharm* 2017; Wilens et al., *APSARD* 2018; Wigal et al. *AACAP* 2018

# The Mechanisms of Action of Stimulants

(Wilens and Spencer. *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. 1998;501-513  
Wilens TE. Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006. 67, (suppl 8) 32-37.)



## 2:a- och 3:e hands-ADHD läkemedel

### Elvanse (Lisdexamfetamin)

- Inaktiv prodrug som spjälkas i kontakt med röda blodkroppar till dexamfetamin (den aktiva beståndsdel)
- Effekt 13 timmar hos barn, 14 timmar hos vuxna

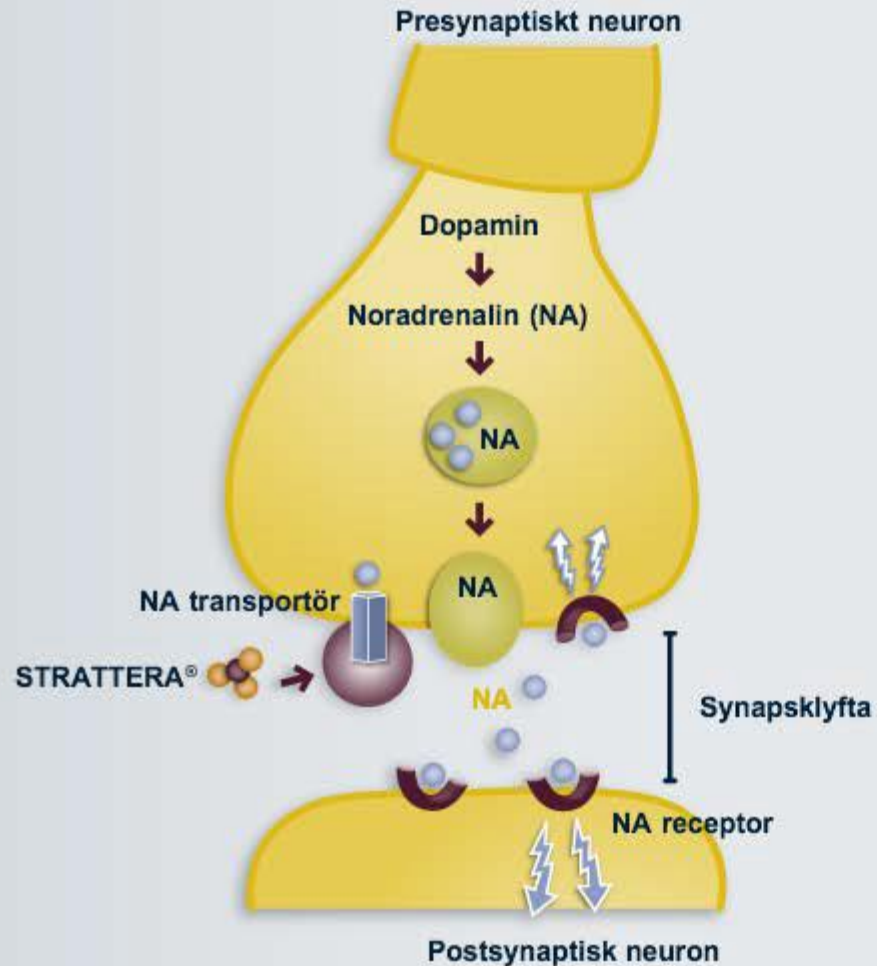
### Atomoxetin

- Duration 24 timmar
- Kan ge trötthet som biverkan doseras med fördel på kvällen

### Intuniv (Guanfacine XR)

- Duration 24 timmar kan ges både morgon och kväll
- GXR-koncentrationerna ökar med cirka 75% när de tas tillsammans med en fettrik måltid jämfört med dosering vid fasta

## VAD ÄR STRATTERA® ?



Strattera® är ett läkemedel som selektivt hämmar återupptaget av signalsubstansen noradrenalin<sup>1</sup>

Strattera® är det första läkemedlet vid ADHD som har effekt hela dygnet<sup>2</sup>

Strattera® ger ökade dopaminnivåer i Prefrontala Cortex men inte i Nucleus Accumbens eller Striatum<sup>3</sup>

Strattera® är inte ett narkotikaklassat läkemedel<sup>1</sup>

# Farmakologisk behandling ADHD – barn och unga

## Lisdexamfetamin eller atomoxetin andrahandsval

- lisdexamfetamin
  - Startdos 20–30 mg/dag höjs med 10–20 mg/vecka
  - Högsta rekommenderade dos 70 mg/dag
  - **TLV Ej subventionerad som förstahandsval skall prövas efter mph**
- atomoxetin
  - Startdos 0,5 mg/kg/dag justeras varje vecka
  - Rekommenderad underhållsdos cirka 1,2 – 1,8 mg/kg/dag
  - Kan vara förstahandsval



