

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

ADHD hos børn og unge – en fortsat udfordring

Af Tine Houmann¹, Niels Bilenberg², Jørgen Peter Ærthøj³, Ole Andersen⁴, Søren Ilsøe Moreno^{4,5}

Denne artikel er en status for området med udgangspunkt i seneste udmeldinger fra IRF samt i anbefalingerne fra Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje (NKR) vedrørende udredning og behandling af ADHD hos børn og unge, som udkom 23. maj 2014.

Diagnostik

Hyperkinetisk forstyrrelse (WHO's klassifikation ICD-10) eller *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), som er den almindeligste benævnelse hentet fra det amerikanske diagnose-system DSM, er en neuropsykiatrisk lidelse med forstyrrelse af opmærksomhed og aktivitet. Forstyrrelsen ses hos 2-3 % af alle børn, hyppigst hos drenge, og vedbliver at give problemer ind i voksenalderen hos mere end halvdelen.

For at opfylde kriterierne for ADHD skal kernesymptomerne (uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet) have været til stede før 7-års-al-

deren og varet 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. ADHD kan inddeles i let, moderat og svær grad, hvor moderat betegnes som opfyldelse af diagnosekriterierne for hyperkinetisk forstyrrelse, kombineret med væsentligt nedsat social- og/eller indlæringsmæssig funktion sammenlignet med et barn/ung med samme alder.

Funktionsnedsættelsen vurderes enten ved anvendelse af standardiseret *rating* (f.eks. GAPD (*Global Assessment of Psychosocial Functioning*, WHO's akse 6) samt klinisk bedømmelse, da brug af *rating scale* ikke kan stå alene.

En diagnostisk udredning for ADHD hos børn og unge er tværfaglig og tværsektoriel. Diagnosen stilles først og fremmest på det kliniske billede, herunder observation af patienten i og udenfor klinikken, samt en omhyggelig anamnese med deltagelse af patient og nære pårørende. Det kliniske billede bør suppleres med en *ra-*

ting scale udfyldt af forældre, lærere eller selvrapport (eksempelvis ADHD-RS, som findes i en valideret dansk version), og kan suppleres med et systematisk diagnostisk interview (eksempelvis K-SADS, DAWBA). *Rating scales* kan desuden anvendes til at vurdere behandlingsrespons over tid.

Hos unge med ADHD kompliceres diagnostikken af, at de observerbare kernesymptomer (især hyperaktivitet) ofte træder i baggrunden, idet patienterne bliver bedre til at kompensere for nogle af deres vanskeligheder. I stedet dominerer personlige og interpersonelle problemer, oplevelsen af indre rastløshed samt komorbiditet.

Sygdommen ledsages hos 70-80 % ofte af andre forstyrrelser (komorbiditet). De hyppigste er søvnforstyrrelser, adfærdsforstyrrelse, angst, depression, indlæringsproblemer og motoriske vanskeligheder. Hos unge er der øget risiko for misbrug, kriminalitet og personlighedsforstyrrelse.

Børn og unge med ADHD-lignende tilstande, som ikke opfylder alle diagnostiske kriterier, kan godt have vanskeligheder, som kræver en særlig indsats i hjemmet eller i skolen, men vil sædvanligvis ikke behøve medicinsk behandling.

Ætiologien til ADHD er multifaktoriel og endnu ikke fuldt klarlagt. Ge-

1 Børne- og ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden

2 Børne- og Ungdomspsykiatri, Odense, Psykiatrien i Region Syddanmark

3 Kvalitetsheden for almen praksis i Region Nordjylland

4 Sygehuse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen

5 IRF, Sundhedsstyrelsen

netiske faktorer er dog de dominerende. 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 nucleus caudatus, basalganglier og cerebellum samt tegn på en afvigende neurofysiologisk reaktion på stress.

Prognosen afhænger bl.a. af tilstedeværende psykisk sygdom hos forældre, egne og familiære ressourcer, støtte fra omgivelserne og evt. komorbiditet.

Behandling

Når ADHD-diagnosen er stillet, udarbejdes en individuel behandlingsplan, baseret på graden af funktionshæmning i dagligdagen, komorbide lidelser og almen funktion. Ved behandling af ADHD er der hos både patienter, forældre og behandlere et ønske om at kunne benytte såvel farmakologiske som non-farmakologiske behandlingsmetoder, men der er kun sparsom evidens for sidstnævnte. Trods dette findes det hensigtsmæssigt, at der i behandlingsplanen altid indgår psykosocial behandling. Dette kan være en kombination af psykoedukation, vejledning, tilpasning af det daglige miljø i fx skole og institution samt adfærdsorienteret behandling i form af fx forældretræning eller social færdighedstræning. Til børn med mindre grad af funktionsforstyrrelse anbefales at påbegynde behandlingen med psykosocial behandling, hvorimod der er indikation for at supplere med medikamentel behandling hos patienter med moderat til svær ADHD fra 6 årsalderen. Effekten af behandling monitoreres ved brug af en *rating scale*. For ADHD-RS (de første 18 items) er en klinisk relevant reduktion 10 point for drenge og 7 point for piger. Dette svarer til én standard-deviation (SD) i køns-/alders-stratificeret norm score.

