

Filip Vagle og Joar Slettan

Metylfenidats kliniske farmakologi

Veiledere: Lars Slørdal og Olav Spigset

Hovedoppgave i Medisin
Trondheim, januar 2016

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Det medisinske fakultet
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer

FORORD

Vi vil takke våre hovedveiledere Lars Slørdal og Olav Spigset, begge professorer ved Institutt for laboratoriemedisin, kvinne- og barnesykdommer og overleger ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital i Trondheim. De vekket vår interesse for farmakologi gjennom undervisning kjennetegnet av faglig tyngde og engasjement. De er begge dyktige i å fremme debatt og kritisk tankegang blant studentene. I arbeidet med denne oppgaven har de gitt oss grundig faglig veiledning og støtte. De har vært involvert i arbeidet med hele oppgaven og særlig utforming av metode, korrekturarbeid av manuskriptet, samt faglig og praktisk veiledning.

Vi vil også takke Ole J. Storebø, Psykolog, Ph.d., spesialist i psykoterapi for barn og adjungert lektor ved Institutt for psykologi ved Syddansk universitet, for hurtige og grundige svar på våre spørsmål vedrørende Cochrane-artikkelen han er førsteforfatter av.

Vi har ingen interessekonflikter.

INNHALDSFORTEGNELSE

1	SAMMENDRAG	1
2	FORKORTELSER	3
3	INTRODUKSJON	5
4	METODE	7
5	ADHD/HF	11
5.1	HISTORIE	11
5.2	EPIDEMIOLOGI	12
5.3	ETIOLOGI OG PATOGENESE	13
5.4	DIAGNOSEN	15
5.5	DIFFERENSIALDIAGNOSER OG KOMORBIDITET	20
5.6	BEHANDLING	21
5.7	FØRLØP, KOMPLIKASJONER OG PROGNOSE	28
6	METYLFENIDATS HISTORIE	29
7	KJEMI	31
7.1	STRUKTUR	31
7.2	ABSORPSJON OG DISTRIBUTJON	31
7.3	METABOLISME	32
7.4	LEGEMIDDELFORMLER	32
7.5	FARMAKODYNAMIKK	33
7.6	LEGEMIDDELINTERAKSJONER	34
8	FORSKRIVNING	37
9	KLINISK RELEVANS AV EFFEKTMÅL	41
9.1	STANDARDISERT GJENNOMSNITTLIG FORSKJELL	41
9.2	ADHD RATING SCALE	41
9.3	CONNERS' GLOBAL INDEX	45
9.4	CHILD HEALTH QUESTIONNAIRE	46
10	EFFEKT AV METYLFENIDAT	49
10.1	SYMPTOMER PÅ ADHD/HF I ANALYSEN TIL STOREBØ ET AL.	50
10.2	SUPPLERENDE RCTER	53
10.3	DISKUSJON AV METYLFENIDATS KORTIDSEFFEKT PÅ SYMPTOMER	55
10.4	GENERELL ATFERD	58
10.5	LIVSKVALITET	59
11	LANGTIDSEFFEKTER	61
11.1	LANGVARIGE EFFEKTER I OBSERVASJONSSTUDIER	62

11.2	DISKUSJON	63
12	IKKE-ALVORLIGE BIVIRKNINGER	65
12.1	STOREBØ OG KOLLEGER	65
12.2	WIGAL ET AL.	67
12.3	HØYDE OG VEKST	68
12.4	DISKUSJON, IKKE-ALVORLIGE BIVIRKNINGER	70
13	ALVORLIGE BIVIRKNINGER	73
13.1	STOREBØ OG KOLLEGER	73
13.2	KARDIOVASKULÆRE HENDELSER	73
13.3	HALLUSINASJONER OG ANDRE PSYKOSELIGNENDE SYMPTOMER	75
13.4	DISKUSJON VEDRØRENDE ALVORLIGE BIVIRKNINGER	76
14	MISBRUK OG TOKSISITET	77
14.1	MISBRUKSPOTENSIALE	77
14.2	UTBREDELSE AV MISBRUK	79
14.3	TOKSISITET	80
15	DISKUSJON	83
15.1	OPPSUMMERING	83
15.2	SVAKHETER VED VÅR GJENNOMGANG	86
15.3	STYRKER VED VÅR GJENNOMGANG	87
15.4	SAMMENLIGNING MED ANDRE STUDIER	87
15.5	KONKLUSJON	88
16	REFERANSELISTE	91

1 SAMMENDRAG

Bakgrunn: Attention-deficit/hyperactivity disorder/hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD/HF) kjennetegnes av konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og økt impulsivitet. 4,3 % og 1,7 % av henholdsvis gutter og jenter i aldersgruppen 6-17 år har diagnosen i Norge. Fire av fem blir behandlet medikamentelt og nesten alle disse får metylfenidat. Det stilles spørsmål ved størrelsen på medikamentets positive effekt og den kliniske betydningen terapieffekten måtte ha. Medikamentet er assosiert med bivirkninger, og det har vært bekymringer for at disse kan være alvorlige. Det finnes nærmest ingen randomiserte og kontrollerte studier (RCTer) av høy kvalitet som undersøker effekt eller bivirkningsprofil ut over en tidshorisont på seks måneder. Vår målsetning har vært å beskrive korttidseffekt, langtidseffekt og deres kliniske betydning, samt bivirkninger og misbrukspotensial ved bruk av metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD/HF.

Materiale og metode: Studien er designet som en litteraturstudie med et farmakologisk perspektiv. Materialet ble innhentet etter systematiske og usystematiske søk. En Cochrane-analyse fra 2015 har vært sentral. Observasjonsstudier og annen litteratur har blitt benyttet der det har vært hensiktsmessig.

Resultat: RCTer har vist gunstig effekt på lærerrapporterte symptomer for ADHD/HF med en standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) på -0,77 (95 % konfidensintervall (KI) -0,90 til -0,64, 19 studier, 1698 deltagere), og det tilsvarende -9,6 poeng (95 % KI -13,75 til -6,38) på ADHD rating scale, som har et spenn på 0-54 poeng. Den minste klinisk relevante forskjellen (MCID) er av to forskjellige forskergrupper estimert til henholdsvis -6,6 og -8,8. Kun én langvarig studie har inngått i evalueringen, og den viste signifikant dårligere effekt enn de kortvarige. Observasjonsstudier har ikke kunnet gjenkjenne effekten av 14 måneders behandling 22 måneder eller mer etter behandlingsslutt. Metylfenidat bedrer trolig generell atferd, og analysen viser en SMD på -0,87 (95 % KI -1,04 til -0,71, 5 studier, 668 deltagere). Dette tilsvarer -5,0 poeng på Conners' Global Index, 0-30 poeng. MCID for denne skalaen er ikke kjent. Livskvaliteten bedres trolig, med en SMD på 0,61 (95 % KI 0,42 til 0,80, 3 studier, 514 deltagere). Dette tilsvarer 8,0 poeng (95 % KI 5,49 til 10,46) på den psykososiale summasjonsskåren i Child Health Questionnaire Parent Form 50 (CHQ-PF-50), 0-100 poeng. MCID for denne skalaen er estimert til 4-7. Alle studier inkludert i overnevnte analyser har høy risiko for skjevheter ("bias"), og evidenskvaliteten klassifiseres som "veldig lav".

Metylfenidat gir 1,29 ganger høyere risiko (95 % KI 1,10 til 1,51, 21 studier, 3132 deltagere) for en presumptivt ikke-alvorlig bivirkning sammenlignet med kontrollgruppen. 552/1000 får en ikke-alvorlig bivirkning, og det tilsvarer 145 ekstra tilfeller per 1000 individer sammenlignet med placebo. Redusert appetitt og søvnproblemer er vanligst. Observasjonsstudier og RCTer antyder redusert høydevekst og redusert vektøppgang. Det er fare for at bivirkningsfrekvensen er underestimert. Kohortstudier viste ikke økt forekomst av kardiovaskulære hendelser ved medikamentell behandling for ADHD/HF, med justert hazard ratio på 0,75 (95 % KI 0,31 til 1,85). Observasjonsstudier har vist at psykose/mani oppstår ved medikamentell behandling for ADHD/HF (15/1000 personår, ingen tilfeller i placebogruppen). Metylfenidat er assosiert med misbruk, men pasienter uten misbrukshistorikk eller psykiatrisk komorbiditet misbruker legemidlet i liten grad. Behandling med metylfenidat ser ikke ut til å øke faren for senere stoffmisbruk.

Fortolkning: Metylfenidat har vist statistisk signifikant effekt ved ADHD/HF, men det er vanskelig å vurdere hvilken klinisk betydning denne effekten har. En betydelig pasientandel opplever bivirkninger. Gjennomgående kort intervensjonstid, dårlig evidens kvalitet, høy placeboeffekt og manglende førstepersonrapportering medfører utfordringer i fortolkningen. En individuell kost-nytte-vurdering (i ordets vide betydning) er nødvendig, da man på forhånd ikke kan vite om behandling med metylfenidat vil være nyttig for den enkelte pasienten.

2 FORKORTELSER

- ADHD/HF: Betegnelsen ADHD/HF benyttes her generelt, og ADHD eller HF hvis henholdsvis DSM- eller ICD-diagnosen omtales isolert.
- ADHD: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder/hyperkinetisk forstyrrelse
- ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale IV
- ADHD-RS-V: ADHD Rating Scale V
- CGI: Clinical Global Impressions
- CGI-I: Clinical Global Impressions-Improvement
- CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity
- CHQ: Child Health Questionnaire
- CHQ-PF-50: Child Health Questionnaire Parent Form 50
- CNS: sentralnervesystemet
- Conners' 3GI: Conners' 3 Global Index
- DAT: dopamintransporter
- DDD: definert døgndose
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- HF: hyperkinetisk forstyrrelse. ICD-10 diagnosen.
- ICD: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer
- KI: konfidensintervall
- MCID: minimal clinically important difference
- NET: noradrenalintransporter
- PubMed: Søkemotor for databasen MEDLINE. Finansieres av United States National Library of Medicine
- RCT: randomisert kontrollert studie
- RD: risk difference
- RR: relativ risiko
- SD: standardavvik
- SMD: standardisert gjennomsnittlig forskjell
- SSRI: serotonin reopptakshemmer
- TSA: Trial Sequential Analysis
- WHO: Verdens helseorganisasjon

3 INTRODUKSJON

Metylphenidat ble første gang syntetisert i 1944 og har siden introduksjonen av farmaka i behandling av hyperaktivitet hatt en sentral rolle (18). ADHD/HF er den hyppigste indikasjonen for behandling med metylphenidat. Det er en vanlig tilstand hos barn og ungdom; 4,3 % av gutter og 1,7 % av jenter mellom seks og 17 år får diagnosen i Norge (12). Tilstanden kjennetegnes av tilstedeværelse av de tre kjernesymptomene konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og økt impulsivitet (19), og omtrent 80 % av individer med ADHD/HF mottar en resept på sentralstimulerende legemiddel mot disse symptomene (12). Metylphenidat har vært det foretrukne medikamentet i behandling av ADHD/HF i nærmere 50 år (18) og anbefales av Helsedirektoratet som førstevalg (19). I 2008 sto metylphenidat for 94 % av det forskrevne medikamentelle volumet til barn og ungdom med ADHD/HF i Norge. Det er dokumentert i kortvarige studier at kjernesymptomene på ADHD/HF hos barn og ungdom reduseres under behandling med metylphenidat (6).

Metylphenidat gir bivirkninger ved bruk hos barn og ungdom (6), og de vanligste er trolig nedsatt appetitt, søvnforstyrrelser, magesmerter og hodepine (20, 21). Det randomiserte og kontrollerte datagrunnlaget er lite for alvorlige bivirkninger, som alvorlige kardiovaskulære hendelser, psykose og psykoselignende hendelser (6).

Misbrukspotensialet til metylphenidat er mye debattert (22). Barn og ungdom med ADHD/HF har økt risiko for stoffmisbruk (23, 24), og hvilken rolle behandling med det sentralstimulerende legemiddelet har i denne statistikken har vært angrepspunkt for mye forskning (22).

Størrelsen på metylphenidats reduksjon av symptomer på ADHD/HF hos barn og ungdom er ukjent (6) og dermed også den kliniske relevansen av behandling på gruppenivå. Evidensen for metylphenidats langtidseffekt kan karakteriseres som dårlig (21), og det finnes svært få randomiserte studier med lengre behandlingstid enn seks måneder (6). Man kan ikke konkludere sikkert med at metylphenidat ikke er assosiert med alvorlige bivirkninger (25).

Med dette som bakteppe har målet vært å skrive en oversikt om metylphenidat som legemiddel fra et farmakologisk perspektiv. Det finnes ingen slik samlet oversikt over metylphenidat på norsk, og i lys av legemiddelets store utbredelse og usikkerhetsmomentene knyttet til effekt og bivirkninger, antas en slik presentasjon å være et potensielt nyttig bidrag til fagfeltet.

4 METODE

Denne oppgaven er en litteraturstudie som baserer seg på allerede publisert materiale. Oppgaven presenteres som en monografi, og de ulike elementene ved metylfenidat som helhet beskrives i separate kapitler. Monografiens start har en bred tilnærming til problemstillingen og setter rammen for forståelsen av effekt, bivirkninger og misbruk, som presenteres mot slutten av oppgaven. Et oversiktskapittel over ADHD/HF som diagnose presenteres først, fulgt av medikamentets historie, en utfyllende redegjørelse av metylfenidats farmakologiske egenskaper, og ett kapittel om forskrivningspraksis. Disse kapitlene anvender samme strategi for innhenting av informasjon; kapitlene baserer seg på usystematiske søk i PubMed, generelle søkemotorer, referanselister, behandlingsveiledere, legemiddelkataloger og legemiddeldatabaser. Innhenting og bearbeidelse av litteratur har foregått i tidsperioden august til desember 2016.

En veileder for å kunne tolke og vurdere de ulike effektmålene i studier på behandling med metylfenidat ved ADHD/HF presenteres i et eget kapittel. Dette kapittelet har Storebø og kollegers Cochrane-analyse som bakteppe, da denne har en sentral plass i oppgaven. Effektmålene som vil bli diskutert er standardisert gjennomsnittlig forskjell, ADHD Rating Scale, Conners' Global Index og Child Health Questionnaire, og vi vil forsøke å bestemme den kliniske relevansen av en forandring i disse effektmålene. Datagrunnlaget er basert på usystematiske søk og kritisk gjennomgang av referansene vedrørende effektmål i Storebø og kollegers studie.

I kapitlene om effekt og bivirkninger er den relativt nyutgitte Cochrane-analysen til Storebø et al. (6) brukt som basis. I studien presenteres analysene for parallellgruppestudier kombinert med første periode av overkrysningsstudier og for siste periode i overkrysningsstudier separat. Det er i Cochrane-analysen lagt størst fokus på parallellgruppe- og første periode av overkrysningsstudier, blant annet grunnet økt fare for skjevhet (bias) ved overkrysningsstudier. Overkrysningsstudiene har gjennomgående kortere behandlingstider. Vi har i vår monografi valgt å vektlegge parallellstudier og første periode av overkrysningsstudier i størst grad på grunnlag av dette.

For å oppdatere datagrunnlaget til Storebø et al. ble det 25.10.2016 gjennomført et nytt søk. Søket ble gjort i PubMed og hadde søketeksten («methylphenidate»[Mesh] AND Attention

Deficit Disorder with Hyperactivity»[Mesh]), filtrene «Humans» og «Randomized Controlled Trial» og publikasjonsdato etter februar 2015.

Effekten av behandling med metylfenidat vil bli vurdert på bakgrunn av reduksjon i symptomer på ADHD/HF, samt bedring av generell atferd og livskvalitet sammenlignet med placebogruppen. Den gjennomsnittlige forskjellen for aktuell skala vil så settes i sammenheng med den minste klinisk relevante forskjellen der denne er tilgjengelig. Standardisert gjennomsnittlig forskjell og gjennomsnittlig forskjell vil bli oppgitt med 95 % konfidensintervall, samt antall studier og det totale antall personer i metylfenidat- og placebogruppen som ligger til grunn for den aktuelle verdien. P-verdi vil kun benyttes som et supplement til 95 % konfidensintervall.

I presentasjonen av bivirkninger har vi valgt å skille mellom alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger på samme måte som i Cochrane-analysen (6). En alvorlig bivirkning er i oppgaven definert som en hvilken som helst hendelse som førte til død, var livstruende, krevde sykehusinnleggelse eller forlengelse av eksisterende hospitalisering, resulterte i en vedvarende eller signifikant funksjonsnedsettelse. Eller en hvilken som helst viktig medisinsk hendelse som kan ha satt pasientens liv i fare eller som krevde intervensjon for å forhindre dette. Alle andre bivirkninger klassifiseres her som ikke-alvorlige. Denne inndelingen er praktisk, men betyr ikke at bivirkningene som her benevnes som "ikke-alvorlige" ikke kan ha alvorlige konsekvenser for enkeltpersoner.

Bivirkningsrisikoen vil i hovedsak presenteres som forholdet mellom risikoen i metylfenidatgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, altså relativ risiko. I tillegg vil det der data er tilgjengelig bli presentert absolutt risiko for bivirkninger i metylfenidatgruppen og den absolutte risikoøkningen i metylfenidatgruppen sammenlignet med placebogruppen. Antallet av hver enkelt alvorlig bivirkning var så lavt i Cochrane-analysen at det hovedsakelig vil bli presentert som totalt antall, og relativ og absolutt risikosammenligning med placebogruppen vil ikke presenteres her. Den relative risikoen vil bli oppgitt med 95 % konfidensintervall, samt antall studier og det totale antall personer i metylfenidat- og placebogruppen som ligger til grunn for den aktuelle verdien. P-verdi vil kun benyttes som et supplement til 95 % konfidensintervall.

Tallmaterialet fra Storebø og kollegers litteraturgjennomgang og fra det supplerende søket er for noen sjeldne bivirkninger begrenset. Studier med randomisert og kontrollert metode vil i

praksis aldri bli store nok for å kunne konkludere med risikoen for sjeldne bivirkninger. Vi har derfor valgt å presentere et utvalg observasjonsstudier for å skape et tydeligere bilde av legemiddelets bivirkningsprofil. Disse ble identifisert etter usystematiske søk i PubMed og referanselister. Disse vil beskrives separat og diskuteres i lys av studienes og søkestrategiens begrensninger. Resultatene fra disse studiene er gjennomgående en sammenslåing av data for flere medikamenter som brukes i behandlingen av ADHD/HF og ikke for metylfenidat isolert. Disse resultatene presenteres som antall tilfeller per personår og antall tilfeller per 100 000 personår i medikamentgruppen. De samme tallene oppgis for kontrollgruppene. Det vil i enkelte tilfeller oppgis justert hazard ratio, der forekomsten av bivirkninger i behandlingsgruppen sammenlignes med kontrollgruppen.

Cochrane-analysens tallmateriale for medikamentets innvirkning på vekst er begrenset, og vi har også her valgt å inkludere observasjonsstudier. Her vil metylfenidat sammenlignes med kontrollgrupper og forskjellen oppgis som standardavvik.

Langtidseffekt av metylfenidat i behandling av ADHD/HF dekkes også dårlig av de randomiserte kontrollerte studiene, og usystematiske søk i PubMed og referanselister ble gjort for å utvide omtalen. Fra disse søkene presenteres noen utvalgte observasjonsstudier. Også her diskuteres de i lys av studienes og søkestrategiens begrensninger.

Metylfenidats misbruksprofil og toksiske egenskaper presenteres i et eget kapittel. Dette kapittelet baser seg på usystematiske søk i PubMed, generelle søkemotorer, behandlingsveiledere, legemiddelkataloger og legemiddeldatabaser.

Ole Jacob Storebø, førsteforfatter av overnevnte Cochrane-studie, ble kontaktet per e-post grunnet usikkerheter og spørsmål vedrørende Cochrane-studien. Viktige poeng fra korrespondansen gjengis i kapittelet om effekt og bivirkninger.

David Goodman, førsteforfatter av ” Interpreting ADHD rating scale scores: linking ADHD rating scale scores and CGI levels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD”, ble kontaktet per e-post for spørsmål vedrørende nevnte artikkel. Per 22.12.2016 er ikke denne e-posten besvart.

Protokoll for oppgaven ble levert og godkjent av Det medisinske fakultet ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i januar 2016. Monografien leveres i form av en

hovedfagsoppgave som en del av profesjonsstudiet i medisin. Stud.med. Filip Vagle og stud.med. Joar Slettan er på lik linje førsteforfattere av oppgaven.

5 ADHD/HF

5.1 HISTORIE

Konseptet ADHD/HF har utviklet seg gradvis siden idéen om ukontrollert oppførsel hos barn som et medisinsk problem oppsto mot slutten av 1700-tallet. Frem til da ble dagens skolebarn ansett som ”små voksne” og potensiell arbeidskraft, og bekymringer rundt dem ble oftest ignorert uten at psykisk lidelse ble ofret en tanke (26).

I 1812 kom den amerikanske kliniker Benjamin Rush med idéen om en arvelig svikt i kontroll. I 1902 holdt George Frederick Stil, som regnes som pediatriens grunnlegger i England, forelesninger hvor han beskriver ”defects of moral control”. Her ble for første gang symptomer som samsvarer godt med dagens oppfatning av ADHD/HF beskrevet. Barna var aggressive, trassige, udisiplinerte og hadde upassende følelsesutbrudd. Dette resulterte i konsentrasjonsvansker. Stils arbeid ble «gjenoppdaget» på 1970- og 80-tallet (26).