# Dosering Atomoxetin

## Barn < 70 kg

- Starta med 0.5 mg/kg/dag x1 i 1 -2 veckor, öka sedan till 1.2 mg/kg/dag
- Kan ökas till 1.8 mg/kg/dag x 1



## Ungdomar och vuxna > 70 kg

- 40 mg x 1 i en vecka
- Öka sedan till 60 - 80 mg x 1 i 2 - 4 veckor
- Max dos efter 2 - 4 veckor 100 mg/dag

# Atomoxetin

- Biverkningar
  - Sömnighet, insomningssvårigheter, illamående, huvudvärk, minskad aptit, gastrointestina besvär, blodtrycksstegring, minskad sexuell lust (vuxna)
- Läkemedelsinteraktion
  - Metaboliseras via CYP2D6, vilket innebär försiktighet vid samtidig användning med Im som också metaboliseras via **CYP2D6**. **Fluoxetin**, Risperidon
  - Ingen interaktion med stimulantia
  - Ingen interaktion med alkohol

# Farmakokinetik av atomoxetin

- Absorberas snabbt
- Linjär PK
- Proteinbindning 98%
- Primärt metaboliseras genom CYP2D6
- $t_{\max} = 1 - 2$  timmar
- $t_{1/2} = \text{c:a } 5$  timmar

# Guanfacine

- $\alpha$  2-adrenergic receptor agonist som kan användas själv eller i kombination med andra läkemedel för behandling av högt blodtryck
- Guanfacine liknar klonidin men är mer selektiv för  $\alpha$  2-adrenergic receptorer, verkar längre, doseras en gång per dag
- Extend release Intuniv registrerad med indikationen ADHD

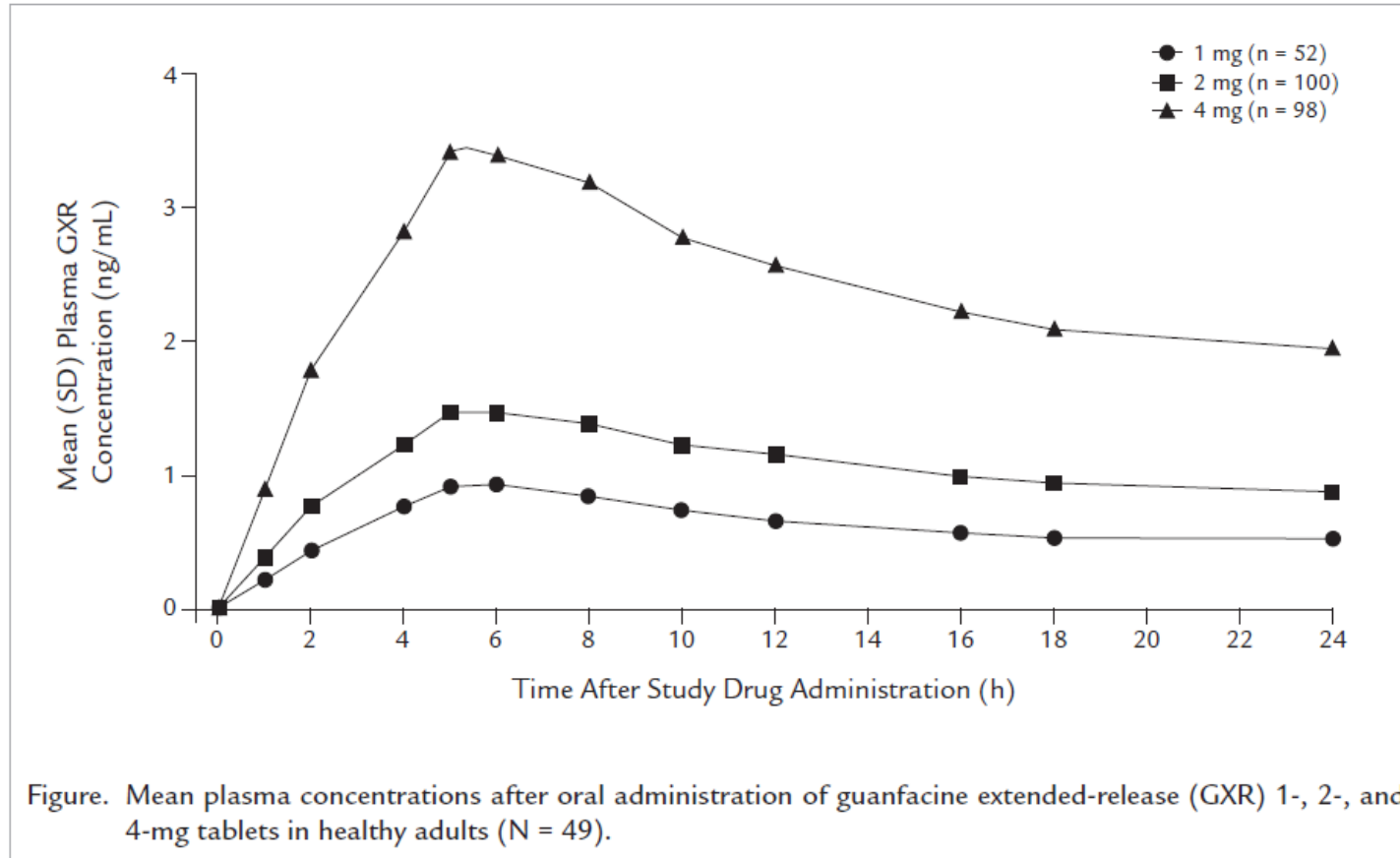
Farmakologisk  
behandling  
ADHD – barn  
och unga