Non-farmakologisk behandling

Non-farmakologisk behandling spænder bredt og er ikke klart afgrænset. Nogle behandlingsformer er således videnskabeligt funderet, mens andre alene er baseret på empiri, og feltet inkluderer også patientens øvrige trivsel og opdragelse. Sundhedsstyrelsens NKR angiver følgende anbefalinger vedrørende udvalgte non-farmakologiske behandlinger: Der er ikke evidens for, at forældretræning til børn og unge mellem 6-18 år har effekt på ADHD-kernesymptomer, men det kan overvejes at benytte denne behandling på grund af positiv effekt på komorbide symptomer som angst og depression. NKR'en har ikke beskæftiget sig med børn under 6 år. Metaanalyser, der har inkluderet yngre børn, har ikke fundet signifikant effekt på ADHD-kernesymptomer. Det kan ikke afvises, at forældretræning kan have en støttende effekt i forhold til forældres følelse af kompetence og i forhold til forældre-barn-samspil. De foreliggende studier har ikke været designet til at måle dette.

Der er kun lav evidens for effekten af social færdighedstræning. Det kan overvejes at benytte denne metode til behandling af ADHD-kernesymptomer og generel adfærd. Dette er dog på baggrund af sekundære analyser med høj risiko for bias. I de pågældende studier fandt man ved analyser af primære outcome mål ingen effekt på sociale kompetencer, adfærd og ADHD-kernesymptomer. Der fandtes endvidere ingen effekt af at kombinere social færdighedstræning med forældretræning eller medikamentel behandling.

NKR'en angiver, at det kan overvejes at benytte computerbaseret kognitiv træning mod ADHD-kernesymptomer. Ved metaanalyse er der dog ikke fundet evidens for effekt, når dette vurderes af en reelt blindet observatør, hvorimod bedømmere, der sandsynligvis ikke var blindede, vurderede, at der var en effekt af behandlingen.

Der er således totalt set lav evidens for, at behandlingen har en effekt.

Elimination af sukker og farvestoffer i kosten forsøges af mange forældre til børn og unge med ADHD som en del af behandlingen. Ved gennemgang af studier herom findes imidlertid ikke evidens for hverken elimination af sukker eller farvestoffer til reduktion af ADHD-kernesymptomer, og det kan ikke anbefales som behandling. Derimod anbefales det at følge Fødevarerstyrelsens officielle kostråd.

Tilskud af flerumættede omega 3- eller 6-fedtsyrer som en del af behandlingen af ADHD er undersøgt i mange studier, som alle har store metodemæssige problemer. Metaanalyser af disse studier har ikke kunnet påvise nogen effekt af hverken tilskud af ren omega 3 eller en kombination af omega 3 og 6 på hverken ADHD-kernesymptomer eller generel adfærd. Igen anbefales at følge de officielle kostråd.

Fysisk aktivitet som gang/løb, cykling, svømning eller lignende enten alene eller som supplement til farmakologisk behandling er ikke systematisk undersøgt hos børn og unge med ADHD. En eventuel effekt på ADHD-kernesymptomer er således alene baseret på små studier af dårlig kvalitet ved brug af enten indirekte sammenligninger eller ekstrapolationer fra patienter med ADHD-lignende symptomer.

Det er generelt ikke muligt at vurdere bivirkninger ved non-farmakologiske behandlinger eller andre risici til gene for patienten, da disse enten ikke er beskrevet eller beskrevet meget sparsomt. Det samme gælder behandlingspriser, hvor det er meget vanskeligt at sammenligne på tværs af de forskellige behandlingsalternativer.

Samlet vurderes det, at evidensen for non-farmakologisk behandling af ADHD ofte baserer sig på metaanalyser af ældre studier af meget svingende kvalitet, og at der er et stort behov for nye studier af god kvalitet

indenfor dette område. Non-farmakologisk behandling bør altid indgå i behandlingen, men den sparsomme evidens vanskeliggør en anbefaling om, hvilken intervention der er førstevalg, og valget må derfor bero på en individuel vurdering.