På starten av 1900-tallet var den vanlige oppfatningen at årsaken til de psykologiske symptomene var en arvet eller ervervet hjerneskade (20). Begrepene ”Minimal Brain Damage” og senere ”Minimal Brain Dysfunction” ble lansert (20, 26). Betegnelsene ble brukt til og med 1950- og 60-tallet (19).

I 1937 oppdaget Bradley amfetamins positive virkning på hyperaktive symptomer. Med dette som innledning har utvikling av medikamenter og diagnosebegreper fulgt hverandre tett. Forståelsen av medikamentenes virkning økte med tiden og førte til bedre innsikt i diagnosen (26).

På 1970- og 80-tallet ble forskningen på hyperaktivitet intensivert, og da DSM-III kom i 1980 var tankene rundt diagnosen revolusjonert. Man gikk bort fra den etiologiske beskrivelsen og begrepene ”Minimal Brain Damage/Dysfunction” (MBD) og erstattet dem med en enkel symptombeskrivelse og diagnosen ”Attention Deficit Disorder” (ADD) med eller uten hyperaktivitet (19, 26). En av diagnosens begrensninger var fokuset på oppmerksomhet (”attention”) (26). I 1987 kom en korrigert og revidert versjon av ”Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM) ut, DSM-III-R. Diagnosenavnet var nå, i lys av ny forskning, endret til ”Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD)” (27).

I Europa skjedde det en utvikling parallelt med den i USA, og ”Minimal Brain Damage” ble i stor grad erstattet av ”hyperkinetisk forstyrrelse” (HF) da den åttende versjonen av ”Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer” (ICD) kom ut i 1965. Denne forandringen hadde trolig røtter tilbake til Kramer og Pollnows arbeid i Berlin på 1930-tallet (26, 28). De påfølgende versjonene, ICD-9 og ICD-10, har beholdt dette navnet (26). Situasjonen i dag er at vi har to diagnosesystemer for å beskrive denne helsetilstanden hos barn og voksne. Tilstandens benevnes altså ADHD eller HF avhengig av geografisk lokalisasjon. Det er mange likheter, men også viktige forskjeller.

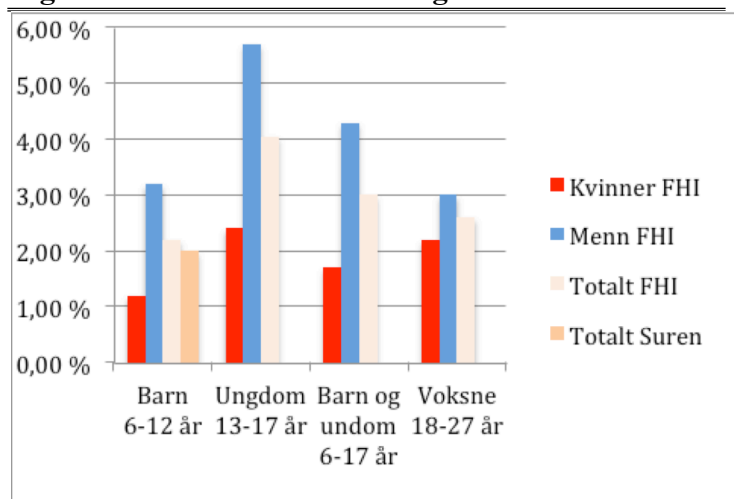
5.2 EPIDEMIOLOGI

Prevalensen av ADHD/HF avhenger av om man bruker ICD- eller DSM-kriteriene. Førstnevnte gir lavere prevalens. Forskjellen i diagnosekriteriene drøftes under avsnittet ”5.4 Diagnosekriterier”. Basert på populasjonsstudier regner man med at HF (ICD-10-diagnosen) har en forekomst på 1-3 % hos barn og ungdom. ADHD (DSM-5-diagnosen) har en prevalens på ca. 5 %. Det anslås at forekomsten er omtrent halvparten av dette hos voksne (19). Hvorvidt den faktiske prevalensen av

ADHD/HF varierer mellom ulike land har vært et kontroversielt tema. En relativt ny systematisk oversiktsartikkel viser at det ikke eksisterer signifikante forskjeller i prevalens hos barn og ungdom mellom Nord-Amerika og Europa når man korreterer for ulike diagnostisk praksis. Til tross for bekymringer for at prevalensen av ADHD/HF øker på verdensbasis, har den trolig vært stabil siden 1980-tallet (21).

I Folkehelseinstituttets statusrapport (12) finner man at 4,3 % av gutter og 1,7 % av jenter mellom seks og 17 år ble registrert med HF minst én gang i perioden 2008-2013. I en annen

Figur 1. Prevalens av HF i Norge.



Figuren er basert på ICD-10-kriteriene brukt i norsk spesialisthelsetjeneste og registrert i Norsk pasientregister. Tallene er hentet fra Folkehelseinstituttets (FHI) statusrapport for HF i Norge (12) og Suren og medarbeidere (13). Dataene er fra henholdsvis 2008-11 og 2008-13. Den totale prevalensen i Folkehelseinstituttets data fremkommer ved å summere jenter og gutter og dividere på to.

studie fant Suren og medarbeidere (13) i tillegg at forekomsten varierer betydelig fra fylke til fylke, fra 1,1 % til 3,5 %. Dette tilskrives forskjellig diagnostisk praksis ved ulike institusjoner. Hos fire år gamle barn i Trondheim er prevalensen av ADHD (DSM-IV-kriterier) 1,9 % (29).

Blant barn og ungdom i Norge diagnostiseres ADHD/HF mer enn dobbelt så ofte hos gutter som hos jenter (figur 1) (12). Internasjonalt varierer forholdstallet mellom 2:1 og 9:1 (30). Dette jevner seg ut ved økende alder, og i voksen alder er prevalensen omtrent lik (12, 30). I tall for bruken av metylfenidat fra Reseptregisteret finner man igjen de store kjønnsforskjellene i barndommen og utjevningen med økende alder (figur 8). Et annet karakteristisk funn er hvordan prevalensen av ADHD/HF øker i ungdomsårene for deretter å falle i voksen alder (figur 8) (5).

Det finnes flere måter å tolke dette kjønnsmønsteret på. En teori er at jenter i mindre grad har forstyrrende atferd og lærevansker, uavhengig av om de har ADHD/HF eller ikke. I barnealder er det hovedsakelig andre (foreldre, lærer og lignende) som får barna til å søke hjelp, mens voksne oppsøker hjelpen selv (30). Dermed kan jenter slite med ADHD/HF uten å bli henvist, fordi deres atferd er mindre forstyrrende for andre enn guttenes atferd. Andelen med ADHD/HF av typen som hovedsakelig rammer oppmerksomhet er høyere hos jenter og kan være med på å forsterke denne effekten (19). Det er derfor sannsynlig at mange jenter fullfører den obligatoriske skolegangen før tilstanden oppdages, diagnostiseres og behandles (5).

5.3 ETIOLOGI OG PATOGENESE

Årsaken til ADHD/HF er fortsatt et kontroversielt tema, og det har vært gjort svært mye forskning på feltet de siste tiårene. Ingen enkeltstående risikofaktorer forklarer tilstanden, men det antydes at flere genetiske og miljørelaterte faktorer bidrar sammen og påvirker hverandre (31).

5.3.1 ARV

Den arvelige komponenten ved ADHD/HF er komplisert og enda ikke helt forstått (21). Det er ingen genetisk lidelse i enkel forstand, men ADHD/HF har en sterk arvelig komponent og man ser en økt forekomst i enkelte familier (31).

Den sterke arvelige komponenten er vist i tvillingstudier med konkordans mellom 60 % og 90 %. «Genome-wide association studies» støtter at arv bidrar sterkt til ADHD/HF, men man finner ikke et spesifikt gen eller genmønster som kan antas å være årsaken. Man mener den sterke arvelige komponenten kan forklares av interaksjonen mellom multiple vanlige polymorfismer og sjeldne mutasjoner som affiserer aktivitet i flere områder i hjernen (21). Det virker å være en overlapp mellom de genetiske risikofaktorene for ADHD/HF og risikofaktorene for andre tilstander, særlig autismespektrumforstyrrelser (31).

5.3.2 MILJØ

Miljø spiller også en viktig rolle i utviklingen av ADHD/HF. De best dokumenterte risikofaktorene er i følge Thapar og medarbeidere (31):

- Tidlig ekstrem psykososial elendighet ("adversity"), som mishandling og familiekonflikter.
- Pre- og postnatal eksponering for bly.
- Lav fødselsvekt og prematuritet.

Røyking under svangerskapet blir ofte oppgitt som en risikofaktor. Det stilles spørsmål ved om det er en kausal sammenheng, eller om assosiasjonen skyldes konfunderende faktorer. Føtalt alkoholsyndrom er assosiert med ADHD/HF. Evidensen er svak for at moderat alkoholinntak eller eksponering for andre rusmidler under svangerskapet øker risikoen for ADHD/HF (31).

5.3.3 SAMSPILLET MELLOM ARV OG MILJØ

En hypotese er altså at mange gener og miljøfaktorer interagerer og skaper et spektrum av dysfunksjon. Dysfunksjonen er forskjellige fra pasient til pasient og gir en klinisk heterogen gruppe med tilstanden ADHD/HF.

5.3.4 PATOGENESE

Magnetresonanstomografistudier har vist at hjernen hos barn med ADHD/HF er signifikant mindre enn hos barn i kontrollgruppene. Flere cerebrale områder som kontrollerer kognisjon, motivasjon og emosjonell regulering viser subtile, men viktige forandringer i funksjonell og strukturell nevrotransmisjon. Prefrontal cortex, neo-striatale områder og cerebellare områder

er ofte endret. Både genetiske modeller, farmakologiske studier, billedundersøkelser og dyremodeller tyder på at dysregulering av dopaminfrigjøring spiller en sentral rolle i patogenesen (21).

5.4 DIAGNOSEN

ADHD/HF kjennetegnes ved tilstedeværelsen av de tre kjernesymptomene konsentrasjonsproblemer, hyperaktivitet og økt impulsivitet i en så stor grad at det får konsekvenser for hverdagsfunksjonen. Hyppigheten og intensiteten av kjernesymptomene varierer mye fra person til person, og graden av hverdagspåvirkning varierer fra mild til alvorlig (19).

5.4.1 DIAGNOSEKRITERIER

Det finnes fremdeles to internasjonale diagnosesystemer som favner tilstanden: Verdens helseorganisasjon (WHO) gir ut ICD, hvor den siste versjonen, ICD-10, kom i 1992. På den andre siden av Atlanterhavet benyttes DSM, som utarbeides av American Psychiatric Association. Den femte versjonen av DSM ble utgitt i 2013 (32, 33). Diagnosebetegnelsen er i DSM-5 "Attention Deficit/Hyperactivity Disorder", mens tilsvarende fenomen betegnes som hyperkinetisk forstyrrelse i ICD-10.

Her vil betegnelsen ADHD/HF benyttes generelt, og ADHD eller HF hvis henholdsvis DSM- eller ICD-diagnosen omtales isolert.

I følge den faglige veilederen fra Norsk barne- og ungdomspsykiatriske forening, skal ICD-10 hovedsakelig benyttes for å diagnostisere tilstander i barne- og ungdomspsykiatrien i Norge (33). Det utdypes og presiseres i de nasjonale faglige retningslinjene for utredning, behandling og oppfølging av ADHD/HF at ICD-10 skal benyttes ved diagnostisering i spesialisthelsetjenesten i Norge. Når tilstanden beskrives i norske lærebøker, retningslinjer m.m. brukes likevel betegnelsen ADHD mer enn HF. I klinikken brukes ofte ADHD som en fellesbetegnelse for ADHD og HF. I forskning brukes betegnelsen ADHD i økende grad (19).

5.4.2 HYPERKINETISK FORSTYRRELSE I ICD-10

I ICD-10 er "F90 – Hyperkinetiske forstyrrelser" hoveddiagnosen. Denne deles inn i fire undergrupper. For å stille diagnosen HF kreves både konsentrasjonsvansker og

hyperaktivitet/impulsivitet (34). Begge disse trekkene må være åpenbare i mer enn én situasjon (35). Det skal være tidlig debut; vanligvis i løpet av de fem første leveårene (34), og senest før fylte syv år (14, 19).

Hyperkinetiske forstyrrelser deles inn i følgende undergrupper (34):

- F90.0 Forstyrrelser av aktivitet og oppmerksomhet
- F90.1 Hyperkinetisk atferdsforstyrrelse
- F90.8 Andre spesifiserte hyperkinetiske forstyrrelser
- F90.9 Uspesifisert hyperkinetisk forstyrrelse

F98.9: ”Andre spesifiserte atferdsforstyrrelser og følelsesmessige forstyrrelser som vanligvis oppstår i barne- og ungdomsalder” kan benyttes for å diagnostisere en oppmerksomhetsforstyrrelse uten hyperaktivitet (19).

WHO gir i tillegg til ICD-10 også ut flere andre dokumenter som baserer seg på ICD-10: to av disse er ”Klinisk beskrivelse og diagnostiske retningslinjer” og ” Diagnostiske kriterier for forskning”. Den førstnevnte inneholder, som navnet tilsier, i større grad kliniske beskrivelser av tilstandene (35), mens sistnevnte har mer spesifikke diagnosekriterier som egner seg for forskning (14).

5.4.3 ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER I DSM-5

I DSM-5 er diagnosene operasjonalisert, noe som betyr at et fast sett med kriterier må oppfylles for å kunne stille diagnosen (19). Diagnosen ADHD krever at man oppfyller $\geq 6/9$ ”inattention” (oppmerksomhetssvikt/konsentrasjonsvansker)-symptomer eller $\geq 6/9$ ”hyperactivity and impulsivity” (hyperaktivitet og impulsivitet)-symptomer. Hos personer fra 17 år og oppover kreves kun fem eller flere av symptomene i hver av gruppene. Flere av disse symptomene må i tillegg være til stede før tolv års alder og i to eller flere situasjoner. Det kreves at symptomene påvirker eller reduserer funksjonen hjemme, på skolen, på jobb eller i andre aktiviteter. Symptomene kan heller ikke kun oppstå sammen med en psykotisk tilstand eller kunne forklares bedre av en annen psykisk lidelse (32).

ADHD deles inn tre undergrupper avhengig av om kriteriene for både ”inattention” og ”hyperactivity and impulsivity”, kun ”inattention” eller kun ”hyperactivity and impulsivity” oppfylles.

- 314.01 "Combined presentation": Møter kravet til både "inattention" og "hyperactivity and impulsivity" i løpet av de siste seks månedene.
- 314.00 "Predominantly inattentive presentation": Møter kun kravet til "inattention" de siste seks månedene.
- 314.01 "Predominantly hyperactive/impulsive presentation" Møter kun kravet til "hyperactivity and impulsivity" i løpet av de siste seks månedene.

5.4.4 SAMMENLIGNING AV HF (ICD-10) OG ADHD (DSM-5)

Mye er likt mellom de to diagnosesystemene hva ADHD/HF angår, men det er også viktige forskjeller det er verdt å merke seg:

- DSM krever enten konsentrasjonsvansker eller hyperaktivitet/impulsivitet, mens ICD setter krav til symptomer på både konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet.
- Symptomene skal ha vært tilstede før syv års alder i følge ICD, mens DSM legger 12 år til grunn.
- I ICD er diagnosekriteriene de samme for voksne og barn, mens de i DSM er forskjellige ved at det kreves færre symptomer hos voksne.
- Subklassifisering i DSM skiller mellom hvilke kjernesymptomer som er til stede. I ICD er det derimot et krav at alle kjernesymptomene er til stede, her er subklassifiseringen basert på komorbide tilstander, f.eks. med og uten atferdsforstyrrelse.
- ICD anbefaler ikke diagnosen HF hvis angst eller affektive lidelser eksisterer samtidig. DSM-kriteriene sier derimot at diagnosen ADHD kan benyttes i slike tilfeller (21).

I sum betyr dette at HF definerer en mindre gruppe en ADHD, noe som gjenspeiles i prevalensen av de to diagnosene.

5.4.5 KLINIKK

Det kliniske bildet kjennetegnes altså av de tre grunnsymptomene ved ADHD/HF. Disse symptomene kan gjenkjennes ved å benytte den 10. versjonen av de Diagnostiske kriterieriene for forskning som veiledning. Kriteriene ligner svært mye på dem man finner i DSM-5.

Kriteriene for debutalder, varighet og klinisk signifikans må også oppfylles. Pasienten må ikke oppfylle alle kjennetegnene for å kunne få diagnosen.

Tabell 1. Kliniske kjennetegn på ADHD/HF.

G1: Oppmerksomhet/konsentrasjon.

- (1) Problemer med oppmerksomhet for detaljer eller slurvete feil på skole eller jobb
- (2) Kan ikke fastholde oppmerksomhet for oppgaver eller lek over tid
- (3) Retter seg ikke etter det som blir sagt
- (4) Følger ikke instruksjoner eller fullfører ikke oppgaver
- (5) Kan ikke organisere/planlegge/tilrettelegge aktiviteter
- (6) Unngår oppgaver som krever oppmerksomhet
- (7) Mister stadig ting som er nødvendige for å gjennomføre oppgaver
- (8) Lar seg lett distrahere av ytre stimuli
- (9) Er glemsom i forbindelse med dagliglivsaktiviteter

G2: Hyperaktivitet.

- (1) Uro i hender/føtter
- (2) Forlater plassen sin
- (3) Løper, klatrer omkring på en utilpasset måte
- (4) Ekstra bråkete ved lek og vansker med å være stille
- (5) Stor motorisk aktivitet som ikke lar seg styre

G3: Impulsivitet.

- (1) Svarer før spørsmålet er avsluttet
- (2) Kan ikke vente på tur
- (3) Avbryter andre eller maser
- (4) Snakker for mye uten situasjonsfornemmelse

Oversatt og forenklet versjon av Diagnostiske kriterier for forskning 10 (14) ved hjelp av Norsk elektronisk legehåndbok (17).

5.4.6 UTREDNING

For å stille diagnosen ADHD/HF er intervju med foreldre og andre som kjenner barnet viktig (36). Man bruker i tillegg for eksempel lærere, andre på skolen eller andre helsearbeidere (helsestasjonen og skolehelsetjenesten) som er involvert i oppfølgingen av barnet som informanter (19, 37).

5.4.7 UTREDNING I PRIMÆRHELSETJENESTEN

Fastlegen bør gjenkjenne barn hvor ADHD/HF kan mistenkes (36). Ved en slik mistanke bør fastlegen, blant annet i følge Helsedirektoratets retningslinjer, starte en grundig utredning og deretter vurdere om det er nødvendig med henvisning til spesialisthelsetjenesten (19, 37). Her kan standardiserte spørreskjemaer være til nytte. For barn og ungdom er det mest brukte ADHD-RS (19, 38). Det finnes i en hjemmeversjon og i en skoleversjon, som henholdsvis foreldre og lærere fyller ut (38). Det er også viktig å vurdere symptomgrad og hverdagsfunksjon (19).

Fastlegen bør i tillegg utelukke eventuelle andre årsaker til plagene og komorbide lidelser (19, 36, 37). I praksis innebærer dette i følge de nasjonale faglige retningslinjene (19) at fastlegen:

- Gjør en generell somatisk undersøkelse.
- Vurderer syn, hørsel og andre somatiske plager som kan forklare symptomene.
- Vurderer tidligere sykehistorie (somatisk og psykisk).
- Vurderer eventuell utviklingsforstyrrelse.
- Vurderer psykososial belastning.

I tillegg anbefaler Norsk elektronisk legehåndbok (17) i sin sjekkliste at fastlegen:

- Eventuelt gjør en forenklet nevrologisk undersøkelse.
- Vurderer tilleggsundersøkelser av: Hb, MCV, MCHC, MCH, differensialtelling, kreatinin, leverprøver, tyroideafunksjonsprøver, ferritin, folsyre, cøliaki-antistoffer og urinstiks.

5.4.8 UTREDNING I SPESIALISTHELSETJENESTEN

Hvis fastlegen etter utredningen mener det er rimelig grunn til å fortsatt mistenke ADHD/HF, henvises barnet til spesialist. I spesialisthelsetjenesten gjøres en samlet vurdering og videre utredning, som ender i en diagnostisk konklusjon. Den endelige diagnosen skal stilles av spesialist (19).

Videre utredning i spesialisthelsetjenesten avhenger naturligvis av hva som har blitt gjort i primærhelsetjenesten, men også av momenter som tilstandens kompleksitet, differensialdiagnoser og komorbiditet (36). Det kreves at utredningen er bred og dekker relevante områder (19). Aktuell utredning inkluderer:

- Skolerelaterte ferdigheter.
- Spesifikke spørreskjemaer for ADHD/HF.
- Spesielle diagnostiske intervjuer for å kartlegge komorbide tilstander.
- Formell vurdering av kognitiv evne.
- Henvisning til barnenevrolog, kan være aktuelt.
- Standardiserte tester for motorikk og koordinasjon kan også benyttes.
- Bruk av et nevropsykiatrisk testbatteri kan vurderes (36).