## Guanfacin med fördröjd frisättning tredjehandsval

- Startdos -1 mg / kan höjas veckovis till
- 1 - 4 mg 25 – 41.4 kg
- 1 – 5 mg 41,5 – 49,4 kg
- 1 – 6 mg 49,5- 58,4
- 1 – 7 mg > 58,5 kg
- **TLV: Subventioneras endast där** tidigare behandling med centralstimulerande medel och atomoxetin bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med dessa är olämpligt

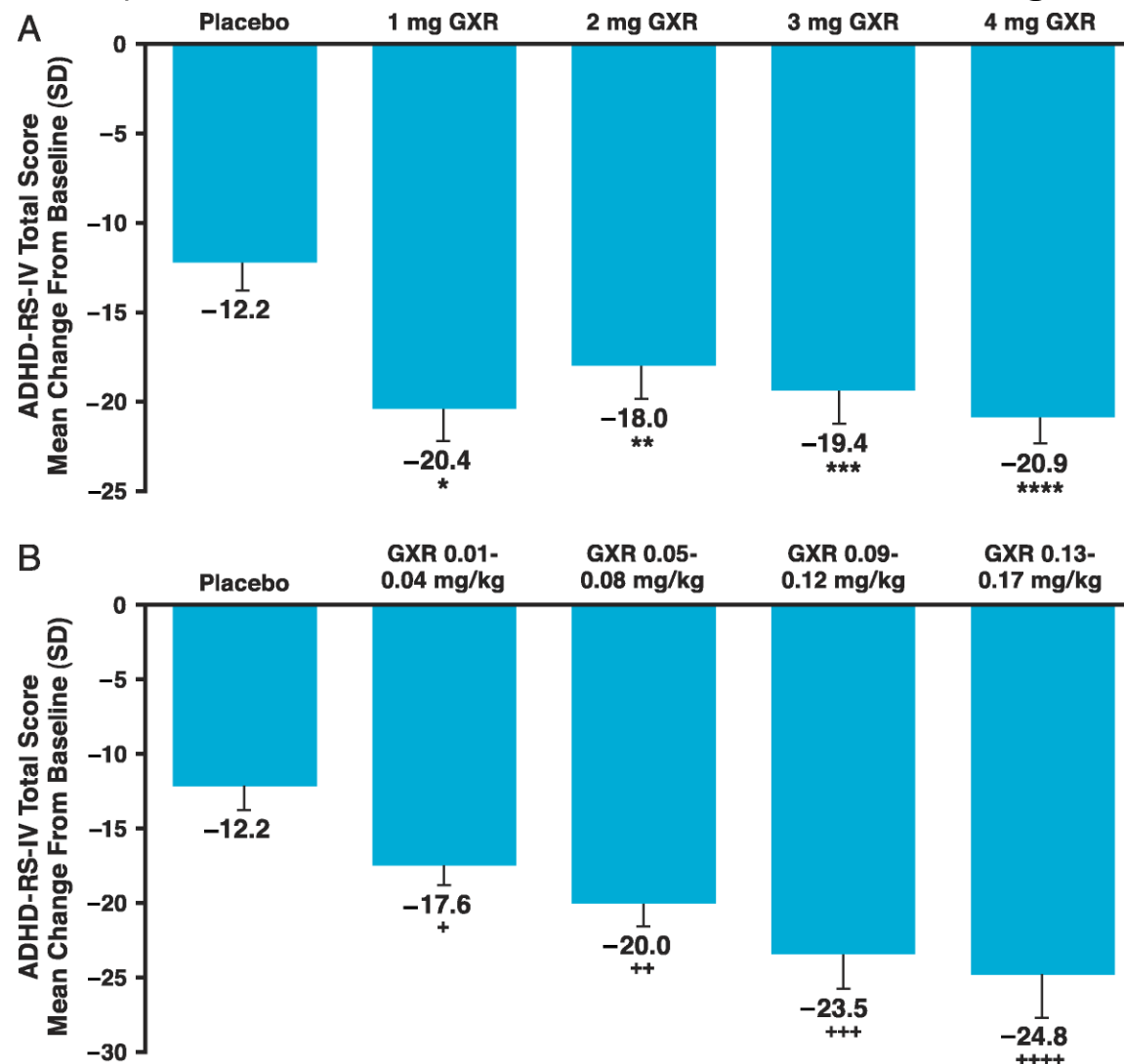
# Intuniv - Farmakokinetik - plasmakonzentration