Kombination af farmakologisk og non-farmakologisk behandling

De fleste børn og unge med ADHD har brug for, at den farmakologiske behandling kombineres med en form for psykosocial behandling som ovenfor beskrevet. NKR'en konkluderer imidlertid, at kombinationsbehandlingen kun kan afhjælpe symptomer som for eksempel indlærings- eller adfærdsvanskeligheder, mens der ikke er påvist effekt på ADHD-kernesymptomer udover virkningen af den farmakologiske behandling.

Farmakologisk behandling

I Danmark er methylphenidat (MPH) (fx Ritalin), atomoxetin (ATX) (Strattera) og lisdexamfetamin (LDX) (Elvanse) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. LDX er dog kun indiceret, når responset på behandling med MPH anses for at være klinisk utilstrækkeligt. Farmakologisk behandling bør først overvejes ved moderat til svær ADHD og bør udelukkende påbegyndes hos børn og unge, der på baggrund af en grundig udredning har fået stillet diagnosen ADHD af en relevant speciallæge fx i Børne- og Ungepsykiatri. MPH og LDX er begge centralstimulerende præparater, mens ATX er en noradrenalinreuptake-inhibitor, der ikke virker centralstimulerende. I produktresuméerne er anført maksimalt anbefalede døgndoser på MPH: 60 mg, ATX: 80 mg (<70 kg) / 100 mg (>70 kg) og LDX: 70 mg. Doser over dette er af og til nødvendige for at opnå tilstrækkelig effekt. Det skal dog ledsages af grundig monitorering af bivirkninger, og en eksplicit begrundelse i journalen. MPH er det primært anvendte præparat og står nationalt for mere end 90 % forbruget. På tværs af



alle aldersgrupper op til 18 år har der fra 2003 til 2010 været en stigning i den gennemsnitlige daglige dosis af MPH på 39-90 %. Således er dagsdosis blandt de 6-12-årige steget fra 21 mg til 35 mg og blandt de 13-17 årige fra 22 mg til 42 mg over perioden. Tendensen til at give større doser indenfor samme aldersgruppe kan ikke forklares ud fra nationale eller internationale behandlingsvejledninger. Der er således fortsat behov for videnskabelige studier vedrørende dosering og tolerabilitet af MPH til patienter med ADHD.

Valg af præparat

Sundhedsstyrelsens NKR konkluderer, at MPH, LDX og ATX har veldokumenteret moderat til stor effekt på både forældre og lærervurderede ADHD-kernesymptomer sammenlignet med placebo. Værdier for *Numbers Needed to Treat* (NNT) findes ikke i publicerede studier, da responderanalyser enten ikke er udført eller er baseret på forskellige tærskelværdier for et klinisk relevant respons. Et systematisk review fra 2006 har på baggrund af upublicerede producentdata beregnet NNT for »normalisering« ved langtidsvirkende MPH- og ATX-behandling til henholdsvis 2,7-5,6 og 3,8-4,2, afhængigt af anvendt *rating scale* og af,

hvem der rater patienten (forældre og/eller lærer eller kliniker). Observationstiden anvendt i de enkelte studier og hvordan »normalisering« er defineret, er ikke oplyst.

I sammenlignende studier er der ikke fundet tilstrækkelig evidens for klinisk relevante forskelle imellem de tre præparater. Det anbefales således at basere valget af præparat på patientens individuelle behov i forhold til varighed af effekt, doseringshyppighed, bivirkningsprofil, komorbiditet, misbrugspotentiale samt behandlingsprisen (se tabel), idet MPH er væsentligt billigere end LDX og ATX.

Mht. behandlingsvarighed og langtidseffekter af farmakologisk behandling er det fortsat kontroversielt, om ADHD skal behandles livslangt, og om behandlingseffekten fastholdes over tid. I randomiserede korttidsstudier af MPH, ATX og LDX er patienterne kun fulgt i maksimalt 16 uger mod placebo og i 9 uger mod aktiv komparator. I en stor kohorteundersøgelse på 1.785 børn er der efter 14 år ikke fundet langtidseffekter af nuværende eller tidligere medicinsk behandling. I MTA-studiet, hvor 579 børn i alderen 7-9,9 år blev randomiseret til multimodal behandling herunder bl.a. behandling med centralstimulerende lægemidler, er resultaterne ikke konklusive i forhold til medicinens fortsatte effekt over tid (op til 36 måneder), samt om medicinsk behandling er omkostningseffektivt i forhold til adfærdsorienteret terapi.

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning er methylphenidat (MPH) førstevalgspæparat. LDX og ATX er begge andetvalgspæparater, der kan benyttes ved manglende effekt eller bivirkninger ved behandling med MPH. ATX kan endvidere benyttes ved behov for døgndækkende behandling, ved tics, angst, depressive symptomer eller misbrug.