5.5 DIFFERENSIALDIAGNOSER OG KOMORBIDITET

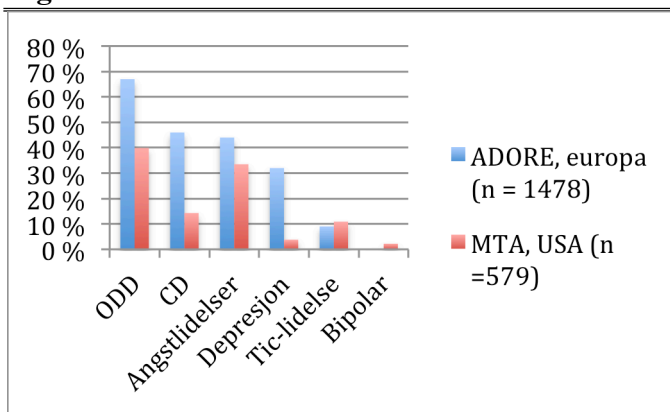
Det er viktig å være klar over at symptomer på ADHD/HF ikke er spesifikke, men kan finnes ved et vidt spekter av problemstillinger (21). Det er opp til klinikeren å vurdere om symptomene er utenfor det man regner som normalt. Dette er krevende og normalitetsbegrepet varierer mellom ulike fagpersoner, foreldre, lærer og andre. I utredningen må det derfor gjøres en grundig vurdering av om det foreligger andre tilstander som kan forklare symptomene, eller om det er flere tilstander samtidig (19).

Komorbiditet er svært vanlig og over halvparten av barn og unge med ADHD/HF oppfyller kravene til minst én annen diagnose. Hos voksne er graden av komorbiditet enda høyere.

Viktige grupper av lidelser, som både kan være differensialdiagnoser og komorbide tilstander:

- Atferdsforstyrrelser (F91) i ICD-10. Overlapper delvis med både "Conduct Disorders" ("atferdsforstyrrelser") og "Oppositional Defiant Disorder" ("opposisjonell atferdsforstyrrelse") fra DSM-5, som er brukt i figur 3. Oppositional Defiant Disorder kan ses på som en mild versjon av Conduct Disorders.
- Angstlidelser.
- Affektive lidelser.
- Gjennomgripende personlighetsforstyrrelse. Selv om DSM og ICD utelukker diagnosen ADHD/HF hvis symptomene er bedre beskrevet av for eksempel autisme, kan disse tilstandene eksistere samtidig.
- Tic-lidelser og Tourettes syndrom.
- Rusmiddelmisbruk.
- Utviklingsforstyrrelser og lærevansker.
- Søvnproblemer (21).

Figur 2. Komorbiditet ved ADHD/HF.



Data hentet fra ADORE-studien (1) og MTA-studien (4). ODD: oppositional defiant disorder og CD: conduct disorder.

Andre årsaker til lignende problemer:

- Betydelig psykososial belastning som f.eks. mobbing, konflikter, rusmiddelmisbruk i familien, omsorgssvikt, overgrep, m.m..
- Medikamentell bivirkning av behandling med for eksempel adrenergika, antidepressiva og antipsykotika.
- Nedsatt hørsel eller syn.
- Nevrologiske sykdommer som epilepsi.
- Stoffskiftesykdommer (17, 19).

5.6 BEHANDLING

All behandling av ADHD/HF må legge til grunn den grundige utredningen og diagnostiseringen som har blitt gjort. Med dette som basis bør det gjøres en individuell vurdering av hvordan hver enkelt pasient best kan behandles, og dette bør igjen kunne ut i en tiltaksplan for pasienten. Ofte, særlig når tilstanden er alvorlig, vil det være behov for flere tiltak parallelt. Det er da viktig at de forskjellige hjelpeinstansene samarbeider godt, og pasienten har krav på en individuell plan for å sikre dette (19).

Alder er også et aspekt som må tas med i planlegging av behandling. Det kan ha konsekvenser for hvilke behandlingsmodaliteter som er aktuelle og i hvilken rekkefølge de skal forsøkes (19).

Tabell 2. De viktigste behandlingsmulighetene ved ADHD/HF hos barn.

Ikke-medikamentell behandling

- Psykoedukasjon
- Hjelpetiltak og tilrettelegging i barnehage, skole eller arbeid
- Kognitiv atferdsterapi
- Foreldretreningsprogrammer
- Opptrening av sosiale ferdigheter

Medikamentell behandling

- Metylfenidat
- Deksamfetamin
- Lisdeksamfetamin
- Atomoksetin
- Guanfacin

Vår oppsummering av de viktigste behandlingsmulighetene ved ADHD/HF hos barn og ungdom.

5.6.1 IKKE-MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Psykoedukasjon er første trinn i behandlingen og bør innebære informasjon og opplæring av pasient, familiemedlemmer, barnehagepersonell, lærere og eventuelt andre. Det er godt dokumentert at informasjon om symptomer, etiologi, forløp, behandling og prognose har

positiv effekt på pasientens plager. Slik informasjon skal også omfatte tilbakemelding på pasientens egen utredning. Opplæringen må naturligvis tilpasses pasientens alder (19).

Hjelpetiltak og tilrettelegging i barnehage, skole eller arbeid er et av de viktigste og vanligste tiltakene i behandlingen, da de fleste vil ha problemer i disse situasjonene. Barn med ADHD/HF har rett på spesialundervisning på lik linje med andre barn som ikke fullt ut nyttiggjør seg undervisning. Her er den lokale pedagogisk-psykologiske tjenesten et viktig kompetanseverktøy for å utvikle den lovfestede individuelle opplæringsplanen ut ifra barnets funksjonsnivå. Tekniske hjelpemidler fra hjelpemiddelsentralen kan være et aktuelt tiltak for skolebarn. I arbeidslivet møtes ofte de samme utfordringene som på skolen. Også her er tilrettelegging viktig, i dette tilfellet fra arbeidsgiver og med faglig bistand fra Ny arbeids- og velferdsforvaltning (19).

Kognitiv atferdsterapi kan benyttes ved ADHD/HF. Det kan muligens redusere symptomene, og det ser særlig ut til å fungere hos voksne. Det er fortsatt en del usikkerhet rundt denne behandlingsmetoden (19). Den ekstra gevinsten av slik terapi sammen med legemiddelbehandling hos barn og ungdom er vist å være begrenset i enkelte studier (4).

Foreldretreningsprogrammer anbefales for førskolebarn og barn i tidlig skolealder. Det kan redusere atferdsproblemer og bedre foreldrenes evne til å ta hånd om barn med ADHD/HF mellom tre og 12 år på en god måte (19).

Problemer i samværet med andre mennesker er et hyppig problem ved ADHD/HF. Trening i sosiale ferdigheter er derfor en mulig behandlingsmodalitet. Dokumentasjonen er mangelfull og det er uklart hvem som bør få slik behandling og hvor god effekt den har (19).

Flere ulike kostholdsintervensjoner har blitt forsøkt i behandlingen av ADHD/HF. Det er funnet en liten, men statistisk signifikant positiv effekt ved eliminering av kunstige fargestoffer. Det samme gjelder for tilskudd av omega-3- og omega-6-fettsyrer. Det er en vanlig oppfatning i befolkningen at sukker gir hyperaktivitet; dette har ikke blitt vist i studier (21). Andre kostholdstiltak hvor forskningen enten er mangelfull eller ikke har vist effekt er: eliminasjonsdiett, tilskudd av vitaminer (B3, B5, B6 og C) og tilskudd av mineraler (19, 21). Til tross for effekten beskrevet over anbefales ikke eliminering av kunstige fargestoffer eller tilskudd av fettsyrer i behandlingen (39). Klinikerer bør anbefale et variert og balansert kosthold, samt regelmessig trening (39).

5.6.2 MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Medikamentell behandling av ADHD/HF må baseres på en grundig utredning, og det bør alltid være en del av et omfattende behandlingsopplegg som inkluderer flere av modalitetene omtalt under ikke-medikamentell behandling (21). I følge norske retningslinjer (40) er medikamentell behandling indisert ved betydelige symptomer og funksjonsvansker. Dette er en mer restriktiv holdning enn den man finner i USA. Der anbefales medikamentell behandling (helst kombinert med ikke-medikamentell behandling) hos alle skolebarn med ADHD/HF (37). Den medikamentelle behandlingen er i Norge godkjent for bruk hos barn over seks år og voksne. I svært alvorlige tilfeller kan også bruk hos barn under seks år vurderes (19).

Det legges stor vekt på at det skal gjøres en grundig vurdering av effekt og bivirkninger etter oppstart av medikamentell behandling. Man bør se en klar funksjonsbedring, og bivirkningene må være tolerable i forhold til effekten for å fortsette behandlingen. Dose må også vurderes i denne fasen. Oppstart skal skje av lege med spesialistgodkjenning eller lege i spesialisering innenfor barne- og ungdomspsykiatri, pediatri, psykiatri eller nevrologi. Oppfølging av en stabil behandlingssituasjon kan derimot skje hos fastlegen (19).

5.6.3 ULIKE MEDIKAMENTER

I Norge er det tre sentralstimulerende midler i reseptgruppe A som har ADHD/HF som godkjent indikasjon (19, 40):

- Metylfenidat
- Deksamfetamin
- Lisdeksamfetamin

Deksamfetamin og lisdeksamfetamin er begge amfetaminer. Racemisk amfetamin inneholder lik andel av d- og l-amfetaminisomerene og brukes ikke i behandling av ADHD/HF i Norge. Deksamfetamin inneholder kun d-amfetaminisomerer. Lisdeksamfetamin består av deksamfetamin som er kovalent koblet til den essensielle aminosyren lysin (21).

I tillegg finnes to (19, 40) sentralt virkende ”noradrenerge”, men ikke sentralt stimulerende midler (21):

- Atomoksetin
- Guanfacin

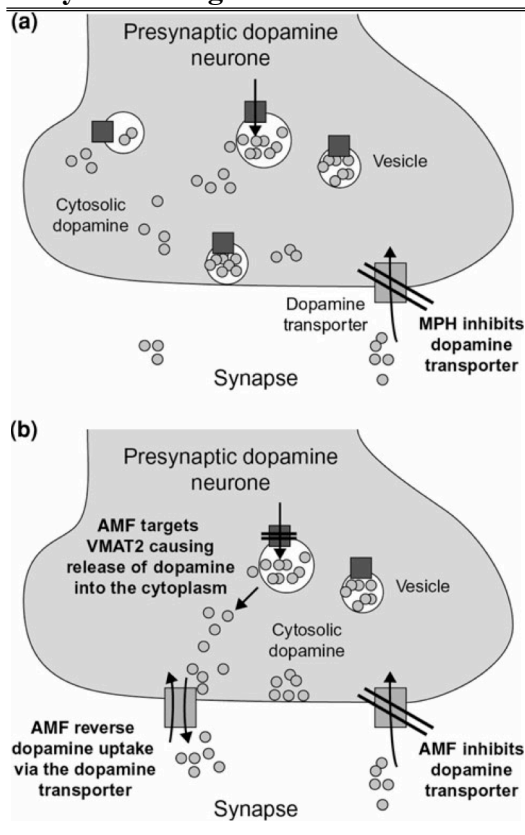
5.6.4 MEDIKAMENTENES VIRKNINGSMEKANISME

Medikamentene virker ved å modulere den cerebrale signaltransmisjonen. Ved nervesignal frigjøres monoaminer (noradrenalin, dopamin og serotonin) fra sine respektive nerveender og ut i synapsespalten hvor de initierer respons. Videre tas de opp fra synapsespalten og inn i nervecellen av aktive membranproteiner, inn i cytoplasma og videre fra cytoplasma til vesikler av nye transportproteiner (21). Forstyrrelse av katekolaminerg nevrotransmisjon virker å være en del av patogenesen ved ADHD/HF (3). Medikamenter i behandling av ADHD/HF modulerer disse mekanismene på forskjellige måter og øker katekolaminkonsentrasjonen i synapsespalten (3, 21).

Amfetaminer og metylfenidat virker hovedsakelig på reguleringen av monoaminene noradrenalin og dopamin (3, 21). En hypotese er at den terapeutiske effekten skyldes økning i denne signaltransmisjonen (41). Metylfenidat binder primært til membrantransportører og hindrer dermed reopptaket av monoaminer fra synapsespalten og til nevronet (figur 3a).

Amfetaminer virker i tillegg ved å øke frigjøringen av monoaminer til synapsespalten. Det skjer muligens gjennom økt transport fra vesikler til cytoplasma og via reversjon av membrantransportere i cellemembranen. Data tyder på at amfetaminer hemmer metabolismen av monoaminer (figur 3b). Amfetaminer øker i tillegg den ekstracellulære konsentrasjonen av et annet monoamin, serotonin (3). Amfetaminer er farmakologisk mer potente en metylfenidat (3, 21).

Figur 3. Sammenligning av virkningsmekanismen for metylfenidat og amfetaminer



Faksimile fra Hodgkins og kolleger (3). MPH: metylfenidat og AMF: amfetamin.

Atomoksetin, guanfacin og det sjette alternativet klonidin utøver hovedsakelig sin effekt via noradrenalin (21, 42). Atomoksetin er en selektiv noradrenalin-reopptakshemmer og øker dermed konsentrasjonen av noradrenalin i synapsespalten (20, 43). Guanfacin og klonidin er α_2 -adrenerge reseptoragonister (42, 44), og har tradisjonelt blitt brukt i blodtrykksbehandling (45). Guanfacin er en selektiv α_{2A} -reseptoragonist, mens klonidin binder til både α_{2A} -, α_{2B} - og α_{2C} -reseptorer (45). Effekten på symptomer ved ADHD/HF utøves av disse legemidlene trolig gjennom økt noradrenerg signaltransmisjon i prefrontal cortex (45). Guanfacin har ADHD/HF som godkjent indikasjon i Norge (44), mens klonidin ikke er godkjent i behandling av ADHD/HF i Norge (42).

5.6.5 MEDIKAMENTELL BEHANDLINGSEFFEKT

Det har blitt dokumentert i kortvarige studier at medikamentell behandling har effekt ved blant annet å øke konsentrasjon og impulskontroll og redusere hyperaktivitet (4, 20, 21), men størrelsen på effekten er usikker (6). Den medikamentelle behandlingen har trolig også sekundære effekter som bedret sosialt samspill (21). En 14 måneder lang studie (4) har vist at medikamentell behandling, eventuelt kombinert med atferdsterapi, reduserer symptomene og gir bedre effekt enn atferdsterapi alene, eller vanlig oppfølging i lokalt helsevesen. Langtidseffekten av den medikamentelle behandlingen er i mindre grad undersøkt, hovedsakelig fordi det er vanskelig å gjennomføre slike studier. Dermed har man ikke god evidens for hvordan medikamentell behandling av barn og ungdommer med ADHD/HF påvirker funksjonen i voksen alder (21).

Flere oversiktsartikler har pekt på at metylfenidat og amfetaminer gir størst symptomreduksjon (omtrent én standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD)), mens effekten er mindre (0,7 SMD) for de noradrenerge medikamentene (atomoksetin og guanfacin) (37, 46, 47). Enkelte har hevdet at amfetaminer har bedre effekt enn metylfenidat (46, 48), men dette er usikkert og kan skyldes metodiske begrensninger ved forskningen.

5.6.6 BIVIRKNINGER VED MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Generelt kan bivirkningene ved bruk av medisiner i behandlingen av ADHD/HF klassifiseres som milde til moderate (25). Mindre alvorlige bivirkninger er relativt vanlige (25), og de fleste kan håndteres av klinikere på en slik måte at behandlingen kan fortsette (49).

De sentralstimulerende medikamentene har en relativt lik bivirkningsprofil (3). De vanligste er nedsatt appetitt, søvnforstyrrelser, magesmerter og hodepine. Andre vanlige bivirkninger er vekttap, irritabilitet, humørsvingninger, hjertebank og lett økning av puls og blodtrykk (20, 21, 41). Atomoksetin kan gi mange av de samme bivirkningene som nevnt over, men gir i mindre grad søvnforstyrrelser (21, 43).

Når det gjelder alvorlige bivirkninger er datagrunnlaget for lite til å kunne komme med en sikker konklusjon (6), og det har vært knyttet bekymring vedrørende enkelte alvorlige bivirkninger. Man antar likevel at medikamentene som benyttes i behandlingen av ADHD/HF i liten grad er assosiert med alvorlige bivirkninger (25).

5.6.7 VALG AV MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Helsedirektoratet (19) anbefaler metylfenidat som førstevalg blant medikamenter. Atomoksetin vil ofte være andrevalget. Løfter man blikket utover den norske landegrensen vil man se store variasjoner i godkjenning og anbefaling av medikamenter mellom ulike land.

The American Academy of Pediatrics (37) mener at evidensen er særlig sterk for sentralstimulerende medikamenter, altså metylfenidat og amfetaminer. De anbefaler disse som førstelinjebehandling hos skolebarn med ADHD/HF. Evidensen er tilfredsstillende for godkjenning av legemiddelmyndighetene i USA (FDA), men mindre sterk for atomoksetin, guanfacin og klonidin (i synkende rekkefølge) (37). I Australia er både metylfenidat og amfetaminer anbefalt som førstelinjebehandling (3). I Canada anbefales depotformuleringer av metylfenidat, amfetaminer og atomoksetin (3).

Retningslinjene i Europa ligner generelt de vi har i Norge. Metylphenidat er ansett som førstevalg, atomoksetin er i utstrakt bruk til tross for svakere effekt og amfetaminformuleringer er mindre tilgjengelige og brukes lite (3). I Storbritannia er deksamfetamin godkjent, men ”The National Institute of Health and Care Excellence” anbefaler det kun hos barn som ikke responderer på maksimal tolerabel dose metylphenidat (3, 39).

The American Academy of Pediatrics anbefaler metylphenidat som førstevalg i medikamentell behandling av førskolebarn, på lik linje med norske myndigheter. Dette er utenfor medikamentets godkjenning i USA og Norge, men det hevdes at det er det beste alternativet for denne aldersgruppen. Indikasjonen for medikamentell behandling er strengere hos

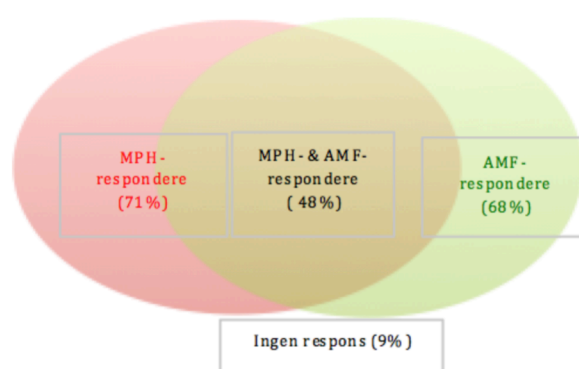
førskolebarn (37). Valg av medikament er også avhengig av komorbiditet og bivirkninger. Det er stor variasjon i misbrukspotensialet til de ulike medikamentene og de ulike formuleringene (19, 39). Atomoksetin vil i følge norske retningslinjer (19) vanligvis være førstevalget ved misbruksrisiko.

5.6.8 RESPONS PÅ MEDIKAMENTELL BEHANDLING

Hodgkins et. al gjennomførte en metaanalyse med 318 deltagere der de sammenlignet behandling med metylfenidat og amfetaminer i overkrysningsstudier. Responsraten på enten metylfenidat eller amfetaminer er ca. 70 % (3). Hvis de som ikke responderer på metylfenidat byttet til amfetamin, eller motsatt, blir den kumulative responsraten ca. 91 % (3). Noen mener at den kumulative responsen kan være så høy som 95 % (3, 21). 48 % responderer både på amfetamin og metylfenidat, mens 23 % kun responderer på metylfenidat og 20 % kun på amfetamin (se utredning).

Det er ofte god grunn til å forsøke et alternativt medikament hvis førstevalget ikke gir ønsket virkning. Det gjelder både ved uteblitt effekt og hvis man ønsker å bytte medikament pga. bivirkninger. Ved effekt av ett medikament vil det fortsatt være høy sannsynlighet for respons med et annet medikament (71 % ved bytte fra amfetamin til metylfenidat og 68 % ved bytte fra metylfenidat til amfetamin, se utredning). Det anbefales i utgangspunktet at man bytter medikament fremfor å kombinere dem.

Figur 4. Venn-diagram som illustrer forholdet mellom de som responderer på metylfenidat og amfetamin.



Tallene er hentet fra Hodgkins et al. (3). Sannsynligheten for metylfenidat(MPH)-respons og samtidig amfetamin(AMF)-respons ble ikke oppgitt direkte i studien. Denne sannsynligheten ble funnet ved bruk av den generelle addisjonssetningen:

A = respons på behandling med metylfenidat

B = respons på behandling med amfetamin

$$P(A \cap B) = P(A) + P(B) - P(A \cup B)$$

$$P(A \cap B) = 71 \% + 68 \% - 91 \% = 48 \%$$

Utredning.

$$P(\text{kun A og ikke B}) = P(A) - P(A \cap B) = 71 \% - 48 \% = 23 \%$$

$$P(\text{kun B og ikke A}) = P(B) - P(A \cap B) = 68 \% - 48 \% = 20 \%$$

Ved å anvende produktsetningen finner man at:

$$P(B|A) = P(A \cap B) / P(A) = 48 \% / 71 \% = 68 \%$$

$$P(A|B) = P(A \cap B) / P(B) = 48 \% / 68 \% = 71 \%$$

5.7 FORLØP, KOMPLIKASJONER OG PROGNOSE

ADHD/HF er en tilstand forbundet med forskjellige problemer i alle faser av livet. Tilstanden rammer særlig sosiale, utdanningsrelaterte og yrkesrelaterte forhold, og problemene forverres ved komorbide lidelser (21). Hos førskolebarn vil symptomer på hyperaktivitet og impulsivitet være tilstede, men det vil være vanskelig å skille disse fra normalen. Tydelige symptomer vil høyst sannsynlig persistere, og den tidlige debuten kan være tegn på alvorlig sykdom. Problemene vil være særlig synlige i barneskolealder med de krav skolegang stiller, og disse barna får i gjennomsnitt dårligere skoleresultater enn andre. Også utenfor klasserommet gir lidelsen problemer med hverdagsfunksjonen for mange, særlig i interaksjon med andre. Det kan ofte virke som om de mangler empati og/eller er rigide. Deres lek kan bli intens og sluttresultatet kan for noen bli vanskeligheter med å få venner, upopularitet og/eller isolasjon (19).