## Clinical Therapeutics



# Guanfacine Extended-Release in ADHD

(N=324 [51 sites]; 6 weeks active\*, Mean Age 11±3 yrs)



Effect size:  
0.41-0.89

\*3 weeks titration  
3 weeks maintenance (endpoint)  
3 weeks taper

# Studie av administrering av Guanfacine XR morgon eller kväll

Newcorn JH, Stein MA, Childress AC al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52(9): 921-930

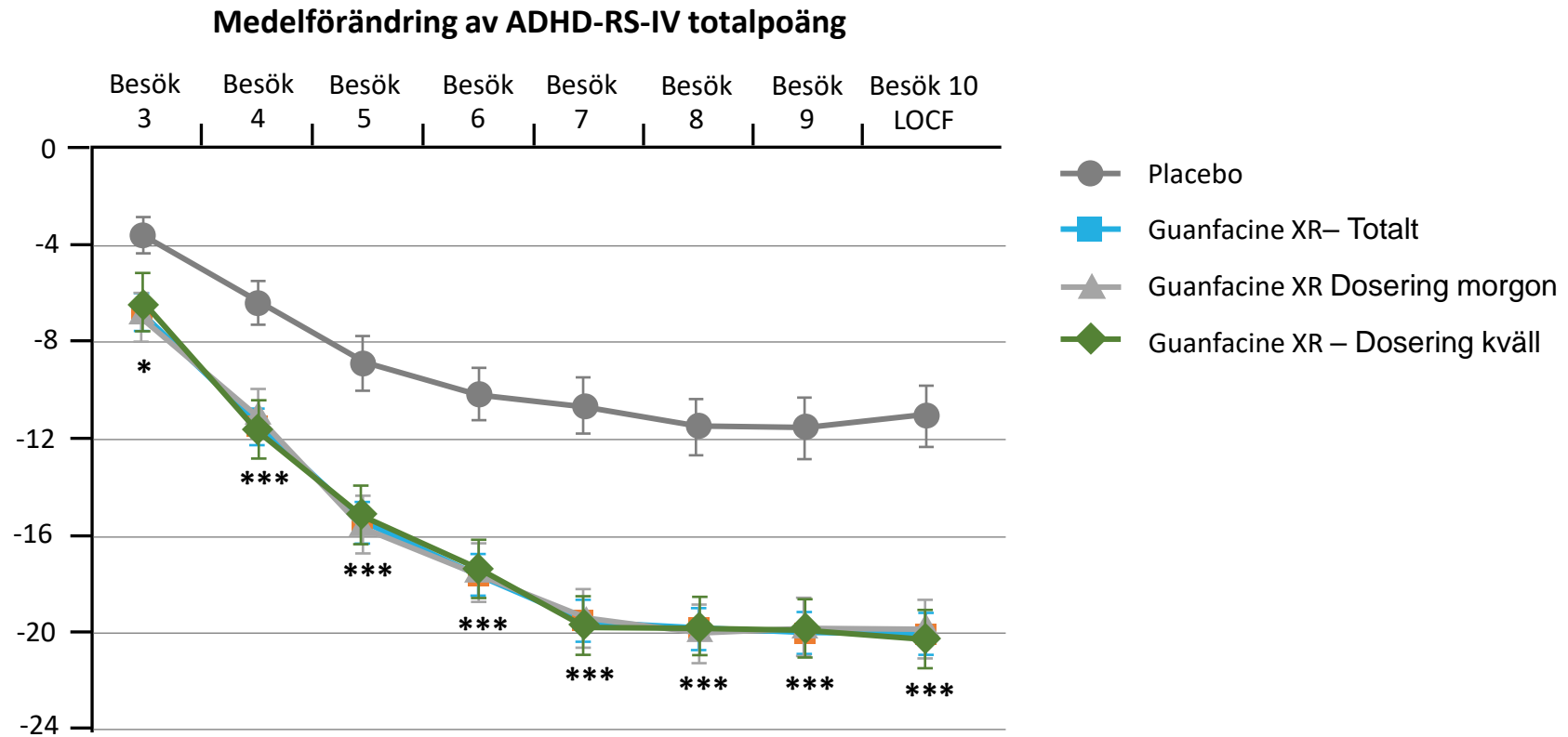
## STUDIEDESIGN

- Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med dosoptimering genomförd i USA och Kanada
- 333 barn (6-12 år) med ADHD
- Guanfacine XR upp till 4 mg en gång dagligen på morgonen eller kvällen i upp till 9 veckor.
- **Primärt effektmått:** Medelförändring av ADHD-RS-IV totalpoäng



# Resultat - dosering morgon eller kväll<sup>1</sup>

Newcorn JH, Stein MA, Childress AC et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52(9): 921-930



\* $p < 0.05$  jämfört med placebo baserat på förändring från baseline (besök 2)  
\*\*\* $p < 0.001$  jämfört med placebo baserat på förändring från baseline (besök 2)

# Studiespecifik biverkningsinformation

Newcorn JH, Stein MA, Childress AC et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52(9): 921-930

- De vanligaste biverkningarna under studien var somnolens, huvudvärk, sedering, smärta i övre delen av buken och trötthet
- De flesta av biverkningarna var milda till måttliga
- Inga dödsfall rapporterades
- Tre allvarliga biverkningar som bedömdes ha samband med studieläkemedlet rapporterades i Guanfacine XR-gruppen.
  - 2 deltagare fick synkope
  - 1 fick svåra självskadetankar/själv mordstankar

*För ytterligare information hänvisas till avsnittet om biverkningar 1. Dosering, INTUNIV SPC (08.11.2016), avsnitt 4.8.*