Effekten af centralstimulerende præparater indtræder allerede efter 15-20 min, mens virkningsvarigheden er afhængig af den valgte formulering. For ATX er virkningsvarigheden 24 ti-

mer, og denne behandling kan seponeres på én gang. Den maksimale effekt indtræder efter 6-8 uger. For at opnå en bedre døgndækning kombineres kort- og langtidsvirkende MPH ofte i klinikken. Ligeledes benyttes af og til *off-label*-kombination af ATX og MPH ved utilstrækkeligt respons af præparaterne givet alene. Hverken effekt eller bivirkninger ved kombinationsbehandling er ordentlig undersøgt, og kombinationsbehandling bør kun anvendes i ganske særlige tilfælde.

Bivirkninger ved medicin

Centralstimulerende medicin og ATX har en del fælles bivirkninger, hyppigst nedsat appetit, vægttab (især ved centralstimulerende medicin), søvnforstyrrelser, øget puls (4-10 spm) og blodtryk (1-5 mmHg). 5-20 % har dog atypisk respons med betydelig øgning af puls og blodtryk. Det er vigtigt at være opmærksom på, at vi ikke kender langtidseffekten af selv en beskedne puls- og blodtrykstigning i forbindelse med behandlingen.

En eventuel risiko for pludselig uventet hjertedød ved behandling med MPH og ATX har været genstand for stor opmærksomhed. Flere store epidemiologiske undersøgelser inkluderende både børn og voksne i behandling med henholdsvis centralstimulerende medicin og ATX har imidlertid ikke fundet øget hyppighed af

dette i forhold til baggrundsbefolkningen.

Metaanalyser udført af NICE indikerer, at langtidsbehandling med MPH er forbundet med en øget risiko for negativ påvirkning af barnets højde og vægt, men data er inkonklusive.

Medicinpauser

NKR'en anbefaler, at man kun efter nøje overvejelse planlægger at holde pause i en velfungerende behandling, da der er stor risiko for recidiv af symptomerne, herunder risikoadfærd og manglende evne til at fungere i skolen og med kammerater. Man bør ved den halvårslige kontrol altid vurdere behandlingens effekt, bivirkninger og patientens kompliance og tage stilling til eventuelle justeringer i behandlingen. Patientens daglige funktion i skole, fritid og hjem vurderes, herunder vurderes antal og sværhedsgrad af kernesymptomer. Det anbefales at benytte ADHD-RS til dette. Såfremt der er usikkerhed vedr. effekten af behandlingen, patienten ikke samarbejder om denne, eller der er svære bivirkninger, anbefales det at afprøve medicinpause. Der findes ingen evidens for længden af en evt. medicinpause, der således må bero på en individuel vurdering. Hvis det vurderes, at der ikke er behov for at fortsætte en medikamentel behandling, er det vigtigt at være opmærksom på, at de

fleste patienter med ADHD fortsat har behov for psykosocial støtte / behandling.

Komorbide lidelser

ADHD ledsages ofte af andre forstyrrelser, som skal vurderes og behandles parallelt med ADHD-symptomer. Søvnforstyrrelser optræder ofte sammen med ADHD og sammen med subkliniske ADHD-symptomer. Forlænget indsovningstid og flere opvågninger i løbet af natten er de hyppigste søvnklager. Det anbefales at forsøge behandling af søvnproblemerne med almindelig søvnhygge eller eventuelt medicinsk med melatonin, før farmakologisk ADHD-behandling startes. Ved normalisering af søvnen mindskes ADHD-symptomerne ikke sjældent i en grad, så centralstimulerende medicin kan undværes eller reduceres. Søvnbesvær er samtidigt en hyppig bivirkning til centralstimulerende lægemidler. Når denne behandling er startet, og der opstår søvnbesvær, eller søvnbesværet forværres, bør præparater med effekt eftermiddag og aften forsøges aftrappet, især inden eventuel medikamentel søvnbehandling forsøges.

Korrespondance

Tine Bodil Houmann, tine.houmann@regionh.dk.

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

Tabel 1. Doser og behandlingspris for farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Anbefalet maks. dosis	DDD	Mindstepris pr. DDD	Behandlingspris pr. år
Atomoxetin	80 mg (<70 kg)	80 mg	45,19 kr.	16.494 kr.
Lisdexamfetamin	70 mg	30 mg	18,27 kr.	6.669 kr.
Korttidsvirkende methylphenidat	60 mg	30 mg	4,23 kr.	1.544 kr.
Langtidsvirkende methylphenidat	60 mg	30 mg	15,96 kr.	5.814 kr.