Ofte skjer det en modning med alderen, og hyperaktiviteten blir mindre synlig. Men ettersom det stilles høyere krav til egen organisering av hverdagen, kan disse problemene forverres i ungdomstiden (19). Symptomene som helhet tenderer til å reduseres med økende alder (21). Det er usikkert hvor mange som fortsatt oppfyller diagnosen ADHD/HF i voksen alder (19); kanskje er det rundt 15 % som fortsatt oppfyller diagnosekriteriene (21). De fleste, trolig omkring to av tre, vil fortsatt ha funksjonsvansker på grunn av tilstanden. Problemene kan være knyttet til relasjoner og/eller sosioøkonomiske forhold (19). Utviklingen gjennom livet varierer i stor grad mellom individer og noen lærer mestringsstrategier som gjør at de fungerer godt (21). Tilstanden er også knyttet til risikoatferd, økt fare rusmiddelmisbruk (19) og økt hyppighet av ulykker (21).

6 METYLFENIDATS HISTORIE

Siden introduksjonen av farmaka i behandlingen av hyperaktivitet, har metylfenidat hatt en ledende rolle i både behandling og forskning. Det har vært det foretrukne medikamentet i nærmest 50 år og har hatt en enorm innvirkning på utviklingen av behandlingen, så vel som diagnostiseringen av ADHD/HF (18).

Metylfenidat ble første gang syntetisert i 1944 av Leonardo Panizzon. Molekylet har to stereosentere og fire mulige isomerer. Produktene som først ble markedsført var et racemat av alle fire. Det ene isomerparet hadde uheldige virkninger, og det ble ekskludert fra produktet (18, 50). Metylfenidat ble produksjonspatentert i 1950 og brukspatentert i -54 av CIBA Pharmaceuticals (nå Novartis) til behandling av psykiatiske lidelser med handelsnavnet Ritalin (18, 51). Racematet har overlevd som legemiddel frem til i dag (18).

Deksmetylfenidat er den farmakologisk mest aktive isomeren og ble patentert i år 2000. Handelsnavnet er Focalin, og produktet selges blant annet i USA. Både det racemiske produktet av metylfenidat og det relativt nye deksmetylfenidat markedsføres i dag av ulike legemiddelprodusenter i flere administrasjonsformer (18).

Psykiateren Charles Bradley mente ved utgangen av 1930-tallet å kunne bevise en bedring av hyperaktive barns symptomer ved bruk av racemisk amfetamin (18, 52). På tross av dette ble Panizzons oppdagelse gjennom 1950- og 1960-tallet i første rekke benyttet mot lidelser som depresjon, barbituratoverdose, letargi og narkolepsi. Illustrativt nok fikk stoffet sitt første handelsnavn, Ritalin, etter Panizzons kone Rita, som brukte metylfenidat for å øke blodtrykket når hun spilte tennis (18).

Allerede før behandling av ADHD/HF ble det dominerende bruksområdet for metylfenidat viste stoffet seg som et nyttig verktøy i forskning på biologiske mekanismer ved psykiatiske lidelser. Dopamins rolle ved schizofreni og ved misbruk og avhengighet av sentralstimulerende stoffer er eksempler (18).

Metylfenidat sto sentralt i forskningen på behandlingen av hyperaktivitet med sentralstimulerende stoffer på 70- og 80-tallet. Salget av metylfenidat økte i takt med økende interesse for diagnostikk av ADHD/HF. Det ble anbefalt som førstevalg i medikamentell behandling av diagnosen og hadde i flere tiår tilnærmet monopol (18).

Metylfenidat ble et av få medikamenter som har gjennomgått et såkalt ”kiralt skifte”, da deksmetylfenidat ble lansert og markedsført tidlig på 2000-tallet. Et kiralt skifte innebærer at et stoff produsert i racemisk form blir relansert, men da kun som den ene isomeren. Dette skjer ofte uten et godt forskningsgrunnlag (18).

Samtidig gikk, og går, debatten om ADHD/HF som diagnose. Ønsket om en markør for diagnosen og biomarkører for individuell prediksjon av medikamentell behandlingseffekt har vært stort. Arbeidet mot dette har til nå har gitt verdifull informasjon om sentralstimulerende stoffers virkning på mentalt funksjonsnivå og dopamins effekt (18).

I egenskap av å være et sentralstimulerende stoff, har metylfenidat også fått en rolle blant såkalte ”smart drugs”; medikamenter som nyttes for bedret mental yteevne. Også her er metylfenidat å finne i sentrum av debatten. Hva man kan tillate seg av medikamentbruk hos friske individer, og hva som skiller bruken av et medikament som metylfenidat fra andre mer sosialt aksepterte metoder for å fremme konsentrasjon og hukommelse, er sentrale spørsmål (18). Hvilken virkning slike medikamenter har hos allerede friske individer er foreløpig ikke godt kjent (53).

Det har lenge vært bekymringer for bivirkninger ved bruk av metylfenidat, og spørsmål vedrørende barns bruk av medikamentet dominerer. En stor, prospektiv observasjonsstudie (54) er nå i oppstartsfasen for å kartlegge dette bedre (18).

Risiko for avhengighet er som for de fleste andre sentralstimulerende medikamenter til stede. Metylfenidat ble derfor allerede i 1971 plassert på Schedule II av Drug Enforcement Administrations (18). Schedule II gjelder stoffer med stort potensiale for misbruk, der bruk leder til alvorlig psykisk og fysisk avhengighet. Stoffene vurderes som farlige, og andre eksempler er metadon og oksykodon (55). I Norge klassifiseres metylfenidat som et reseptgruppe-A-preparat (56).

Metylfenidat har en lang historie. Det har i behandling og forskning fulgt ADHD/HF tett fra start, så tett at det noen ganger er vanskelig å skille legemidlet og diagnosen fra hverandre. Medikamentet har initiert forskning, skapt debatt, og vært en enorm salgssuksess (18).

7 KJEMI

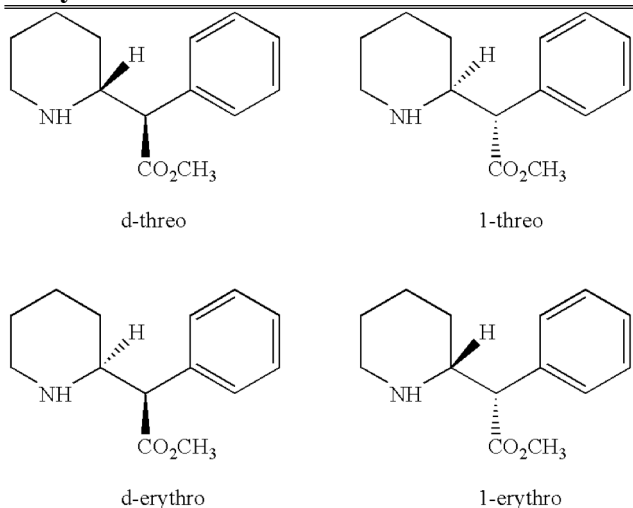
7.1 STRUKTUR

Metylfenidats systematiske navn er metyl-2-fenyl-2-(2-piperidyl)acetat med molekylformel $C_{11}H_{19}NO_2$.

Molekylmassen er 233.31 g/mol og smeltepunktet er 74 grader Celsius.

Molekylet har to stereosentre som gir fire mulige isomerer. Disse kan deles i to par: erythro- og threo-metylfenidat. De fleste legemidler som inneholder metylfenidat er et racemat av threo-isomerene (18).

Figur 5. De fire mulige stereoisomerene av metylfenidat.



Faksimile fra Krsek (8).

7.2 ABSORPSJON OG DISTRIBUSJON

48-96 timer etter peroralt inntak er 78-97 % av inntatt dose utskilt i urin og 1-3 % i feces. Mindre enn 1 % av legemiddeldosen blir skilt ut umetabolisert i urin (57). Dette indikerer relativt fullstendig absorpsjon ved enteral administrasjon (58). Ved peroral administrasjon er tiden før maksimal serumkonsentrasjon oppnås (t_{max}) mellom en og tre timer (18, 57, 58). Data varierer mellom studier og det er beskrevet betydelig individuell variasjon (57, 58). Inntak av medikamentet sammen med mat er et tema som diskuteres i litteraturen. Det ser likevel ikke ut til å påvirke kinetikken i særlig stor grad, men absorpsjonen av stoffet kan akselereres eller forsinkes avhengig av blant annet fettinnholdet i kosten (18).

Metylfenidat har en rask distribusjonsfase, og ca. 10-20 % av stoffet er proteinbundet. Det er den frie fraksjonen av et stoff som er farmakologisk aktivt og som kan krysse membraner. Metylfenidat er fettløselig, og en stor andel av legemiddelet vil da kunne gå over i CNS (sentralnervesystemet) (58). I sirkulasjonen er blod/plasma-forholdet av legemiddelet anslått til å være 0,7-0,8 (59). Etter en intravenøs dose på 10 mg metylfenidat, ble gjennomsnittlig

distribusjonsvolum beregnet til 2,65 L/kg (SD 1,11) for d-enantiomeren og 1,8 L/kg (SD 0,91) for l-enantiomeren (58, 59).

7.3 METABOLISME

Peroralt racemisk metylfenidat har en absolutt biotilgjengelighet mellom 0,11 og 0,53 (18, 57). Dette indikerer betydelig presystemisk eliminasjon av stoffet, altså førstepassasje-metabolisme (18, 57). Ved peroral administrasjon er biotilgjengeligheten til isomeren d-metylfenidat langt større enn for l-metylfenidat. Det er altså en isomer-selektiv presystemisk eliminasjon (57-59). Ved presystemisk eliminasjon er den katalytiske effekten på de-esterifiseringen av d-metylfenidat 10-40 ganger lavere enn for l-metylfenidat (18). Denne isomer-selektive metabolismen vedvarer også i mindre grad etter stoffet har nådd den systemiske sirkulasjonen. Man vil derfor hovedsakelig finne d-metylfenidat i kroppen (18, 58).

Metylfenidat metaboliseres hovedsakelig i lever ved deesterifisering til ritalinsyre. Omtrent 80 % av inntatt legemiddel skilles ut i form av denne inaktive metabolitten (57). Utover ritalinsyre er det beskrevet dannelse av ulike hydroksylerte metabolitter. De dannes i langt mindre grad enn ritalinsyre (18), men har i en dyrestudie blitt tilskrevet en viss farmakologisk egenaktivitet. Metabolitten para-hydroksymetylfenidat ble i nevnte studie rapportert å øke lokomotorisk aktivitet i større grad enn metylfenidat. Man kan derfor anta at noe av metylfenidats farmakologiske effekt kan tilskrives metabolitten (60).

Halveringstiden til metylfenidat varierer mellom to og tre timer. Noen hevder at halveringstiden er kortere hos barn enn voksne, mens dette bestrides av andre (18, 57-59). Halveringstiden er likevel så kort at man ved administrasjon av langtidsvirkende legemiddel én gang daglig eller kortidsvirkende to ganger daglig ikke vil oppnå likevekt, og legemiddelet vil ikke gjenfinnes i sirkulasjonen dagen etter (21)

7.4 LEGEMIDDELFOMULERINGER

I dag markedsføres det på verdensbasis flere ulike administrasjonsformer av metylfenidat: korttids- og langtidsvirkende legemiddel i perorale formuleringer og langtidsvirkende legemiddel som i plasterformulering (57). I dag består de fleste formuleringene av én del som frigis umiddelbart og én del som frigis i et lavere tempo. Fordelingen mellom hurtigvirkende og langtidsvirkende andel varierer mellom de ulike formuleringene: fra ca. 20:80 til 50:50.

For å oppnå langtidsvirkende egenskaper benytter de forskjellige selskapene ulike teknologi. Kapsler med modifisert frigjøring (Medikinet) og tabletter med membranstyrt frigjøring (Concerta) er to eksempler (61).

Effekten av metylfenidat følger plasmakonsentrasjonen gjennom dagen. $T_{\max}$, maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) og total legemiddelbelastning over tid (AUC) er noe av det som varierer mellom preparatene. De farmakokinetiske forskjellene gir derfor klinikerne mulighet til å individualisere medisineringsen. Mens et skolebarn kanskje trenger en kort $t_{\max}$ og en virkning som gir seg relativt fort utover dagen, vil en voksen gjerne ha andre behov, med symptomkontroll lengre utover ettermiddagen og kvelden. Hvordan preparatet administreres og om det kan inntas med mat er av praktisk betydning (61).

Variasjonen i kinetisk profil er således også en fallgrube. En metylfenidatformulering kan ikke anses som generelt bedre enn en annen, da forskjellige pasienter har ulike behov. Det er som nevnt store individuelle forskjeller i farmakokinetikk, og som kliniker er man derfor nødt til å ha god kjennskap til de ulike medikamentene samt praktiske ferdigheter i behandlingsevaluering (61).

Ved skifte mellom to langtidsvirkende formuleringer, er det vanligvis tilstrekkelig å titrere etter størrelsen på den hurtigvirkende komponenten. Hvis det for eksempel er ønskelig med bedre symptomkontroll på ettermiddagen, kan et bytte fra en 50:50-formulering til en 22:78-formulering være et alternativ. En dobling av legemiddeldosen vil da være et rimelig utgangspunkt (61). Langtidsvirkende deksmetylfenidat og metylfenidat i plasterform vil naturligvis skille seg fra denne regelen. Transdermal metylfenidat unngår førstepassasjemetabolisme, og legemiddelet må dermed doseres lavere (57). Det samme må deksmetylfenidat, som ikke blir metabolisert like raskt som det racemiske produktet. De to sistnevnte legemidlene er for øvrig ikke tilgjengelige i Norge.

7.5 FARMAKODYNAMIKK

Metylfenidat utøver sin farmakologiske virkning hovedsakelig ved blokkade av dopamintransporter (DAT) og noradrenalintransporter (NET) (18). DAT sin funksjon er reopptak av dopamin fra synapsespalten, og dette er nervecellens hovedmekanisme for å fjerne dopamin etter initial signalisering. Ved å blokkere reopptaket økes konsentrasjonen av dopamin ekstracellulært og i synapsespalten, slik at både kraften og varigheten av

nervesignalet øker (62). Binding av metylfenidat til ulike α_2 -adrenerge reseptorer er blitt rapportert, og man antar dette har innvirkning på legemiddelets terapeutiske virkning (18).

Metylfenidats affinitet for DAT er nesten ti ganger så stor som for NET. Samtidig er d-isomeren av metylfenidat langt mer potent enn l-isomeren. Det ser ut til at d-metylfenidat binder mer spesifikt til subkortikale strukturer, særlig striatum, og at l-metylfenidat binder seg mer uspesifikt. En studie på barn indikerer at l-metylfenidat ikke har noen klinisk relevant effekt på kjernesymptomene ved ADHD/HF (57).

Med en plasmakonsentrasjon av metylfenidat på 6 ng/ml målt to timer etter legemiddelinntak finner man 50 % blokade av DAT. Dette tilsvarer en legemiddeldose på 0,25 mg/kg og er antatt å være den minste effektive terapeutiske dosen (57).

Hvordan blokade av DAT og NET nevrokjemisk fører til klinisk effekt er fortsatt uklart (62). Det er relativt stor variasjon i klinisk respons på metylfenidat, og det hevdes at mengden DAT har betydning for medikamentell respons. Påstanden underbygges av forsøk som viser høyere nivå av DAT hos personer med ADHD/HF (18).

En nyere hypotese beskriver sammenhengen mellom dopamin og kognitiv prestasjon som en omvendt u-kurve; en profil der både for mye og for lite dopamin og noradrenalin i prefrontal cortex kan redusere kognitiv kontroll. Det store spennet i beskrevet biotilgjengelighet kan også bidra til å forklare den individuelle variasjonen i klinisk respons (57). Det er beskrevet genetisk polymorfisme i DAT og andre CNS-proteiner, og disse polymorfismene ser ut til å påvirke effektstørrelsen og bivirkningsrisikoen (18).

7.6 LEGEMIDDELINTERAKSJONER

Mesteparten av en inntatt dose metylfenidat metaboliseres til en inaktiv metabolitt via enzymet karboksylesterase, CES1A1. Ulike stoffer som inhiberer dette enzymet er fluoksetin, tioridazin, perfenazin og aripiprazol (57). Førstnevnte er en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) mens de tre siste er antipsykotiske legemidler.

Karbamazepin kan i følge kasusrapporter redusere effekten av metylfenidat, men dette har ikke blitt bekreftet i systematiske studier. Økt metabolisme av metylfenidat kan være en forklaring (63).

CYP2D6 og CYP2C9 inhiberes av metylfenidat, og interaksjoner kan derfor oppstå med legemidler som metaboliseres av disse isoenzymene. Det er også beskrevet hemmende virkning på metabolismen av noen antiepileptiske legemidler, psykofarmaka og trisykliske antidepressiva (57). Interaksjon med kumarin- og etylbiskoumacetat-antikoagulantia er rapportert, men denne effekten har ikke blitt bekreftet i større studier (64). Warfarin er et produkt av kumarin og den eneste av disse typene antikoagulantia registrert i Norge (65). Kombinert med trisykliske antidepressiva vil man også kunne få en additiv virkning av noradrenalinreopptakshemming (57). Av samme grunn vil man unngå å kombinere metylfenidat med monoamino-oksidasehemmere (63), kokain og andre legemidler som bidrar til en sympatikomimetisk effekt (21). Akatisi og dyskinesi har i enkelttilfeller blitt rapportert ved samtidig bruk av psykofarmaka (57).

Kombinasjon med SSRI er vanligvis godt tolerert, men det har blitt beskrevet tilfeller av epileptiske anfall. Det diskuteres også om SSRI kan ha en genregulerende funksjon i CNS, som eventuelt kan øke avhengighetspotensialet til metylfenidat (57).

Hvis metylfenidat administreres sammen med etanol, kan absorpsjonshastigheten øke og dermed også konsentrasjonen av metylfenidat. Dette kan øke misbrukspotensialet til legemiddelet, og ved samtidig alkoholmisbruk eller -avhengighet kan derfor andre medikamenter med fordel vurderes (66).

Effekten av sedativa, som benzodiazepiner, vil naturlig nok reduseres ved samtidig bruk av metylfenidat (63).

8 FORSKRIVNING

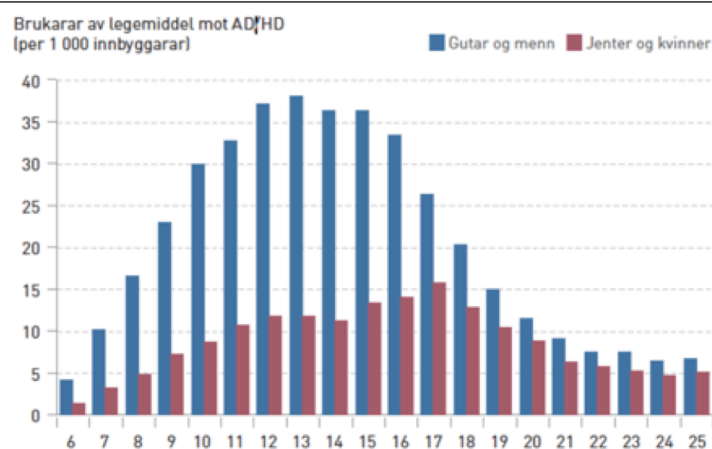
I Norge benyttes kun metylfenidats racemiske produkt. Deksmetylfenidat, det rene produktet av d-thero-isomeren, er altså ikke godkjent i Norge (12, 19). Metylfenidat er i Norge registrert under handelsnavnene Concerta, Equasym depot, Medikinet, Methylphenidate Sandoz og Ritalin. Samtlige kommer i langtidsvirkende formuleringer. Concerta og Methylphenidate Sandoz markedsføres i form av depottabletter, mens Equasym depot, Medikinet og Ritalin i form av kapsler med modifisert frisetting. Medikinet og Ritalin markedsføres også i form av tabletter med umiddelbar frisetting (67). Siden høsten 2002 har langtidsvirkende metylfenidat vært godkjent for bruk i Norge (5).

Tabell 3. Forbruk av medikamenter ved ADHD/HF.

ATC	ATC level name (DDD value)	DDD/1000 inhabitants/day				
		2011	2012	2013	2014	2015
N06B	Psykostimulantia, midler mot ADHD og nootropika	7,13	7,64	7,95	8,54	9,23
N06BA	Sentralt virkende sympatomimetika	7,09	7,60	7,91	8,50	9,21
N06BA01	Amfetamin (15 mg) ¹⁾	0,09	0,11	0,12	0,14	0,12
N06BA02	Dexamfetamin (15 mg) ¹⁾	0,43	0,50	0,58	0,65	0,69
N06BA04	Metylfenidat (30 mg)	6,28	6,72	6,93	7,36	7,70
N06BA07	Modafinil (0,3 g)	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06
N06BA09	Atomoksetin	0,25	0,23	0,24	0,26	0,27
N06BA12	Lisdeksamfetamin (30 mg)				0,04	0,36

Tallene er hentet fra omsetningen av medikamenter for ADHD/HF fra grossist til apotek. Faksimile fra Sakshaug et al. (10). DDD: definert døgndose.