# SLUTSATS

Newcorn JH, Stein MA, Childress AC et al Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, Volume 52, Issue 9, 2013, 921 - 930

- GXR administreras antingen på morgonen eller på kvällen var förknippad med betydande och kliniskt betydelsefulla förbättringar av ADHD-symptom.
- Administrationen av GXR morgon eller kväll gav samma resultat på ADHD symptomen.
- Vilket tyder på att en gång dagligen GXR monoterapi är effektivt vare sig de administreras på morgonen eller kvällen.

# farmakologisk adhd- behandling

- Systematisk värdering av förhållande mellan dos och effekt
- Byte av läkemedel
  - vid ej fullgod effekt
  - och/eller besvärande biverkningar
- Viktigt med regelbunden uppföljning
- Toleransutveckling sker över dagen, men ej över tid i de doser som används terapeutiskt vid CS-behandling

# Jämförelse etylfenidat och atomoxetin

- I en stor placebokontrollerad, dubbelblind studie, fick patienter i åldrarna 6-16 med ADHD, vilken som helst subtyp, slumpmässigt under 6 veckor.
  - 0,8-1,8 mg / kg per dag atomoxetin (N = 222),
  - 18-54 mg / dag av osmotiskt frisatt metylfenidat (N = 220)
  - placebo (N = 74)
- Minst 40% minskning av ADHD Rating Scale total poäng
- Efter 6 veckor bytte patienter behandlade med metylfenidat till atomoxetin och vice versa
- Patienter som inte tidigare fått metylfenidat hade bättre svar på atomoxetin

# Kombinerad farmakoterapi ATMX och stimulantia för ADHD

- Olika metabolism
- Ingen farmakokinetisk interaktion
- Dopamin och Noradrenalin
- Används ofta kliniskt
- Inga rapporterade allvarliga biverkningar
- Observandum man adderar biverkningar
- Saknas evidens