Figur 6. Bruk av medikamenter mot ADHD/HF i ulike aldersgrupper.



Antall personer per 1000 innbyggere i Norge i 2008 som løste ut minst én resept på metylfenidat, atomoksetin, rasemisk amfetamin eller deksamfetamin, etter kjønn og alder. Faksimile fra Lillemoen et al. (5).

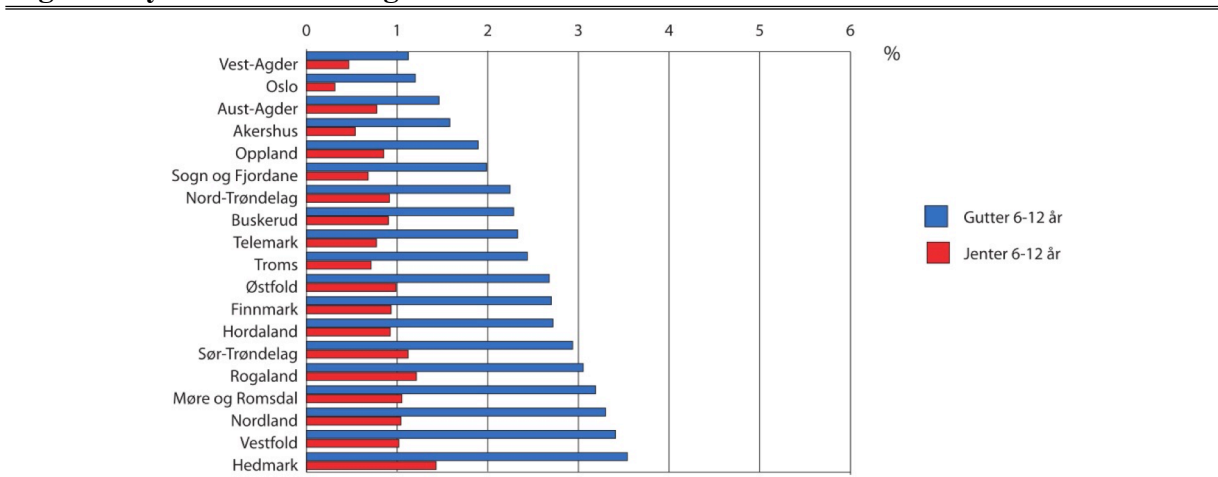
I 2014 ble det i Norge skrevet ut legemidler for ADHD/HF til totalt 11 497 gutter (3,0 %) og 4 376 jenter (1,2 %). Tallene viser til individer som fikk utlevert legemiddelet minst én gang i løpet av året (12). Andelen barn som får medikasjon ved ADHD/HF økte frem til 13 års alder for gutter (4,6 %) og frem til 16 års alder for jenter (1,8 %), for deretter å falle. Det var i 2014 flere gutter enn jenter som brukte slike legemidler i alle aldersgrupper (12).

I aldersgruppen 6-17 år har andelen gutter som får legemidler for ADHD/HF økt fra 2,3 % i 2005 til 3,0 % i 2010, og andelen blant jenter har økt fra 0,7 % til 1,1 %. Siden 2010 har disse tallene ligget relativt stabilt på 3 % for gutter og litt over 1 % for jenter. Forholdet mellom gutter og jenter har vært relativt konstant på omkring 3:1 i tidsperioden 2005-2014. Av tallene fra 2014 kan man i tillegg lese en tydelig nedgang i bruken av slike legemidler for begge kjønn fra midten av tenårene. Kjønnforskjellen i andel medisinerende individer minker også, og ved 24 års alder er forskjellen tilnærmet utlignet (12).

Helsedirektoratets statusrapport fra 2016 sammenstiller tall fra norsk pasientregister og reseptregisteret og finner at omkring 80 % av barn diagnostisert med ADHD/HF i spesialisthelsetjenesten fra 2008 til 2013 hadde mottatt minst én resept på legemidler for diagnosen. Andelen førskolebarn under behandling med legemidler for ADHD/HF er i Norge svært lav og har sunket jevnt (12).

Med forskrivningstallene fra 2014 som utgangspunkt ser man betydelige fylkesvise forskjeller i bruken av metylfenidat. I Hedmark fikk 5,6 % av guttene i aldersgruppen 13-17 år legemidler for ADHD/HF, mens tallet for samme gruppe i Oslo var 2,1 % (12).

Figur 7. Fylkesvis utlevering av medikamenter for ADHD/HF.



Prosentandelen barn (6-12 år) som fikk utlevert et medikament for ADHD/HF i løpet av 2014 fordelt på kjønn og fylke (12). Med medikament menes alle som er godkjent i behandling i Norge.

Utenfor Norges landegrenser er det også store geografiske forskjeller i foreskriving av medikamenter for ADHD/HF. I 2005 var andelen amerikanske barn som fikk medikamenter for ADHD/HF omtrent ti ganger høyere enn britiske, to til fire ganger høyere hos tyske sammenlignet med britiske barn i 2006, og mer enn fire ganger høyere hos nederlandske barn enn britiske barn i 2006. Halvparten så mange franske som britiske barn fikk forskrevet slike medikamenter. Det var også store forskjeller i behandlingspersistens mellom landene (68).

Innad i Norden er også forskjellene tydelige. Andelen individer som fikk forskrevet medikamenter for ADHD/HF i 2007 varierte fra 12 per 1000 på Island til 1 per 1000 i Finland. Andelen fordelt på alder var også ulikt mellom landene. Forskrivningen var for finske gutter i 2007 høyest i aldersgruppen 7-10 år, mens det i Norge, Island og Sverige var høyest i aldersgruppen 11-15 år (69).

Enkelte argumenterer for at den geografiske variasjonen i medikamentbruk ikke er et uttrykk for prevalensen av ADHD/HF, som er vist relativt stabil verden over, men et uttrykk for kliniske trender og helsepolitikk. Eksempler på faktorer som kan påvirke foreskrivingspraksisen er legemiddeltilgjengelighet, tilgjengelighet av alternativ behandling, klinisk praksis og nasjonale retningslinjer (69).

Av legemidler for ADHD/HF stod i 2008 kort- og langtidsvirkende metylfenidat for henholdsvis 35 % og 51 % av innløst forskrivingsvolum i definerte døgndoser til voksne og 11 % og 83 % av volumet til barn og unge (5). I Storbritannia sto metylfenidat for 94 % av forskrevet medikamentvolum for ADHD/HF hos barn i 2013 (68). På samme måte som i Norge (5) representerer metylfenidat i langtidsvirkende formulering en økende andel av det totale forskrevne volumet. Forskrivning av korttidsvirkende legemiddel har i Storbritannia holdt seg stabilt mellom år 2000 og 2014. I samme tidsperiode ble det en dobling av forskrevet langtidsvirkende medikament til et nivå to ganger høyere enn den korttidsvirkende formuleringen (68).

I de nordiske landene er det en viss variasjon i hvilke medikamenter som er tilgjengelige og som har mulighet for refusjon. Metylfenidat er det eneste stoffet som er markedsføringsgodkjent og refunderes i alle de nordiske landene, og 83 % av medikamentvolumet som ble skrevet ut for ADHD/HF i 2007 inneholdt metylfenidat (69).

For personer som hentet ut legemiddel for ADHD/HF for første gang i 2005, var ett- og treårspersistensen henholdsvis 76 % og 53 %. Kvinner benytter i gjennomsnitt medikamentet lengre enn menn. Studier antyder sammenheng mellom bruk av langtidsvirkende metylfenidat og økt behandlingstid (5).

Følgende leger kan rekvirere sentralstimulerende legemidler i Norge, og det siteres fra Legemiddelforskriften kapittel 7:

- *Lege med spesialistgodkjenning innen barne- og ungdomspsykiatri, pediatri, psykiatri eller nevrologi.*
- *Andre leger som har pasient(er) som viderefører behandling med sentralstimulerende legemidler. Det er et vilkår behandlingen er startet opp av lege med spesialistgodkjenning (jf. punkt 1)), eller av lege som helsedirektoratet har gitt rett til rekvirering av sentralstimulerende legemidler på annet grunnlag enn spesialistgodkjenning. Rekvirerende lege må forsikre seg om at dette vilkåret er oppfylt og føre nødvendige opplysninger om dette på resepten.*

Det er en forutsetning at legene har rett til å rekvirere legemidler i reseptgruppe A. Tillatelsen gjelder fra 2. januar 2014.

Vedtaket omfatter følgende virkestoffer: metylfenidat, racemisk amfetamin, deksamfetamin, deksstrometylfenidat og lisdeksamfetamin (70, kapittel 7).

9 KLINISK RELEVANS AV EFFEKTMÅL

9.1 STANDARDISERT GJENNOMSNIITTLIG FORSKJELL

SMD blir brukt i metaanalyser for å oppsummere resultatet når studier bedømmer samme utfall på forskjellige måter. For eksempel finnes det flere skalaer som måler symptomer på ADHD/HF, og resultatene må standardiseres før sammenslåing. SMD uttrykker intervensjonseffekten i hver enkelt studie relativ til variabiliteten som observeres. Denne metoden forutsetter at forskjeller i standardavvik mellom studier reflekterer forskjeller i skalaene, og ikke reelle forskjeller i studiepopulasjonene (71).

Den totale intervensjonseffekten kan være vanskelig å tolke når den oppgis som SMD. Uten veiledning vil klinikere og pasienter ha lite kunnskap om SMD-tolking, og det er derfor nyttig å bruke en metode for å gjøre data mer klinisk relevant (71).

En generell tommelfingerregel for tolkning av SMD kan benyttes og er lik på tvers av ulike fagfelt. 0,2 representerer en liten effekt, 0,5 en moderat effekt og 0,8 en stor effekt. Noen mener at slike tommelfingerregler er problematiske fordi viktigheten av forandringen for pasienten er avhengig av konteksten og ikke egner seg for en slik generalisering (71).

En annen metode er å transformere SMD tilbake til gjennomsnittlig forskjell for enheten som brukes i en spesifikk studie. For å kunne vurdere den kliniske relevansen av en gjennomsnittlig forskjell bør man kjenne den minste klinisk relevante forskjellen for den aktuelle skalaen, denne benevnes ”minimal clinically important difference” (MCID). MCID bør oppgis hvis den er kjent og holdes opp mot gjennomsnittlig forskjell for aktuelt utfall (71).

9.2 ADHD RATING SCALE

ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS-IV) har blitt brukt i stort omfang som effektmål i kliniske studier av ADHD/HF siden lanseringen i 1998 (38, 72). I 2016 kom en ny versjon, ADHD Rating Scale-V (ADHD-RS-V), som ble justert med tanke på forandringene gjort i DSM-V (2013) (15, 32). Den ble opprinnelig designet i en hjemme- og en skoleversjon, som skal fylles ut av henholdsvis foreldre og lærere (38), men det finnes også en versjon for klinikere (15). ADHD-RS-IV/V er beregnet og validert for bruk hos barn og ungdom (38).

ADHD-RS-IV/V baserer seg på de 18 kjennetegnene for konsentrasjonsvansker, hyperaktivitet og impulsivitet som brukes for å diagnostisere ADHD i DSM. Det er dermed en sjekkliste for symptomer på ADHD og forsøker å måle atferd assosiert med ADHD. For hver av de 18 kjennetegnene klassifiseres frekvensen av atferden som "never or rarely" (null poeng), "sometimes" (ett poeng), "often" (to poeng) eller "very often" (tre poeng). For hvert av de 18 spørsmålene kan man få 0-3 poeng og totalt 0-54 poeng. Høyere poengsum antyder økende sykdomspåvirkning. Poengsummen konverteres avhengig av alder og kjønn til aktuell persentil for pasienten (38). Testen har tilstrekkelig validitet og reliabilitet (15, 73). En begrensning er dårlig spesifisitet for å skille undergruppene av ADHD (15).

9.2.1 CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS

En anerkjent metode for å bestemme MCID er å sammenligne den aktuelle skalaen med en mer altomfattende skala, for eksempel Clinical Global Impressions (CGI). I en CGI-skala blir klinikerens bedt om å gjøre en generell vurdering av pasientens funksjon, symptomer og bivirkninger. CGI er derfor mer intuitiv for en kliniker og korresponderer trolig bedre med den kliniske hverdagen (15).

Ofte brukes to typer CGI, CGI-Severity (CGI-S) og CGI-Improvement (CGI-I). I førstnevnte rangeres alvorligheten av pasientens symptomer basert på erfaring med den aktuelle pasientpopulasjonen. Skalaen går fra én - "normal, not ill" til syv - "very severely ill". I CGI-I vurderes forandring i symptomer basert på erfaring med den aktuelle pasientens grunnivå. Skalaen går fra én - "very much improved" til syv - "very much worse" og fire representerer "no change" (15). CGI-S skiller seg altså fra CGI-I ved at man i førstnevnte spør om alvorligheten på et bestemt tidspunkt, mens man i sistnevnte evaluerer forandring over tid.

9.2.2 MCID FOR ADHD-RS

ADHD-RS blir i mindre grad brukt i klinisk praksis enn i studier. Tolkning av studieresultater er vanskelig (15) og MCID bør derfor oppgis. Dette er nødvendig for å vurdere den kliniske relevansen av et statistisk signifikant resultat. Vi har funnet to studier som beskriver MCID for ADHD-RS-IV.

Den første ble publisert i 2005 av Zhang og medarbeidere (74). Data ble hentet fra en studie gjort på effekten av atomoksetin hos 604 barn og ungdom mellom fem og 15 år på 33 steder i

14 land. De hadde ikke CGI-I-data tilgjengelig, som de selv skrev ville vært det beste alternativet. De benyttet i stedet CGI-S og estimerte CGI-I ved å sammenligne CGI-S på to tidspunkter. Slik har Zhang et al. funnet MCID for ADHD-RS-IV (0-54 poeng) til å være -6,6 poeng. MCID varierer avhengig av ADHD-RS-IV-utgangspunkt: -7,7 poeng (ADHD-RS-IV ≤ 36), -7,6 poeng (ADHD-RS-IV 37-44) og -5,2 poeng (ADHD-RS-IV ≥ 45). For pasienter med svakere symptomer i utgangspunktet kreves det altså en større reduksjon i ADHD-RS-IV for å oppnå klinisk relevans (74).

I 2010 publiserte Goodman og kolleger en studie som undersøkte relasjonen mellom ADHD-RS-IV (0-54 poeng), CGI-I og CGI-S (15). Studien imøtekom Zhang og kollegers etterlysning fem år tidligere (74), og var i følge forfatterne selv den første i sitt slag (15). Goodman et al. benyttet en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert parallellgruppestudie med lisdexamfetamin hos 285 barn mellom seks og 12 år (15).

Tabell 4. Sammenligning av CGI-I og ADHD-RS.

CGI-I	Grunnskår i ADHD-RS	Absolutt forandring i ADHD-RS.		Relativ forandring i ADHD-RS.	
		Gjennomsnitt (SD)		Gjennomsnitt	
1 – Very much improved	41,5	-33,2	(9,3)	-80%	
2 – Much improved	49,0	-25,5	(7,2)	-52%	
3 – Minimally improved	36,7	-9,9	(6,8)	-27%	
4 – No change		-1,1	(5,2)		
5 – Minimally worse		-0,1	(9,8)		
6 – Much worse		5,3	(5,1)		
7 – Very much worse		10,5	(2,1)		

Sammenligning av absolutt og relativ forandring i ADHD-RS-IV fra grunnivå til sluttnivå med CGI-I ved slutt hos barn. Den teoretiske gjennomsnittlige ADHD-RS gunnskåren i den aktuelle pasientpopulasjonen er ikke oppgitt av Goodman et al., men beregnet av oss ved å dele den absolutte ADHD-RS forandringen på den relative forandringen. Data fra Goodman et al. (15).

Goodman har vist at ”minimally improved” på CGI-I hos barn fra 6-12 år tilsvarer en absolutt gjennomsnittlig forandring i ADHD-RS-IV på -9,9 (SD 6,8) poeng eller en relativ reduksjon på omtrent 27 % (tabell 3). Dette betyr i følge Goodman et al. at man bør tolke en klinisk studie i lys av at man trenger en absolutt forandring i ADHD-RS-IV på omtrent 10-15 poeng, eller en relativ forandring på 25-30 % for at det skal tilsvare ett nivå forandring på CGI-I (15). Ved å benytte metoden beskrevet av Copay et al. har vi funnet at between treatment MCID, som Zhang et al. har beskrevet, tilsvarer -8,8 poeng i Goodman og kollegers studie (75).

I kliniske studier blir ofte en reduksjon på 25-30 % i ADHD-RS og en reduksjon i CGI-I på ”much” eller ”very much” brukt som terskelverdier for respons. Dette uten at ADHD-RS grenseverdien på 25-30 % har vært tilstrekkelig dokumentert. Studien til Goodman et al. tyder

på at denne sammenhengen ikke korresponderer og at man bør vurdere å bruke strengere kriterier enn 25-30 % reduksjon for respons. Goodman et al. har foreslått at 50 % reduksjon i ADHD-RS-IV bør settes som ny standard for klinisk respons, hvis man samtidig mener at man skal ha en symptomreduksjon på "much" eller "very much". 25-30 % eller 10-15 poeng reduksjon i ADHD-RS-IV bør sees på som den minste klinisk relevante forandringen (15).

9.2.3 DISKUSJON

Estimeringen av CGI-I ut i fra CGI-S medfører en mulig feilkilde. Studiepopulasjonen var omtrent dobbelt så stor som i studien til Goodman og kolleger, men likevel ikke veldig stor. Zhang et al. har i tillegg tatt utgangspunkt i en pasientgruppe med et bredere aldersspenn (5-15 år) og inkluderer dermed til en viss grad ungdom. Det ble ikke oppgitt informasjon om spredningen eller usikkerheten i estimatet for MCID, og det vanskeliggjør vurderingen av hvor presist estimatet er. Zhang og kolleger har satt MCID for ADHD-RS-IV til -6,6 poeng reduksjon.

Goodman og kolleger (15) har påpekt at deres studie må vurderes i lys av flere begrensninger. Det var få pasienter i den lave og høye enden av ADHD-RS-IV-skalaen, og skåringen av CGI og ADHD-RS-IV ble gjort av samme person og er dermed ikke uavhengige. Studien inkluderte heller ikke ungdommer og sammenhengen mellom ADHD-RS-IV og CGI for denne gruppen er dermed fortsatt ukjent. Til grunnliggende data var fra en gruppe med omfattende eksklusjonskriterier, som gjør at den skiller seg fra en vanlig pasientpopulasjon. Det kan muligens begrense generaliserbarheten til resultatene (15). Studien hadde få deltagere og relativt stor variasjon i data. Heller ikke her oppgis estimatets usikkerhet.

Det er flere begrensninger ved metoden for å kalkulere MCID som benyttes her. MCID vil blant annet påvirkes av antall nivåer på den generelle skalaen (her CGI-I) som benyttes for å bestemme MCID for den aktuelle skalaen. Flere nivåer betyr mindre forskjell mellom dem, og konsekvensen vil være en lavere MCID. MCID kan også avhenge av pasientens grunnivå, i dette tilfellet ADHD-RS-skår før behandling. To mulige løsninger på sistnevnte problem er å oppgi MCID som en prosentvis forandring fra grunnivå, eller benytte ulike MCID-verdier avhengig av grunnivå (75). Zhang et al. (74) har gjort det sistnevnte og oppga absolutte MCID-verdier for tre ulike grunnivåer i ADHD-RS-IV, i tillegg til den gjennomsnittlige absolutte MCID-verdien. Her ser man som vist tidligere at MCID faller med økende grunnskår i ADHD-RS. I et slikt tilfelle vil det være ugunstig å oppgi MCID som en

prosentvis forandring fra grunnivået: det impliserer at den absolutte MCID-verdien øker når grunnskår i ADHD-RS stiger. Her er det motsatte tilfelle. Da Goodman et al. (15) knyttet CGI-I til forandring i ADHD-RS-IV oppga de kun en absolutt og en prosentvis verdi for MCID, det ble ikke oppgitt forskjellige verdier ved ulike grunnskår i ADHD-RS-IV. Man bør benytte en MCID-verdi som er bestemt for en populasjon som har mest mulig likt grunnivå av symptomer som den populasjonen som undersøkes.

ADHD-RS-IV er et godt verktøy for å vurdere symptomer på ADHD/HF, men vi kan ikke si sikkert hva MCID for ADHD-RS-IV er. Vi har identifisert to MCID for ADHD-RS: Zhang et al. (74) bestemte den til -6,6 og Goodman et al. (15) til -8,8. Basert på de to ulike verdiene vil vi her forsøke å diskutere behandlingens kliniske relevans.

9.3 CONNERS' GLOBAL INDEX

”Conners' 3” er den tredje versjonen av Conners' vurderingssystem for ADHD. ”Conners' 3 Global Index” (Conners' 3GI) er en del av Conners' 3 og inneholder ti spørsmål. Conners' 3GI har blitt benyttet i studier som presenteres senere i oppgaven, og kunnskap om denne er derfor nyttig. Hvert av spørsmålene graderes fra 0-3, hvor tre indikerer en veldig høy frekvens/alvorlighet. Den totale poengsummen går fra 0-30. Conners' 3GI er i følge forfatteren selv en hurtig metode for å måle generell psykopatologi og inneholder to subskalaer: ”restless – impulsivity” og ”emotional lability”. Conners' 3GI egner seg for barn mellom seks og 18 år og kan fylles ut av både foreldre og lærere (76).

Tabell 5. Spørsmålene i Conners' Global Index.

1. Sinneutbrudd
2. Eksitabel og impulsiv
3. Rastløs og hyperaktiv
4. Gråter ofte og lett
5. Ukonsentrert, lett distraheret
6. Uro, rastløshet, nervøsitet
7. Forstyrrer andre barn
8. Krav må møtes umiddelbart – lett frustrert
9. Klarer ikke fullføre ting som han/hun har startet med
10. Hurtige og drastiske humørsvingninger

Vår oversettelse av de ti spørsmålene som utgjør Conners' Global Index (11).

9.3.1 DISKUSJON

Vi mener det bør settes spørsmålstegn ved hvorvidt Conners' Global Index egner seg til å beskrive generell atferd hos barn og om bruken gir vesentlig ekstra informasjon om behandlingseffekten sammenlignet med symptomrettede spørreskjemaer ved ADHD/HF (som ADHD-RS). Conners' Global Index inneholder kun ti spørsmål, hvorav flesteparten av

elementene allerede er dekket av for eksempel ADHD-RS. De resterende fire spørsmålene retter seg mot emosjoner.

Vi har ikke kunnet finne MCID for Conners' Global Index og det har derfor vært vanskelig å vurdere den kliniske relevansen av resultatene.

9.4 CHILD HEALTH QUESTIONNAIRE

”Child Health Questionnaire” (CHQ) er et undersøkelsesskjema som er konstruert for å måle livskvaliteten hos barn og blir benyttet for å måle effekten av behandling ved ADHD/HF. CHQ finnes i ulike versjoner med forskjellig lengde og er ment å utfylles av foreldre eller barnet selv. Selvutfyllingsskjemaet kan brukes hos barn fra og med ti år, mens foreldreversjonen kan benyttes fra fem års alder. CHQ-PF-50 er en kortversjon av originalen, inneholder 50 spørsmål til barnets foreldre og tar 10-15 minutter å fylle ut (77). Spørsmålene i CHQ-PF-50 dekker 12 funksjonsområder som summeres med ulik vektning i en somatisk skår og en psykososial skår. Tolkningen av resultatet kan gjøres ved å se på den somatiske skåren, den psykososiale skåren eller skåren for hvert enkelt funksjonsområde. Poengskalaen for alle elementene går fra 0-100 og høyere poengsum antyder bedre livskvalitet (78). Den amerikanske utgaven viser tilfredsstillende testegenskaper og er normert på en representativ del av den amerikanske befolkningen. Den er også egnet for flere distinkt forskjellige pasientpopulasjoner som ADHD/HF-, astma- og epilepsi-pasienter (77).

CHQ er altså ikke spesifikk for ADHD/HF, men kan brukes for å måle helserelatert livskvalitet hos barn med tilstanden. Man kan da vurdere behandlingens innvirkning på livskvalitet og funksjon, og man får et mer komplett bilde av pasientens situasjon (78).

Rentz og medarbeidere har undersøkt egenskapene til CHQ-PF-50 i bruk hos barn med ADHD/HF (78). De fant at den psykososiale sumskåren i CHQ-PF-50 er omvendt korrelert med symptomer på ADHD/HF målt med ADHD-RS-IV og CGI-S. Altså har pasienter med alvorligere symptomer lavere livskvalitet. Sammenhengen varierer avhengig av hvilke funksjonsområder man ser på. Den er sterk for summen av de psykososiale faktorene og de fleste av faktorene som inngår i denne. Skåren for summen av de fysiske funksjonsområdene henger derimot ikke sammen med symptomer på ADHD/HF, og barn med og uten tilstanden skårer omtrent likt. Det samme mønsteret sees for behandlingseffekt. Seks av de psykososiale

funksjonselementene og summen av alle de åtte psykososiale funksjonselementene er sensitive for bedring i symptomer ved behandling av ADHD/HF (78).

Rentz et al. forsøkte å estimere MCID for den psykososiale skåren ved hjelp av standardfeil for gjennomsnittet, effektstørrelser og "between-group differences". De anbefaler at 4-7 poeng benyttes. MCID for fire av funksjonsområdene som inngår i den psykososiale skåren varierer mellom ni og 13 poeng. Totalskår for CHQ-PF-50 benyttes ikke, og naturlig nok finnes det heller ingen MCID for CHQ-PF-50 som helhet (78).

9.4.1 DISKUSJON

CHQ-PF-50 egner seg til å vurdere livskvaliteten hos pasienter med ADHD/HF og bør benyttes i tillegg til evaluering av symptomer på ADHD/HF. I vurderingen av behandlingseffekten ved ADHD/HF tyder studien til Rentz og kolleger på at det vil være mest interessant å vurdere summasjonsskåren for psykososiale ferdigheter og eventuelt de ulike funksjonsområdene som inngår i denne. Den fysiske skåren og enkelte av de ulike funksjonsområdene påvirkes av naturlige årsaker ikke av ADHD/HF, og man bør derfor ikke forvente endring ved behandling. Disse kan likevel være interessante i den helhetlige vurderingen av livskvalitet hos barn med ADHD/HF.

10 EFFEKT AV METYLFENIDAT

Til tross for at metylfenidat har vært brukt i behandlingen av ADHD/HF i et halvt århundre, var det først i 2015 at den første omfattende systematiske oversiktsartikkelen om effekt av behandling med metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD/HF ble publisert. Storebøs forskningsgruppe brukte Cochrane-metodikk, en forhåndspublisert protokoll og kritisk gjennomgang av datagrunnlaget ved hjelp av GRADE-systemet. Før dette har 15 andre systematiske oversiktsartikler blitt publisert på feltet, men disse brukte ikke Cochrane-metodikk og har i følge Storebø og medarbeidere flere svakheter som gjør at man vanskelig kan vurdere den sanne effekten og bivirkningsrisikoen (6). I 2016 ble det publisert en ny systematisk oversiktsartikkel av Chan et al., som undersøker effekten av farmakologisk og psykososial behandling ved ADHD/HF hos ungdom (79).

Cochrane-analysen undersøkte legemiddelets effekt og bivirkninger ved behandling av ADHD/HF. Analysen inkluderte randomiserte parallell- og overkrysningsstudier som sammenlignet metylfenidat med placebo eller ingen behandling hos barn med ADHD/HF i alderen tre til 18 år. Datagrunnlaget for Cochrane-analysen ble identifisert via omfattende søk i Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, ISI Conference Proceeding Citation Index, Web of Science, ClinicalTrial.gov og WHO's International Clinical Trials Registry Platform, referanselister og via kontakt med farmasøytiske selskaper og forfattere for tilgang til upublisert materiale. Søk i databasene ble gjort frem til februar 2015. 14 434 artikler ble identifisert, og etter eksklusjon ble det inkludert 185 kontrollerte kliniske studier med totalt 12 245 deltagere (6).

Der det i studiene inkludert i Cochrane-analysen har blitt brukt forskjellige mål på det samme konseptet, har sammenslåingen av resultatet blitt presentert som standardisert gjennomsnittlig forskjell. Hvis Cochrane-analysen kun inkluderte studier med samme effektmål, ble resultatet presentert som gjennomsnittlig forskjell. For å gjøre resultatene mer tilgjengelige for klinikere, ble den standardiserte gjennomsnittlige forskjellen regnet tilbake til et av skåringsverktøyene som ble benyttet (6).

10.1 SYMPTOMER PÅ ADHD/HF I ANALYSEN TIL STOREBØ ET AL.

Storebø og kolleger har i sin Cochrane-analyse (6) vist at metylfenidat trolig gir en statistisk signifikant reduksjon i symptomer ved ADHD/HF i forhold til placebo. Dette gjelder både symptomer rapportert av lærere, uavhengige personer (oftest kliniker) og foreldre. Storebø et al. har i sin analyse ilagt symptomer vurdert av lærere størst betydning. Det ble likevel ikke funnet signifikante forskjeller mellom symptomer på ADHD/HF rapportert av lærere, foreldre eller uavhengige personer (6).

Tabell 6. Lærerrapportert effekt av metylfenidat på symptomer ved ADHD/HF i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier.

Studies With High Risk of Bias	Methylphenidate		Control		Teacher-Rated ADHD Symptoms, SMD (95% CI)		Weight, %
	Total No. of Participants	Teacher-Rated ADHD Symptoms, Mean (SD)	Total No. of Participants	Teacher-Rated ADHD Symptoms, Mean (SD)			
Arnold 2004	35	0.7 (0.7)	40	1.4 (0.9)	-0.85 (-1.33 to -0.38)		5.3
Biederman 2003	63	16.3 (12.1)	71	31.3 (15.4)	-1.07 (-1.43 to -0.71)		7.2
Brown 1985	10	15.1 (4.6)	10	15.7 (2.9)	-0.15 (-1.03 to 0.73)		2.0
Butter 1983	10	30.5 (17.3)	10	42.7 (14.2)	-0.74 (-1.65 to 0.17)		1.9
Childress 2009	57	16.4 (13.4)	63	30.0 (13.1)	-1.02 (-1.40 to -0.64)		6.8
Findling 2006	120	4.3 (3.2)	39	7.7 (3.1)	-1.07 (-1.45 to -0.69)		6.9
Findling 2008	94	18.3 (17.4)	88	31.6 (20.1)	-0.71 (-1.01 to -0.41)		8.7
Firestone 1981	18	8.9 (4.9)	13	11.8 (4.8)	-0.57 (-1.30 to 0.16)		2.8
Ialongo 1994	13	7.5 (7.4)	12	15.3 (7.3)	-1.02 (-1.86 to -0.17)		2.2
Jensen 1999 (MTA)	134	0.8 (0.7)	119	1.1 (0.8)	-0.47 (-0.72 to -0.22)		10.0
Kollins 2006 (PATS)	32	1.1 (0.8)	32	1.4 (0.8)	-0.33 (-0.82 to 0.17)		5.0
Lehmkuhl 2002	43	0.9 (0.7)	42	1.6 (0.6)	-1.06 (-1.52 to -0.61)		5.5
Moshe 2012	57	58.0 (10.3)	57	64.7 (12.5)	-0.58 (-0.96 to -0.21)		7.0
Palumbo 2008	29	-5.1 (6.8)	30	-3.2 (6.4)	-0.28 (-0.79 to 0.23)		4.7
Pliszka 2000	20	0.8 (0.6)	18	1.5 (0.9)	-0.89 (-1.56 to -0.22)		3.2
Schachar 1997	37	0.9 (0.7)	29	1.7 (0.7)	-1.13 (-1.65 to -0.60)		4.6
Taylor 1987	39	0.5 (1.0)	39	1.2 (1.3)	-0.57 (-1.03 to -0.12)		5.6
Van der Meere 1999	24	73.6 (12.7)	24	83.1 (12.7)	-0.73 (-1.32 to -0.15)		3.9
Wolraich 2001	81	5.7 (3.8)	46	9.9 (4.1)	-1.05 (-1.44 to -0.67)		6.8
Total (95% CI)	916		782		-0.77 (-0.90 to -0.64)		100.0

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.03$; $\chi^2_{18} = 28.78$; $P = .05$; $I^2 = 37\%$
 Test for overall effect: $z = 11.23$; $P < .001$

SMD (95% CI)

Faksimile fra Storebøs artikkel i JAMA (16) basert på Cochrane-analysen (6).

Effekten på symptomer rapportert av lærere i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier ved behandling med metylfenidat ble av Storebø et al. funnet til å være en SMD på -0,77 (95 % KI -0,90 til -0,64, 19 studier, 1698 deltagere) sammenlignet med placebo. Dette korresponderer med en gjennomsnittlig forskjell på -9,6 poeng (95 % KI -13,75 til -6,38) på ADHD-RS 0-54 poeng (6).

Effekten på symptomer rapportert av uavhengige personer (oftest klinikere) i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier ved behandling med

metylfenidat ble av Storebø et al. funnet til å være en SMD på -0,64 (95 % KI -0,89 til -0,39, 10 studier, 1907 deltagere) sammenlignet med placebo. Dette korresponderer med en gjennomsnittlig forskjell på -8,0 poeng (95 % KI -12,5 til -5,8) på ADHD-RS 0-54 poeng (6).

Effekten på symptomer rapportert av foreldre i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier ved behandling med metylfenidat ble av Storebø et al. funnet til å være en SMD på -0,66 (95 % KI -0,82 til -0,51, 21 studier, 2187 deltagere) sammenlignet med placebo. Dette korresponderer med en gjennomsnittlig forskjell på -8,2 poeng (95 % KI -12,9 til -6,9) på ADHD-RS 0-54 poeng (6).

Den gjennomsnittlige varigheten på de 38 parallellgruppestudiene inkludert i Storebø og medarbeideres Cochrane-analyse var 75 dager. Kun én av artiklene brukt til å vurdere symptomer på ADHD/HF rapportert av lærere, klinikere og foreldre hadde en varighet over seks måneder (6).

10.1.1 VURDERING AV SKJEVHET I INKLUDERTE STUDIER

I følge forfatterne av Cochrane-analysen hadde alle de 19 studiene som ble brukt for å se på lærerrapporterte symptomer i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier høy risiko for skjevhet. Det var dermed ikke mulig å undersøke forskjellen mellom studier med høy og lav risiko for skjevhet. Faren for skjevhet skyldtes blant annet risiko for egeninteresser, manglende blinding av deltagere eller de som vurderte symptomene, selektiv rapportering av resultat og seleksjonsskjevhet. Asymmetrisk funnelplot tyder på publikasjonsskjevhet, men andre analysemetoder fant ikke signifikante bevis for dette. Evidenskvaliteten til de inkluderte studiene ble av Storebø et al. klassifisert til ”veldig lav” med GRADE-systemet (6).

Alle studiene som ble brukt til å vurdere symptomer rapportert av klinikere og foreldre ble vurdert til å ha høy risiko for skjevhet av Cochrane-analysens forfattere (6).

10.1.2 UNDERGRUPPEANALYSER

Det ble funnet flere forskjeller mellom undergrupper av lærerrapporterte symptomer i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier. Blant annet fant man at intervensjonseffekten blir signifikant påvirket av:

- Skåringssystemet som blir valgt for å vurdere resultatet (p-verdi = 0,006) (6).

- Studievarigheten: Effekten ser ut til å avta i langvarige studier (>6 måneder) sammenlignet med kortvarige (<6 måneder). Se kapittel 11 om langtidseffekt (6).
- Status for medisinerings før randomisering: De som hadde fått metylphenidat tidligere hadde signifikant bedre resultat av behandlingen enn de som ikke tidligere hadde blitt behandlet med metylphenidat (6).
- Type ADHD: Intervensjonseffekten mellom subtypene av ADHD etter DSM-klassifisering var signifikant bedre hos de med hovedsakelig ukonsentrert type enn hos de med kombinert type. Følgende effekt ble funnet i de to gruppene:
 - o ”Predominantly inattentive presentation”: SMD -1,31 (95 % KI -1,61 til -1,01, 1 studie, 204 deltagere).
 - o ”Combined presentation”: SMD 0,65 (95 % KI -1,30 til 2,60, 2 studier, 559 deltagere) (6).

Det ble ikke funnet undergruppeforskjeller ved analyse av effekt på lærerrapporterte symptomer i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier ved ulik:

- Alder: Behandlingseffekten ser ut til å være uavhengig av alder.
 - o 2-6 år: SMD -0,33 (1 studie, 64 deltagere).
 - o 7-11 år: SMD -0,59 (95 % KI -1,03 til -0,15, 2 studier, 278 deltagere).
 - o 12-18 år: SMD -0,38 (95 % KI -0,88 til 0,12, 3 studier, 697 deltagere) (6).
- Komorbiditet: Behandlingseffekten ser ut til å være lik hos de med og uten komorbiditet.
 - o Med komorbiditet: SMD -0,72 (95 % KI -0,94 til -0,51, 18 studier, 1981 deltagere).
 - o Uten komorbiditet: SMD -0,69 (95 % KI -0,92 til 0,46, 2 studier, 329 deltagere) (6).

10.1.3 BRUK AV ADHD-RS I STOREBØ OG KOLLEGERES STUDIE

Storebø et al. gjør resultatene på symptomer ved ADHD/HF i hver enkelt studie målt med ulike skjema om til SMD, som deretter summeres (6). I vår e-postkommunikasjon med Storebø (80) forklarer han at den samlede SMD-verdien transformeres tilbake til gjennomsnittlig forskjell på ADHD-RS-IV (0-54) ved å benytte data fra Findling et al. (81). Den gjennomsnittlige intervensjonsforskjellen mellom placebo- og metylphenidatgruppen målt med ADHD-RS-IV hos Findling et al. deles på standardavviket i studien, og SMD for denne

studien kan således beregnes. Ved å bruke SMD-verdien fra Findling et al. kunne Storebø et al. kalkulere SMD-verdiene i sine metaanalyser tilbake til gjennomsnittlig forskjell på ADHD-RS-IV.

Storebø og kolleger har i sin Cochrane-analyse skrevet:

For primary analyses of teacher-rated ADHD symptoms, teacherrated general behaviour and quality of life, we transformed SMDs into MDs on the following scales to assess whether results exceeded the minimum clinically important difference: ADHD Rating Scale (ADHD-RS; DuPaul 1991a), Conners' Global Index (CGI; Conners 1998a) and Child Health Questionnaire (CHQ; Landgraf 1998). We identified a minimal clinically relevant difference (MIREDIF) of 6.6 points on the ADHD-RS, ranging from 0 to 72 points, based on a trial by Zhang 2005 (6, side 13).

10.1.4 VALG AV MCID FOR ADHD-RS I STOREBØ OG KOLLEGERES STUDIE

Storebø et al. har satt den minste klinisk relevante forskjellen for ADHD-RS (0-54 poeng) til -6,6 poeng basert på Zhang og kollegers studie (6).

Storebøs og kollegers metaanalyse har fått kritikk for å sammenligne gjennomsnittlig effekt på gruppenivå med MCID. Enkelte mener dette overser forskjeller i respons hos enkeltpersoner; mange pasienter vil oppleve bedring selv om den gjennomsnittlige forandringen er under MCID (82, 83).

Storebø et al. mener at påstanden i kritikken er korrekt, men at det i eksempelet over også vil være en andel av pasientene som har verdier under MCID og at de i sin analyse har gjort rede for dette ved å oppgi 95 % KI for den gjennomsnittlige reduksjonen i det aktuelle skjema. Storebø et al. mener dermed at datapresentasjonen i deres artikkel ikke er misvisende (84).

10.2 SUPPLERENDE RCTER

Storebø et al. gjorde siste litteratursøk i februar 2015. For å identifisere eventuelle nye studier gjennomførte vi den 25.10.2016 et nytt søk.

Søket resulterte i 14 studier. Av disse ble følgende 13 studier ekskludert:

- Fire grunnet ikke randomisert til placebo/ingen behandling (85-88).
- Fire grunnet ikke relevant effektmål (89-92).

- Én grunnet ikke relevant intervensjonstid (én enkeltdose) (93).
- To grunnet forsøk på voksne (94, 95).
- Én grunnet et annet stoff enn metylfenidat i randomiseringsprosedyren (96).
- Én grunnet samtidig kognitiv atferdsterapi (97).

10.2.1 WIGAL OG KOLLEGER

Etter eksklusjon var det bare Wigal og kollegers studie (7) igjen. Fra denne studien presenterer vi her resultatene for symptomreduksjon (tabell 8), mens bivirkningene presenteres i kapittel 12 om bivirkninger. Oppsummering av studien er gitt i tabell 7.

Tabell 7. Nøkkelinformasjon vedrørende Wigal og kollegers studie.

Tittel	“Efficacy of methylphenidate hydrochloride extended-release capsules (Aptensio XRTM) in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, randomized, double-blind study”
Studiepopulasjon	230 barn i alderen 6-18 år fullførte dobbelblindet periode
Intervensjon	Randomisert (1:1:1:1:1) mellom placebo og flerlaget langtidsfrigjørede metylfenidat kapsel (MPH-MLR) i dosene 10 mg, 15 mg, 20 mg og 40 mg
Tid	Fase 1) fire uker screening, inkludert medikamentfri siste 48 t Fase 2) én uke dobbelt blindet, randomisert, kontrollert. Pasienter <25 kg fikk ikke 40 mg i fase 2 Fase 3) 11 uker åpen studie (inkludert doseoptimalisering) Fase 4) 30 dager oppfølging
Endepunkt	Primært: Endring i total ADHD-RS-IV-skår fra start til slutt fase 2 Sekundært: Endring i subskala ADHD-RS-IV-skår fra start til slutt fase 2 GCI-I ved slutt fase 2
Studiekritikk	Store interessekonflikter Kort varighet på den randomiserte, kontrollerte perioden Eksklusjon av pasienter med komorbiditet/medikamentkrevende psykiatriske lidelser

Vårt utdrag av nøkkelinformasjon (7).

10.2.2 RESULTAT FRA WIGAL OG KOLLEGER

Tabell 8. Sammendrag av resultatene i Wigal et. al.