# Farmakakologisk kombinationsbehandling av ADHD

## Centralstimulantia och Guanfacine XR

Wilens et al . J Am Acad Child Adolesc Psych: 2012

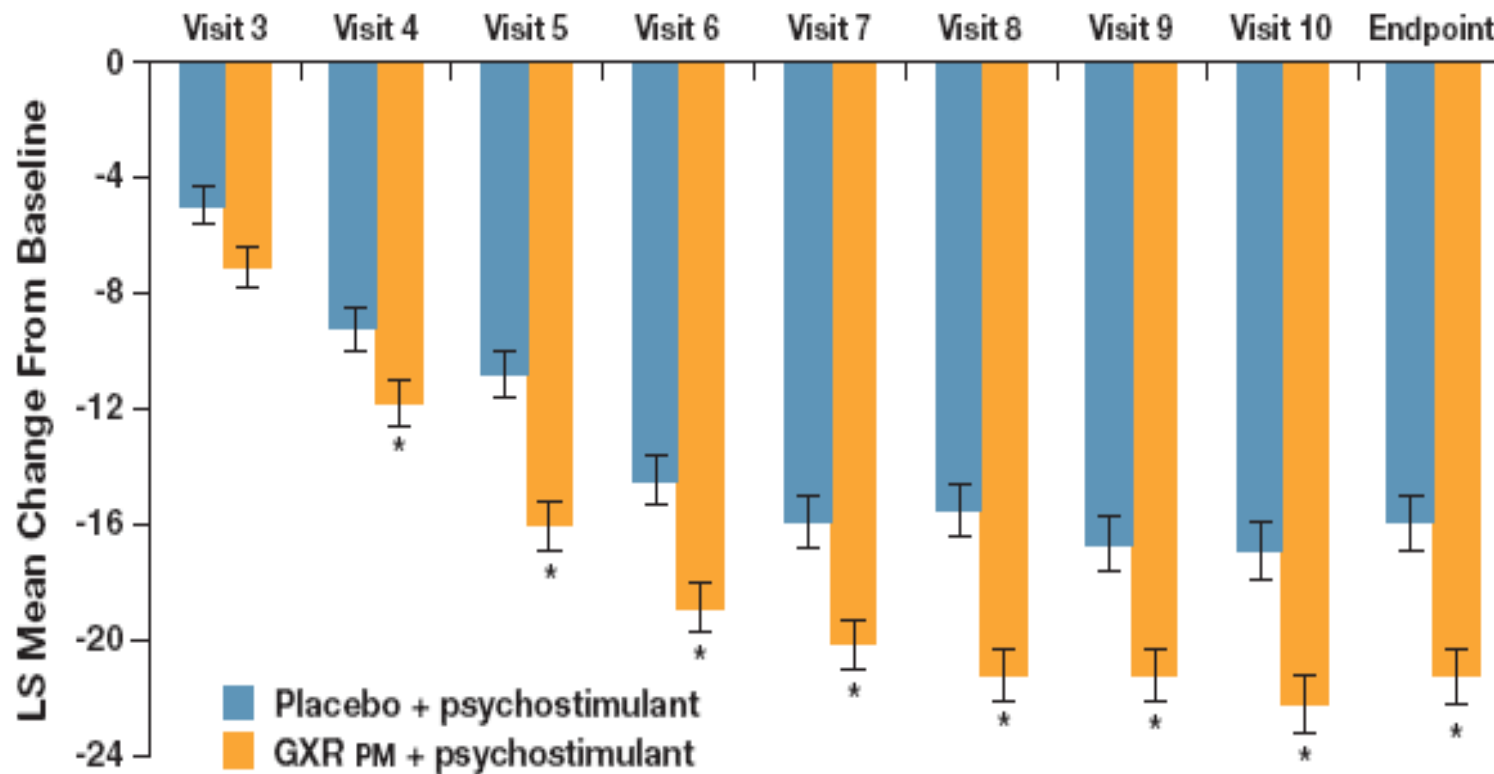
- Multicenter kontrollerad studie 9 veckors studie partiella responder på 4 veckors behandling med centralstimulantia ADHD RS $\geq$ 24 6 -17 år, N= 455
- Dos 1 – 4 mg/dag medel 3.2 mg/dag (0.1 mg/kg) Design 5 veckors optimering av guanfacine/placebo och 3 veckor på samma dos
- Kombinationen av guanfacine och centralstimulantia gav merförbättring av ADHD symtomen än centralstimulantia och placeb

McCracken et al Journal of the American Academy of Child & Adolescent

- 8 veckor RCT tre armar, N=179, 7 – 14 år,
  - IR Guanfacine 1 – 3 mg/dag,
  - IR mph 5 – 20 mg, '
  - Kombination av mph och guanfacine med flexibel dos beroende på CGI
- Kombinationen gav förbättring av ADHD symtomen

# Kombination av Guanfacine XR plus stimulant i behandling av ADHD

Figure 2. GXR PM dosing plus psychostimulant group: change in ADHD-RS-IV total score from baseline by visit (FAS).



\* $P < 0.05$  vs placebo, based on Dunnett's test.

Effect size at endpoint was 0.447.

Endpoint is the last valid assessment obtained after baseline and before dose taper.