Dose	Placebo	Absolutt symptomforandring korrigert for placebo				
	-	10 mg	15 mg	20 mg	40 mg	
Total ADHD-RS-skår	-5,0	-4,1 ✖	-5,2 ✖	-7,0 ✓	-7,6 ✓	
Hyperaktivitet i ADHD-RS	-2,4	-1,5 ✖	-2,9 ✖	-2,7 ✖	-3,5 ✓	
Uoppmerksomhet i ADHD-RS	-2,7	-2,7 ✖	-3,2 ✖	-4,5 ✓	-4,6 ✓	
CGI-I		-0,32 ✖	-0,47 ✖	-0,76 ✓	-0,86 ✓	

Endringen i ADHD-RS fra start til slutt av fase 2 og CGI-I ved slutt av fase 2 i Wigal og kollegers studie (7). Absolutt symptomforandring for både ADHD-RS og CGI-I er kalkulert ved å trekke forandringen i symptomer i kontrollgruppen fra den i metylfenidatgruppen. ✓: statistisk signifikant resultat med $p < 0,05$. ✖: ikke statistisk signifikant resultat med $p \geq 0,05$.

Wigal et al. har i sin studie funnet at behandling med 40 mg metylfenidat ga den største reduksjonen i ADHD-RS-IV: 7,6 poeng etter korreksjon for placebo. Placebo alene ga en reduksjon i ADHD-RS på 5,0 poeng (7).

10.3 DISKUSJON AV METYLFENIDATS KORTIDSEFFEKT PÅ SYMPTOMER

10.3.1 ADHD-RS OG MCID

Storebø og kolleger oppga i Cochrane-analysen at de benyttet en ADHD-RS skala fra 0-72 poeng og henviste til DuPauls artikkel fra 1991 (6). DuPaul presenterte i denne artikkelen ADHD-RS basert på DSM-III-R-kriteriene for ADHD. Denne tidlige versjonen av ADHD-RS inneholder 14 elementer (ikke 18 som nyere versjoner), og på lignende måte som nyere versjoner skal barnet her graderes fra "not at all" (null poeng) til "very much" (tre poeng). DuPauls versjon av ADHD-RS fra 1991 går dermed fra 0-42 poeng (98). Som beskrevet tidligere benytter den fjerde og femte versjonen av ADHD-RS en skala fra 0-54 poeng (38, 72). Etter e-postkommunikasjon mellom oss og Storebø (80) forklarer han at de i Cochrane-analysen feilaktig har rapportert rekkevidden av skalaen til 0-72 og at dette vil bli rettet til 0-54 i senere utgaver. I vår resultatdel har vi derfor skrevet at Storebø og kolleger benytter ADHD-RS 0-54 for å hindre videre forvirring. I Findling og kollegers studie (81), som ble brukt til å transformere SMD-verdien, ble det benyttet ADHD-RS 0-54. Transformasjonen til ADHD-RS ble derfor ikke påvirket av feilen og gjelder for ADHD-RS 0-54.

Vi støtter bruken av MCID i vurdering av den gjennomsnittlige symptomreduksjonen. Vi mener på lik linje med Storebø et al. (6), Goodman et al. (15), Zhang et al. (74) og Cochrane-håndboken (71) at MCID bør benyttes når det skal vurderes om statistisk signifikante funn har klinisk relevans. Det vil alltid være enkeltpasienter som har både større og mindre effekt enn gjennomsnittet. Å finne ut hvilken gruppe hver enkelt pasient tilhører er en viktig oppgave for klinikeren.

På grunn av usikkerheten knyttet til resultatet i Zhang og kollegers studie (74) mener vi det kan argumenteres for at det er vanskelig å bestemme en eksakt MCID for ADHD-RS-IV. Vi mener likevel det er riktig å oppgi en MCID, men at usikkerheten ved estimatet bør komme tydelig frem ved å for eksempel oppgi 95 % KI for MCID.

Vi har spurt Storebø om det kan være tilfelle at enkelte lesere vil oppfatte MCID-verdien på -6,6 som mer presis enn det i realiteten er grunnlag for. Og i så fall om resultatdelen av studien kan feiltolkes, selv om hovedkonklusjonen vil være den samme. Vi har også stilt Storebø spørsmål om en eventuell usikkerhet knyttet til disse estimatene burde ha vært vektlagt tyngre i Cochrane-analysen. Storebø argumenterer i mailkorrespondansen for bruk av 95 % KI for MCID. Derimot er han ikke enig i kritikken av et presist mål og skriver det alltid vil være usikkerhet knyttet til MCID. Han viser til deres hovedkonklusjon, hvor det understrekes at man ikke kan konkludere med størrelsen av effekten, og argumenterer med at denne ikke vil komme i konflikt med en mer usikker tilnærming til MCID (80, personlig meddelelse). Storebø oppgir 95 % KI for den transformerte symptomreduksjonen i ADHD-RS (6), men vi kan ikke finne dette for MCID. Vi er enige med Storebø i at en mer usikker fremleggelse av MCID ikke kommer i konflikt med Cochrane-analysens hovedkonklusjon. Vi mener likevel det er uheldig at usikkerheten ikke kommer tydeligere frem, og at dette i noen grad kan være misvisende for lesere av Cochrane-analysen.

Den nyere studien til Goodman et al. (15) har ikke blitt benyttet i Cochrane-analysen (6). Ut i fra studiens data har MCID blitt beregnet til -8,8 poeng. Dette er en noe høyere terskel for klinisk relevant respons enn den Zhang et al. (74) har funnet. Vi mener at denne studien med fordel kunne vært oppgitt i Cochrane-analysen for å gi et mer nyansert bilde.

10.3.2 EFFEKTSTØRRELSE

Metaanalysen av parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier har vist at metylfenidat gir en statistisk signifikant reduksjon av lærerrapporterte symptomer på

ADHD/HF (SMD -0,77, 95 % KI -0,90 til -0,64) sammenlignet med placebo. Resultatet er basert på et stort antall studier og pasienter og er trolig det beste estimatet vi har på effekten av metylfenidat. Effektstørrelsen kan trekkes i tvil på bakgrunn av Storebø og kollegers GRADE-vurdering av de inkluderte studiene.

På linje med Storebø og kolleger (6) mener vi at størrelsen på metylfenidats effekt og kliniske relevans på symptomer ved ADHD/HF fortsatt er ukjent. I henhold til tommelfingerregelen for tolking av SMD representerer effekten en moderat klinisk bedring. Denne tommelfingerregelen er usikker. Ved transformasjon til ADHD-RS (0-54) tilsvarer effekten en endring på -9,6 poeng (95 % KI -13,75 til -6,38). Zhang et al. (74) har funnet MCID til å være -6,6 og Goodman et al. (15) -8,8. En gjennomsnittlig reduksjon på -9,6 poeng er i grenseland av hva som kan regnes som klinisk relevant, og på bakgrunn av usikkerheten knyttet til både effektstørrelsen og MCID kan vi derfor ikke konkludere sikkert.

Wigal og kollegers RCT ble publisert etter Cochrane-analysen, og den er tatt med her for å inkludere alle RCTene som har blitt gitt ut til dags dato. Det vil være mest hensiktsmessig å betrakte resultatene som et supplement til Storebø og kollegers store tallmateriale. Gjennomsnittlig GCI-I ved slutt ble funnet til 2,89 for 20 mg og 2,79 for 40 mg, dette er ikke korrigert for placebo. GCI-I er en diskret skala fra én til syv der tre regnes som «minimally improved». Responsen på de to dosene vil dermed kunne regnes som "minimally improved" hvis man omgjør til en kontinuerlig variabel og definerer 2,5-3,5 på CGI-I som "minimally improved". Differansen i gjennomsnittlig GCI-I mellom de to dosene og placebo er henholdsvis -0,76 og -0,86. Dette er mindre enn ett sprang på CGI-I. Et sprang på GCI-I fra "no change" til "minimally improved" eller bedre vil anses som en klinisk merkbar forandring. Funnene passer over ens med tallmaterialet i Cochrane-analysen og ville ikke ha endret hovedkonklusjonen. Wigal og medarbeideres studie må leses i lys av flere begrensninger. Den randomiserte perioden var svært kort, og studiepopulasjonen relativt liten. Det var blant annet fare for manglende blinding.

Vi vil presisere at effekten som presenteres her er et gjennomsnitt som har blitt korrigert for placeboeffekten. I klinikken vil man i behandlingen av enkeltpasienter observere både placeboeffekten og den farmakologiske effekten knyttet til metylfenidat som virkestoff, samt store individuelle variasjoner. Det ville derfor vært interessant å vite hvor stor placeboeffekten er ved behandling med metylfenidat. Vi har på bakgrunn av data presentert i Cochrane-analysen ikke kunnet beregne den totale symptomreduksjonen i placebogruppen og

intervensjonsgruppen hver for seg. Det er kun oppgitt relativ symptomreduksjon etter behandling. For å få en formening om størrelsen på placeboeffekten, har vi benyttet tallmaterialet til Wigal et al. (7). Det indikerer at opp mot halvparten av den kliniske effekten ved behandling med metylfenidat kan tilskrives placebo. Det betyr i praksis at pasienter, pårørende og klinikere i de fleste tilfeller vil oppleve en større bedring enn den som presenteres her. Det samme gjelder når man konkluderer med at det er usikkert hvorvidt klinikere vil gjenkjenne den gjennomsnittlige symptomreduksjonen korrigert for placebo, 9,6 poeng på ADHD-RS. Vi mener ikke med dette at klinikere i de fleste tilfeller ikke vil kunne observere en bedring hos de pasientene som forskrives metylfenidat. På bakgrunn av observert bedring hos enkeltpasienter kan man altså få inntrykk av at metylfenidat er mer effektivt enn legemiddelet i realiteten er, og man kan ikke på bakgrunn av klinisk symptombedring av enkeltpasienter evaluere metylfenidats egeneffekt.

10.4 GENERELL ATFERD

Storebø og kollegers metaanalyse av parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier tyder på at metylfenidat kan gi bedring av barns generelle atferd gradert av lærere og foreldre sammenlignet med placebo. Cochrane-analysen har funnet en reduksjon i ugunstig generell atferd gradert av lærere med en SMD på -0,87 (95 % KI -1,04 til -0,71, 5 studier, 668 deltagere) og foreldre med en SMD på -0,53 (95 % KI -0,78 til -0,27, 6 studier, 670 deltagere). Lærerne opplever altså en signifikant større bedring av generell atferd enn det foreldrene gjør ($p = 0,02$) (6).

Storebø og kolleger har transformert SMD til Conners' Global Index, som et mål på generell atferd hos barn. De har funnet at en SMD på -0,87 korrelerer med en gjennomsnittlig reduksjon på 5,0 poeng på Conners' Global Index (6). Conners' Global Index går fra null til 30 poeng og høyere skår er assosiert med ugunstig generell atferd (76). Hverken vi eller Storebø og kolleger har identifisert en MCID for Conners' Global Index.

Det ble ikke funnet effektforskjeller avhengig av komorbiditet. Alle studiene var av kort varighet (<6 måneder) og effekt avhengig av varighet kunne dermed ikke vurderes (6). Evidensen brukt i metaanalysen ble ved hjelp av GRADE-systemet funnet å være av "veldig lav" kvalitet (6).

10.4.1 DISKUSJON

Storebø og kollegers metaanalyse har vist at metylfenidat trolig gir en statistisk signifikant bedring av generell atferd rapportert av lærere og foreldre hos barn med ADHD/HF. Analysen av foreldrerapportert generell atferd ble basert på seks forsøk og 670 deltagere. Effektstørrelsen korrelerer med fem poeng reduksjon i Conners' Global Index. SMD er omtrent lik den reduksjonen som ble funnet for symptomer på ADHD/HF. Conners' Global Index er ment å måle generell atferd. Skalaen overlapper i stor grad med ADHD-RS-IV, men Conners' Global Index har også punkter for emosjoner. Ved bruk av tommelfingerregelen for SMD kan denne effekten anses som stor. Vi har ikke funnet MCID for Conners' Global Index, og kan derfor ikke trekke slutninger om forandringens kliniske relevans.

10.5 LIVSKVALITET

Storebø og kolleger har i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier funnet at metylfenidat trolig gir bedre livskvalitet, en SMD på 0,61 (95 % KI 0,42 til 0,80, 3 studier, 514 deltagere) finnes for foreldrerapportert livskvalitet (6).

Rentz et al. (78) oppgir MCID for enkelte symptomområder og den psykososiale sumskåren i CHQ-PF-50. Storebø et al. har i sin Cochrane-analyse skrevet at de benyttet CHQ-PF-50 som mål på livskvalitet og at de fant MCID for CHQ-PF-50 som helhet til 7,0 poeng. Noen MCID for CHQ-PF-50 som helhet oppgis naturlig nok ikke i Rentz et al. sitt arbeid, da en slik skala ikke eksisterer. I vår e-postkorrespondanse med Storebø har vi stilt spørsmål ved dette. Her fremkommer det at forfatterne av Cochrane-analysen har oppgitt MCID for den psykososiale summasjonsskåren i CHQ-PF-50, men beskrevet det som MCID for CHQ-PF-50. Storebø har informert oss at dette vil bli rettet i neste oppdatering av Cochrane-analysen (80, personlig meddelelse).

Storebø og kolleger har funnet at en SMD på 0,61 tilsvarer en gjennomsnittlig økning på 8,0 poeng (95 % KI 5,49 til 10,46) på den psykososiale summasjonsskåren i CHQ-PF-50. Skalaen går fra 0-100, høyere skår er assosiert med bedre psykososial livskvalitet (78).

Metaanalysen ble gjennomført på basis av tre studier, og alle benyttet forskjellige mål på livskvalitet. Intervensjonsvarigheten var i alle studiene kort, henholdsvis fire dager, seks uker og syv uker. Kvaliteten på hver av studiene ble satt til "veldig lav" med GRADE-systemet (6).

10.5.1 DISKUSJON

I vår e-postkorrespondanse med Storebø (80) har vi stilt spørsmål ved om enkelte lesere vil kunne tolke MCID 7,0 for den psykososiale summasjonsskåren i CHQ-PF-50 som en mer eksakt verdi enn det er grunnlag for, og om det ville vært bedre å oppgi Rentz og kollegers intervall på 4-7. Dette er Storebø uenig i, og mener det er bedre å oppgi 95 % KI for MCID (80, personlig meddelelse). Vi mener at man ikke kan oversette "4-7" til "7,0" uten å redegjøre for det. Vi kan heller ikke se at Storebø så langt har oppgitt 95 % KI for denne verdien (6).

Det ser for oss ut som om Storebø og kolleger har presentert Newcorn og kollegers funn for den psykososiale summasjonsskåren i CHQ-PF-50 (99, tabell 3, side 726) som CHQ-PF-50 i Cochrane-analysen (6, side 732, analyse 13.1). Vi mener dermed at resultatet fra Newcorn og kollegers studie har blitt presentert på en upresis måte i Cochrane-analysen. Storebø har informert om at dette vil bli endret i neste oppdatering av Cochrane-analysen (80).

Basert på tre studier virker det som om livskvaliteten gradert av foreldrene bedres ved bruk av metylfenidat hos barn med ADHD/HF. Vi vil presisere at psykososial livskvalitet har blitt brukt som mål på livskvalitet som helhet. Dette er delen av CHQ-PF-50 som hovedsakelig reduseres ved ADHD/HF og som i størst grad kan påvirkes ved medikamentell behandling (78). Langtidseffekten på livskvalitet er usikker. Faren for skjevhet, lavt antall studier og få forsøkspersoner trekker ned konklusjonens troverdighet. Vi mener det er knyttet usikkerhet til den kliniske relevansen av dette resultatet, tommelfingerregelen antyder en moderat klinisk bedring av livskvalitet.

11 LANGTIDSEFFEKTER

Alle de 147 overkrysningsstudiene hadde kort varighet (<6 måneder), og kun tre av de 38 parallellgruppestudiene i Cochrane-analysen hadde en varighet på over seks måneder. Av de tre identifiserte studiene med varighet over seks måneder har man for den ene kun benyttet foreløpige data fra de første fire månedene. Den andre har ikke blitt brukt av ukjente årsaker. Derfor er det kun én randomisert studie som ligger til grunn for vurderingen av langtidseffekt på symptomer ved ADHD/HF. Ingen av de tre langtidsstudiene har kunnet brukes til å vurdere generell atferd eller livskvalitet. Gjennomsnittlig studievarighet for de 38 parallellgruppestudiene var 75 dager, den lengste 14 måneder (6).

Tabell 9. Sammenligning av metylfenidats effekt i lang- og kortvarige studier.

Type studie	Relativ effekt	(95 % KI)	Studier	Deltagere
Langvarige	SMD -0,47	(-0,72 til -0,22)	1	253
Kortvarige	SMD -0,81	(-0,94 til -0,68)	18	1445

Metylfenidats relative effekt sammenlignet med placebo på lærerrapporterte symptomer ved ADHD/HF i kortvarige (<6 måneder) og langvarige studier (>6 måneder) i Storebø og kollegers metaanalyse (6).

Den 14 måneder lange NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA-studien) ble benyttet av Storebø og kolleger for å vurdere symptomer på ADHD/HF. MTA-studien har vist signifikant dårligere effekt ($p = 0,02$) sammenlignet med de kortvarige studiene på lærerrapporterte symptomer ved ADHD/HF (tabell 9) (6). En SMD på -0,47 for lærerrapporterte symptomer i langvarige studier korresponderer med en gjennomsnittlig forskjell på -5,75 poeng (95 % KI -4,2 til -9,2) på ADHD-RS (0-54 poeng) (6). Zhang et al. (74) har funnet MCID til å være -6,6 og Goodman et al. (15) -8,8, og det er knyttet usikkerhet til disse estimatene.

Det er også mulig at klinikere rapporterer en mindre reduksjon i symptomer på ADHD/HF ved langvarig behandling (>6 måneder) sammenlignet med kortvarig (<6 måneder), men forskjellen er ikke statistisk signifikant ($p = 0,09$). Det var ingen signifikant forskjell mellom foreldrerapporterte symptomer ved kort og lang behandlingstid ($p = 0,53$). Også disse resultatene er basert på kun én studie (6).

Det må presiseres at MTA-studien er den eneste langvarige studien som benyttes for sammenligning med de kortvarige. Det er knyttet flere svakheter til metoden i MTA-studien,

og vi vil særlig presisere at det ikke var en randomisert placebogruppe, eller en gruppe som ikke mottok behandling, i den originale studien (4, 6).

11.1 LANGVARIGE EFFEKTER I OBSERVASJONSSTUDIER

For å kaste lys over de overnevnte ubesvarte spørsmålene har vi valgt å presentere innholdet i noen observasjonsstudier med oppfølgingsvarighet over tre år.

Flere langvarige observasjonsstudier har blitt basert på oppfølging av pasienter fra MTA-studien. MTA-studien randomiserte 579 barn diagnostisert med ADHD (kombinert type) til en av fire behandlingsintervensjoner i 14 måneder. MedMgt-gruppen ble behandlet med et strukturert medikamentelt behandlingsprogram der metylfenidat var førstevalget og ble benyttet av de fleste. Beh-gruppen mottok atferdsterapi med flere komponenter. Comb-gruppen ble behandlet med en kombinasjon av MedMgt og Beh. CC-gruppen fikk vanlig oppfølging i det lokale helsevesenet, og denne behandlingen kunne inneholde medikamenter for ADHD/HF. Studien hadde ingen placebogruppe (4). Den randomiserte behandlingen opphørte etter 14 måneder, og pasientene/foresatte sto deretter fritt til å velge eller forkaste videre behandling (100).

Tabell 10. Forkortelser i MTA-studien.

Forkortelse	Forklaring
MedMgt	Medikamentell behandling innen strukturerte rammer
Beh	Atferdsterapi
Comb	Kombinasjon av medikamentell behandling og atferdsterapi
CC	"Community care" vanlig oppfølging i lokalt helsevesen
Forklaring av forkortelser i MTA-studien (4).	

Resultatet etter 14 måneder var bedring i alle grupper, men Comb og MedMgt gav signifikant bedre resultat enn Beh og CC for flesteparten av symptomene på ADHD. MTA-studien har vist at Comb ikke reduserer kjernesymptomene på ADHD/HF bedre enn MedMgt, men kan muligens gi noe bedre reduksjon av andre symptomer på ADHD/HF (4).

Ved observasjon av pasientene ti måneder etter avslutningen av MTA-studiens randomiserte behandlingsperiode (dvs. to år etter oppstart) har det blitt vist at omtrent halvparten av den økte effekten av medikamentell behandling (MedMgt og Comb) hadde forsvunnet (100, 101). Etter 22 måneder (dvs. tre år etter oppstart) ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene på symptomer på ADHD/HF, symptomer på "Oppositional Defiant Disorder", sosiale ferdigheter, leseferdigheter, generell funksjonsnedsettelse eller diagnosestatus (100). Andelen som tok medikamenter i de fire opprinnelige gruppene

forandret seg mellom 14 og 36 måneder: økte fra 14 % til 45 % i Beh, sank fra 91 % til 71 % i MedCgt og Comb og forble konstant i CC (ca. 60 %). Uavhengig av behandling var det symptombedring i alle gruppene i forhold til utgangspunktet. Jensen et al. har konkludert med at den tidligere fordelten av 14 måneder intensiv medikamentell behandling ikke lengere var synlig tre år etter oppstart. Årsaken til dette kan også tilskrives aldersrelatert nedgang i symptomer på ADHD/HF, forandring i intensiteten på den medikamentelle behandlingen, oppstart og seponering av medikamenter eller andre ikke-identifiserte faktorer. Det vil i følge forfatterne være feilaktig å konkludere med at behandling ikke fungerer eller ikke bør forsøkes på bakgrunn av deres studie. Videre presiseres det at fordelten med medikamentell behandling muligens kan opprettholdes hvis den fortsettes på samme måte som i MedMgt-gruppen. Det kan også tenkes at alle behandlingstypene fungerer, da studien ikke er kontrollert (100).