## Kombinationsbehandling ATMX och Guanfacin

- finns det fallbeskrivningar där det fungerat
- Enligt Janus interaktion ingen interaktion mellan guanfacin och atomoxetin
- Inga studier finns → vid ev behandling rekommenderas försiktighet och noggranna kontroller

# Checklista innan starta en farmakologisk behandling

- Valid diagnos?
- Komorbiditet?
- Anamnes:
  - tics eller Tourette's?
  - hjärtsjukdom?
  - plötslig svimning under pågående fysisk ansträngning?
- Hereditet för
  - Plötslig död <35år
  - Hjärtkärlsjd <35år
- Missbruk i hemmet

# Uppföljning ADHD- medicinering

- Regelbunden kontroll av
  - Vikt
  - Längd
  - Blodtryck
  - Puls
  - Sömn
  - Kost
  - Alkohol
  - Droger
  - Annan psykiatri eller somatik

# Längd- och viktutveckling

- CS-läkemedel
  - kan påverka vikt och längdtillväxt negativt
- Atomoxetin
  - kan påverka vikt och längdtillväxt negativt
  - betydelse ej klarlagd
- Guanfacin
  - har rapporterats kunna ge viktökning
- **Längd- och viktutveckling hos växande individer bör följas**

# Kardiovaskulära effekter

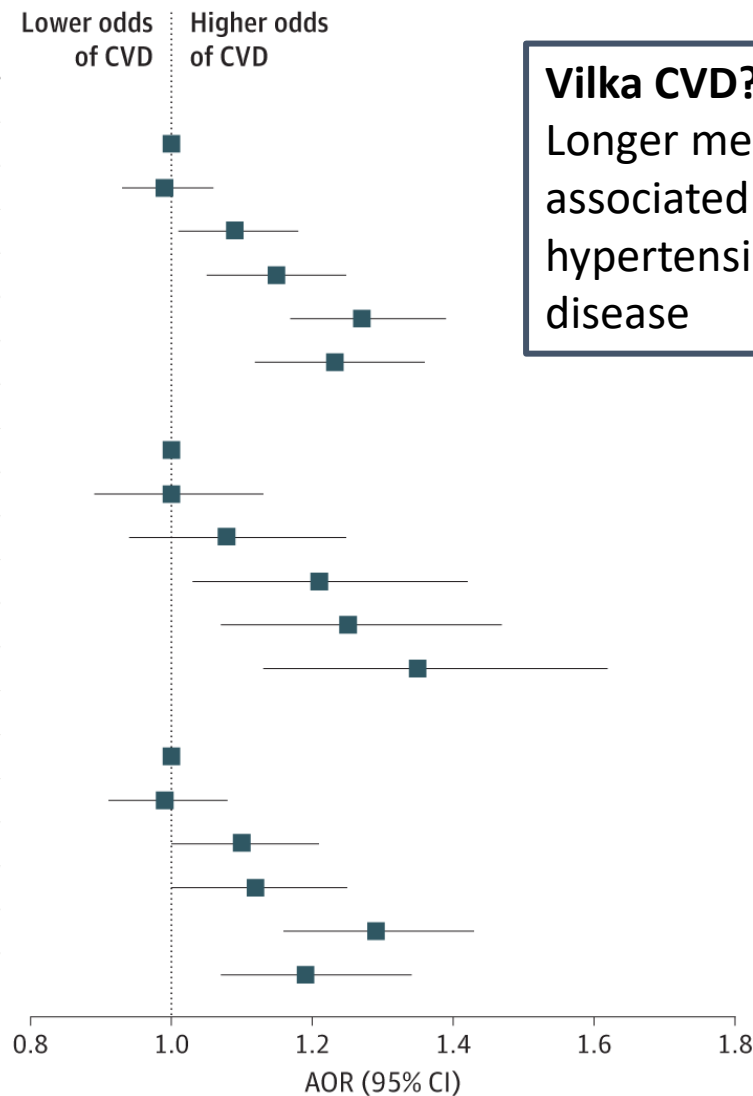
- **CS-läkemedel och atomoxetin**
  - blodtryck kan höjas och puls kan öka
  - stor individuell variation
  - Försiktighet vid hypertoni, diabetes,
  - Medfödda hjärtfel, förvärvad hjärt- och kärlsjukdom samt misstänkt ärftlighet för arytmier och hjärtmuskelsjukdom bör handläggas i samråd med kardiolog
- **Guanfacin**
  - kan sänka blodtryck och puls
- Återkommande kontroller under behandling

# Risker med längre tids användning av adhd-läkemedel?

- Zhang et al 2022 *JAMA Network Open*
  - *Systematisk review av Observationsstudier av association mellan adhd-medicinering (CS + icke-CS) och risk för hjärt-kärl-sjukdom (CVD)*
  - *Meta-analys:*
    - *19 studier, 3,9 milj individer, alla åldrar, 60,9% male*
    - *medianuppföljningstiden 0,25- 9,5 år*
    - *ingen statistisk signifikant association mellan adhd-medicinering och CVD*
    - *Brask-lapp: behövs mer evidens för individer med CVD från början*
- Zhang et al 2023 *JAMA Psychiatry*
  - *Case-control register study, ADHD + CVD vs ADHD utan CVD*
  - *278 027 individer med adhd, 6-64 år*

# Risk of Cardiovascular Disease (CVD) Associated With Cumulative Duration of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Medication Use

Cumulative duration of ADHD medication, y	Cases, No. (%)	Controls, No. (%)	Crude OR (95% CI)	AOR (95% CI)
<b>Full sample</b>				
0	1675 (16.1)	8520 (16.5)	1 [Reference]	1 [Reference]
0 to ≤1	3363 (32.4)	18052 (34.9)	0.94 (0.88-1.01)	0.99 (0.93-1.06)
1 to ≤2	1699 (16.4)	8417 (16.3)	1.04 (0.97-1.13)	1.09 (1.01-1.18)
2 to ≤3	1083 (10.4)	5216 (10.1)	1.10 (1.01-1.20)	1.15 (1.05-1.25)
3 to ≤5	1400 (13.5)	6165 (11.9)	1.23 (1.13-1.33)	1.27 (1.17-1.39)
>5	1168 (11.2)	5302 (10.3)	1.20 (1.09-1.31)	1.23 (1.12-1.36)
<b>Group aged &lt;25 y</b>				
0	491 (14.4)	2551 (15.0)	1 [Reference]	1 [Reference]
0 to ≤1	1123 (33.0)	6021 (35.4)	0.96 (0.86-1.08)	1.00 (0.89-1.13)
1 to ≤2	592 (17.4)	2995 (17.6)	1.05 (0.92-1.20)	1.08 (0.94-1.25)
2 to ≤3	385 (11.3)	1782 (10.5)	1.18 (1.01-1.38)	1.21 (1.03-1.42)
3 to ≤5	455 (13.4)	2083 (12.2)	1.22 (1.05-1.42)	1.25 (1.07-1.47)
>5	360 (10.6)	1595 (9.4)	1.30 (1.10-1.55)	1.35 (1.13-1.62)
<b>Group aged ≥25 y</b>				
0	1184 (17.0)	5969 (17.2)	1 [Reference]	1 [Reference]
0 to ≤1	2240 (32.1)	12031 (34.7)	0.94 (0.87-1.01)	0.99 (0.91-1.08)
1 to ≤2	1107 (15.9)	5422 (15.7)	1.05 (0.95-1.15)	1.10 (1.00-1.21)
2 to ≤3	698 (10.0)	3434 (9.9)	1.06 (0.95-1.18)	1.12 (1.00-1.25)
3 to ≤5	945 (13.5)	4082 (11.8)	1.23 (1.12-1.36)	1.29 (1.16-1.43)
>5	808 (11.6)	3707 (10.7)	1.16 (1.04-1.29)	1.19 (1.07-1.34)



**Vilka CVD?**  
 Longer medication use was associated with hypertension and arterial disease

# Biverkningar ADHD behandling

Biverkning	MPH	AMPH	ATMX	α-2 AGONIST
Nedsatt aptit	+	+	+	-
Buksmärtor	+	+	+	-
Illamående	+	+	+	-
Irritabilitet	+	+	+/-	+/-
Somnolens	+	+	+	+
Insomnings-svårigheter	+	+	-	-
Emotiv labilitet	+	+	+	+
Nedstämd	+	+	-	-
Tics	+	+	-	-
Yrsel	+	+	+	+
Ökad hjärtfrekvens	+	+	+	-
Blodtrycks ökning	+	+	+	-

1. Pelham pediatri 2001, 2. Stein pediatri 2003, 3. Swanson pediatri 2004, 4. Wolraich pediatri 2001, 5. Pelham pediatri 1999, 6. Biederman pediatri .2002, 7. Mc Cracken JAACAP 2003, 8. Michelson AM jPsychi 2007, 9. Spencer J ClinPsych 2002, 10. Michelson Pediatri 2001, 11. Kelsey pediatri 2004, 12. Salleet al JAACAP 2009, 13. Jain et al, 14. Connor et al CNS Drugs 2010. 15 Fass



# ADHD medication discontinuation

- I danska och svenska data:  
>50% avslutar CS-behandling inom 2 år

# Take home message farmakologisk ADHD- behandling

- Följ riktlinjerna för insättning av ADHD medicin
  - mph först sedan kan amp, atmx och guanfacin användas
- Behandlingen behöver individualiseras efter symtom, verkan och biverkan.
  - man kan behöva gå upp i dos utanför recommendation = off label som skall noteras i journalen.
- Använd endast kortverkande amp och mph som vid behov vid vissa aktiviteter inte som kontinuerlig behandling.

Tack för uppmärksamheten