I en annen studie på samme materiale fulgte Molina et al. (101) opp pasientgruppen med testing av symptom- og funksjonsnedsettelsesvariabler seks og åtte år etter MTA-studiens start. Nesten ingen analyser viste signifikant forskjell mellom de fire ulike, originale behandlingsgruppene. Dette gjaldt både de originale effektmålene, og skolekarakterer, arrestasjoner, psykiatriske sykehusinnleggelser og annet. Selv etter justering for nedgangen i medikamentell behandling i de gruppene som opprinnelig fikk dette fant man ingen forskjeller. Studien viste at deltagerne i MTA-studien har redusert funksjon sammenlignet med en lokal kontrollgruppe på nesten alle områdene som ble testet. Molina et al. konkluderte med at 14 måneders intensiv behandling ved ADHD/HF i syv til ti års alder ikke gir bedre funksjon seks til åtte år senere. Resultatene tyder på at barn med fordelaktig atferd og gode sosiodemografiske forhold responderer best på behandlingen, slik denne gruppen også gjør på all annen behandling. På gruppenivå vil barn, til tross for initial forbedring av behandling, ha en signifikant funksjonsnedsettelse i ungdomsårene (101).

11.2 DISKUSJON

ADHD/HF er en tilstand som ofte krever langvarig behandling, og metylfenidat har vært brukt i over 50 år. Likevel finner Storebø og kolleger kun én RCT med lang varighet i sin omfattende litteraturgjennomgang som de velger å inkludere i analysen. Det randomiserte og kontrollerte forskningsgrunnlaget er i dag for lite til å bestemme langtids effekten av metylfenidat og hvordan det går med barn som har blitt behandlet med metylfenidat.

På bakgrunn av den dokumenterte effekten i korttidsstudier og den 14 måneder lange MTA-studien kan man anta at metylfenidat har effekt også ved lengre tids behandling. Men vi mener at evidensgrunnlaget er for lite til å kunne konkludere sikkert. Størrelsen på effekten og hvorvidt denne i så fall er meningsfull i klinikken vites ikke. Det er viktig å understreke at datagrunnlaget i Storebø og medarbeideres studie vurderer effekten hos barn og unge under behandling. Enda mindre vet man om barns funksjon etter behandling.

Observasjonsstudier tre, seks og åtte år etter behandling med metylfenidat har vist at man ikke finner positive følgeeffekter av tidligere behandling med metylfenidat. Det er viktig at leseren er bevisst svakhetene ved slike studiedesign og at resultatene som er gjengitt her må tolkes i lys av det. Legg merke til at det i observasjonsstudiene ikke skilles mellom bruk av metylfenidat og andre medikamenter.

12 IKKE-ALVORLIGE BIVIRKNINGER

12.1 STOREBØ OG KOLLEGER

Cochrane-analysen til Storebø og kolleger (6) viste at risikoen for ikke- alvorlige bivirkninger øker ved bruk av metylfenidat. Parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier viste at det oppstår 552 ikke- alvorlige bivirkninger per 1000 personer som får metylfenidat. Personer som tar metylfenidat har 1,29 ganger høyere risiko for en ikke- alvorlig bivirkning sammenlignet med personer som får placebo (RR = 1,29, 95 % KI 1,10 til 1,51, 21 studier, 3132 deltagere). Når 1000 personer får metylfenidat oppstår det 145 ekstra ikke- alvorlige bivirkninger sammenlignet med placebo (6).

Storebø og kollegers Cochrane-analyse har vist at de vanligste bivirkningene er redusert appetitt og søvnproblemer. Disse er henholdsvis 3,7 og 1,6 ganger vanligere hos de som benytter metylfenidat i forhold til placebo. Hvis 1000 personer får metylfenidat vil 190 oppleve redusert appetitt, og det vil være 134 ekstra tilfeller av redusert appetitt sammenlignet med placebo. En signifikant reduksjon i vekt og kroppsmasseindeks og økning i puls sees også. Økt forekomst av magesmerter, hodepine og tics eller nervøse bevegelser finnes kun i sluttdata fra overkrysningsstudier (tabell 11). Forekomsten av svært mange andre kliniske variabler og potensielle bivirkninger ble også undersøkt, men viste ingen signifikant overhyppighet. Noen av disse er presentert i tabell 12 (6).

Tabell 11. Bivirkninger.

Bivirkning	Parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier.					Sluttdata fra overkrysningsstudier.			
	Studier	Deltagere	Relativ effekt (95 % KI)	p<0,05	Tilfeller med metylfenidat	RD	Studier	Deltagere	Relativ effekt (95% KI)
Totalt antall ikke- alvorlige bivirkninger	21	3132	RR 1,29 (1,10 til 1,51)	✓	552/1000	145/1000	21	2072	RR 1,33 (1,11 til 1,58)
Redusert appetitt	16	2962	RR 3,66 (2,56 til 5,23)	✓	190/1000	134/1000	35	3862	RR 3,04 (2,39 til 3,94)
Insomni eller søvnproblemer	13	2416	RR 1,60 (1,15 til 2,23)	✓	-	-	31	3270	RR 1,57 (1,20 til 2,05)
Vekt	5	805	SMD -1,12 (-1,55 til 0,70)	✓	-	-	5	530	SMD -0,06 (-0,23 til 0,11)
Kroppsmasseindeks	1	215	MD -0,60 (-0,84 til -0,36)	✓	-	-	-	-	-
Puls (slag/min)	8	1240	MD 3,41 (0,87 til 5,94)	✓	104/1000	16/1000	14	939	MD 5,06 (2,88 til 7,24)
Magesmerter	13	2341	RR 1,30 (1,00 til 1,69)	✗	-	-	33	3777	RR 1,61 (1,27 til 2,04)
Hodepine	17	2724	RR 1,22 (0,90 til 1,64)	✗	-	-	37	3752	RR 1,21 (1,01 til 1,45)
Tics eller nervøse bevegelser	8	1251	RR 0,85 (0,26 til 2,79)	✗	-	-	19	1403	RR 1,31 (1,03 til 1,72)

Tabellen viser bivirkninger med statistisk signifikant økt forekomst ved bruk av metylfenidat i forhold til placebo. Bivirkninger rapportert i kun én studie og med mindre enn 100 deltagere er ikke tatt med, dette inkluderer: tvangshandlinger, tvangstanker, være overdrevent omhyggelig og somatiske plager. ”Tilfeller ved metylfenidat” er hvor hyppig en bivirkning oppstår hos de som benytter metylfenidat, her oppgis tilfeller per 1000 personer. RD er regnet ut av oss ved å subtrahere bivirkningsrisikoen i placebogruppen fra risikoen i metylfenidatgruppen. RD representerer derfor ekstra bivirkningstilfeller i metylfenidatgruppen sammenlignet med placebogruppen. Data hentet fra Cochrane-analysen (6). ✓: statistisk signifikant resultat med p<0,05. ✗: ikke statistisk signifikant resultat med p≥0,5. RD: ”risk difference”. MD: ”mean difference”. SMD: standardisert gjennomsnittlig forskjell. ”-”: Studien oppgir ikke aktuell data. ”Blank celle”: parameteren er ikke aktuell.

Tabell 12. Et utvalg ikke-alvorlige symptomer og funn uten signifikant forskjell fra placebo.

Bivirkning	Parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier.					Sluttdata fra overkrysningsstudier.			
	Studier	Deltagere	Relativ effekt (95 % KI)	Tilfeller med metylfenidat	RD	Studier	Deltagere	Relativ effekt (95 % KI)	
Affektiv	4	390	RR 2,39 (0,48 til 11,96)	-	-	-	-	-	
Bekymret eller engstelig	3	596	RR 1,37 (0,84 til 2,25)	-	-	20	1673	RR 0,82 (0,60 til 1,21)	
Kvalme	11	1995	RR 1,30 (0,85 til 1,99)	68/1000	22/1000	9	768	RR 1,52 (1,00 til 2,30)	
Gastroenteritt	3	435	RR 4,66 (0,99 til 21,72)	35/1000	31/1000	-	-	-	
Høyde (cm)	1	215	MD -0,08 (-0,43 til 0,27)	-	-	-	-	-	
Diastolisk BT (mmHg)	8	1067	MD 0,94 (-0,12 til 2,01)	-	-	11	755	MD 1,23 (-0,39 til 2,86)	
Systolisk BT (mmHg)	8	1067	MD -0,05 (-1,25 til 1,16)	-	-	11	755	MD 0,53 (-1,30 til 2,36)	

Data hentet fra Cochrane-analysen (6). ”Tilfeller ved metylfenidat” er hvor hyppig en bivirkning oppstår hos de som benytter metylfenidat, her oppgis tilfeller per 1000 personer. RD er regnet ut ved å subtrahere bivirkningsrisikoen i placebogruppen fra risikoen i metylfenidatgruppen. RD representerer derfor ekstra bivirkningstilfeller i metylfenidatgruppen sammenlignet med placebogruppen. RD: ”risk difference”. MD: ”mean difference”. SMD: standardisert gjennomsnittlig forskjell. ”-”: Studien oppgir ikke aktuell data. ”Blank celle”: parameteren er ikke aktuell

12.1.1 VURDERING AV TILFELDIG FEIL

Tilfeldige feil kan medføre at metaanalyser som tilsynelatende konkluderer endelig vedrørende bivirkningsrisiko ikke har grunnlag for å gjøre dette (102), og en metaanalyse bør derfor inneholde en analyse av muligheten for tilfeldig feil (6). "Trial Sequential Analysis" er et program som kalkulerer den informasjonsmengden som kreves under forutsetning av statistiske grenseverdier for fordeler, ulemper og meningsløshet før den nødvendige informasjonsstørrelsen nås. På forhånd kalkuleres antallet studiedeltagere som kreves og underveis overvåker man i dette tilfellet om monitoreringsgrensene for økning eller reduksjon i antall bivirkninger krysses før den forhåndsdefinerte informasjonsmengden nås. En TSA-analyse kan utelukke tilfeldige type I og type II feil som skyldes manglende data eller repetitiv testing av akkumulerende data (6). TSA-analysering ble gjennomført for alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger i Storebø og kollegers Cochrane-analyse og en forenkling av resultatene presenteres her (6).

Antall studiedeltagere som ville kreves justert for spredning ble bestemt til 4133. Metaanalysen inneholdt 3132 pasienter og nådde således ikke den forhåndsdefinerte informasjonsstørrelsen. Resultatet i metaanalysen krysset monitoreringsgrensen for økt antall bivirkninger. Man kan dermed utelukke tilfeldige feil og konkludere med at det er minst 20 % økning i den relative risikoen for bivirkning i metylfenidatgruppen sammenlignet med placebogruppen. Denne konklusjonen er valid selv om det forhåndsdefinerte antallet studiedeltagere ikke ble nådd, da forskjellen mellom de to behandlingsgruppene var så stor at monitoreringsgrensen for skadelig effekt ble krysset. Det må bemerkes at kvaliteten til studiene som ble benyttet i metaanalysen ble vurdert med Grade-systemet til «svært lav» (6).

12.2 WIGAL ET AL.

Wigal og kollegers (7) placebogruppe besto av 47 personer som rapporterte syv ikke-alvorlige bivirkninger. Behandlingsgruppene besto av 49 (10 mg), 44 (15 mg), 45 (20 mg) og 45 personer (40 mg), og gruppene rapporterte henholdsvis 23, 17, 25 og 21 ikke-alvorlige bivirkninger. Relativ risiko ble ikke oppgitt av studieforfatterne, men er av oss beregnet til å være henholdsvis 3,0, 2,6, 3,8 og 2,4 for behandlingsgruppene. Vi har ikke beregnet KI eller signifikanstestet resultatene, og vi er dermed usikre på om disse tallene representerer en reell forskjell. Den relative risikoen ble beregnet ved at totalt antall rapporterte bivirkninger for

hver dose ble dividert på antall personer i gruppen, dividert på resultatet ved samme utregningsteknikk for placebogruppen. De ikke-alvorlige bivirkningene som ble rapportert var magesmerter, kvalme, oppkast, nedsatt appetitt, svimmelhet, hodepine og insomni. Wigal og medarbeidere rapporterte dermed omtrent tre ganger så høy frekvens av bivirkninger i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo.

Vi mener at Wigal og kollegers studie ikke ville ha påvirket hovedkonklusjonen i Cochrane-analysen.

12.3 HØYDE OG VEKST

Storebø og kollegers Cochrane-analyse har som beskrevet tidligere vist at metylfenidat trolig gir signifikant redusert vekt og kroppsmasseindeks i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier. De fant ikke signifikant påvirkning på høyde. Metaanalysen av vekt ble basert på fem studier og 805 pasienter, mens analysen av kroppsmasseindeks og høyde kun benyttet én studie med totalt 215 pasienter (6).

Cochrane-analysens datagrunnlag er dermed relativt beskjedent for å kunne si noe om metylfenidats innvirkning på vekst. I hvilken grad bruk fører til redusert høydevekst og redusert vektoppgang er for øvrig mye diskutert, men forskning på feltet karakteriseres ofte av metodiske begrensninger og kort oppfølgingstid (103). Konsensus er likevel at behandling med sentralstimulerende legemidler er assosiert med initial veksthemning, men at innvirkning på sluthøyde er usikker (104).

For å kunne gi et mer utfyllende svar på spørsmålene rundt vekstreduksjon, har vi etter usystematiske søk i PubMed valgt ut noen observasjonsstudier. Vi presenterer resultatene kortfattet, og vi presiserer at dette må betraktes som et supplement til en nyansert helhetsforståelse av bivirkningsprofilen, ikke som en fullstendig redegjørelse for evidensen.

Den tidligere omtalte MTA-studien har også vært utgangspunkt for en langtids-observasjonsstudie på vekst. Swanson og kollegers analyser (105) har indikert redusert høydevekst og redusert vektøkning hos de som blir behandlet med sentralstimulerende legemidler. Etter tre år ble individene som fikk sentralstimulerende medikamenter registrert til å være 3,04 cm lavere (1,1 cm lavere ved oppstart) og 2,71 kg lettere enn den ikke-medisinerende gruppen. De som allerede fikk sentralstimulerende behandling ved oppstart av MTA-studien ble registrert til å være 4,21 cm lavere og 3,51 kg lettere enn de som ikke hadde

fått slik behandling. Høyere kumulativ dose sentralstimulerende legemiddel er assosiert med større reduksjon av høydevekst og større reduksjon av vektøkning, og det var ingen tegn på innhentingsvekst mot slutten av observasjonstiden. Slutthøyden kan dermed affiseres. (105).

Lignende resultater har Powell et al. (104) funnet. De presenterte en naturalistisk oppfølgingsstudie med 410 pasienter som hadde blitt behandlet med sentralstimulerende legemidler, og pasientene ble i gjennomsnitt fulgt opp i seks år. Ved studiestart var individene med ADHD/HF signifikant høyere og tyngre enn kontrollgruppen. Under behandling med sentralstimulerende midler falt både høydevekst og vektøkning signifikant. Høydeveksten falt i gjennomsnitt med totalt 0,32 standardavvik fra start til siste måling etter mer enn 72 måneder sammenlignet med kontrollgruppen, og det var ingen tegn til innhentingsvekst. I studiedesignet til Powel et al. er det dog en rekke svakheter, for eksempel er det fare for seleksjonsskjevhet (104).

Poulton og kollegers (106) arbeid støtter opp om de overnevnte resultatene. 40 barn med ADHD/HF ble behandlet i tre år med sentralstimulerende legemidler, de fleste med metylfenidat. 22 søsken ble brukt som kontroller. Ved studiestart var det ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene korrigert for alder og kjønn. Målingene viste signifikant mindre høydevekst og mindre vektøkning hos pasientgruppen enn hos søsknene: 5,1 cm/år (95 % KI 4,7 til 5,5) vs. 6,3 cm/år (95 % KI 5,7 til 6,8) og 2,7 kg/år (95 % KI 2,1 til 3,3) vs. 4,4 kg/år (95 % KI 3,5 til 5,5). Yngre alder ved behandlingsstart og større legemiddeldose er individuelle prediktorer for redusert høydedevekst. Høyere vekt ved behandlingsstart og større legemiddeldose var assosiert med mindre vektøkning. Skjelettmodning var ikke forsinket i behandlingsgruppen (106).

I kontrast til disse tre studiene står en kohortstudie (107) med 390 kontroller og 243 pasienter med ADHD/HF. 171 av pasientene ble behandlet med sentralstimulerende legemidler, de fleste med metylfenidat. Forskerne undersøkte høydevekst hos pasientene behandlet med metylfenidat i tre år eller lengre, og fant en ikke-signifikant reduksjon i høydevekst på 0,15 standardavvik ($p = 0,06$) sammenlignet med kontrollgruppen. De beregnet også tidspunktet for vekstspurt og fant ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene med ADHD/HF. Mannlige pasienter med ADHD/HF som ble behandlet med sentralstimulerende legemidler hadde signifikant senere vekstspurt, og det var en positiv korrelasjon mellom lengden på den sentralstimulerende behandlingen og tid til vekstspurt. På tross av dette ble slutthøyden ikke

påvirket, og det var ingen forskjell i voksen høyde mellom pasienter med ADHD/HF som ble behandlet med sentralstimulerende legemidler og de som ikke ble behandlet (107).

Biedermann et al. (108) gjennomførte en pasient-kontroll-studie av 137 pasienter med ADHD/HF og 124 kontroller. Også denne står i kontrast til de førstnevnte, og studien fant ingen forskjell mellom pasienter med ADHD/HF som ble behandlet med sentralstimulerende legemidler og kontroller når det gjaldt høyde, vekt eller kroppsmasseindeks. Det ble heller ikke funnet en sikker assosiasjon mellom behandlingens lengde med sentralstimulerende legemidler og høydevekst og vektøkning ($p > 0,05$). Det er nødvendig å nevne at denne studien har flere begrensninger i populasjonsseleksjon og oppfølging (108).

12.4 DISKUSJON, IKKE-ALVORLIGE BIVIRKNINGER

Cochrane-analysen har vist at metylphenidat gir signifikant økning av ikke-alvorlige bivirkninger på rundt 30 % i forhold til placebo. Analysen av muligheten for at resultatet i metaanalysen skyldes tilfeldig feil konkluderer med at det kan utelukkes og at det er minst 20 % økning i bivirkninger ved bruk av metylphenidat sammenlignet med placebo. Redusert appetitt og søvnproblemer ser ut til å være vanligst.

En statistisk signifikant økning i puls er også påvist. Data for diastolisk blodtrykk antyder en liten økning, men dette er ikke statistisk signifikant. Resultatene for systolisk blodtrykk varierer, men data tyder på at metylphenidat ikke gir noen stor forandring.

Man finner signifikant økt forekomst av magesmerter, hodepine og tics eller nervøse bevegelser i endepunktdata fra overkrysningsstudier, men man finner ikke en slik forskjell i parallellgruppestudiene. På bakgrunn av dette datamaterialet mener vi man ikke kan konkludere. Resultatene varierer mellom de ulike gruppene, og vi vet ikke om studiepopulasjonene var store nok til å kunne konkludere for de ulike bivirkningene, da det ikke ble gjennomført en forhåndsanalyse av den informasjonsstørrelsen som kreves.

Det er mulig at metylphenidat kan gi økt risiko for kvalme, selv om resultatene ikke er statistisk signifikante. Vi ønsker å bemerke at Cochrane-analysen har funnet en RR på 4,66 for gastroenteritt og at den øvre delen av konfidensintervallet strekker seg helt til ≈ 22 . Resultatet er på grensen til å være signifikant ($p = 0,052$). Det er vanskelig å ha noen formening om

hvordan dette skal tolkes og vektes, men det er ikke overraskende at konfidensintervallet er stort, siden hendelsen er såpass uvanlig.

På bakgrunn av Cochrane-analysen og gjennomgang av utvalgte observasjonsstudier er det fortsatt usikkert hvorvidt behandling med metylfenidat gir redusert høydevekst og redusert vektøkning. Varierende resultater og til dels lite egnede studiemodeller i observasjonsstudier gjør det vanskelig å konkludere endelig. Vi mener at en nøye monitorering av pasientens høyde og vekt er en naturlig tilnærming til problemstillingen, og at man må vurdere å redusere dosen eller seponere medikamentet ved problematisk vekttap (41).

13 ALVORLIGE BIVIRKNINGER

13.1 STOREBØ OG KOLLEGER

I Storebø og kollegers metaanalyse fikk 13 av de 919 (1,4 %) som ble behandlet med metylfenidat en alvorlig bivirkning, sammenlignet med ti av 613 (1,6 %) i kontrollgruppen i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier (6).

Tabell 13. Alvorlige bivirkninger.

Bivirkning	Parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier.				Sluttdata fra overkrysningsstudier.			
	Studier	Deltagere	Relativ effekt	(95 % KI)	Studier	Deltagere	Relativ effekt	(95 % KI)
Totalt antall	9	1532	RR 0,98	(0,44 til 2,22)	8	1721	RR 1,62	(0,34 til 7,71)
Psykose evt. hallusinasjoner	4	712	RR 1,78	(0,19 til 16,96)	4	187	RR 1,10	(0,18 til 6,72)

Data hentet fra Storebø og kolleger (6). Her presenteres kun data for totalt antall bivirkninger og psykose/hallusinasjoner.

Bivirkningene som oppsto i metylfenidatgruppen i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier var psykose (n = 2), cysteruptur (n = 1), nyreinfeksjon (n = 1), synkope (n = 3) og aggresjon (n = 1). Synkope og aggresjon ble også funnet i kontrollgruppen. De resterende fem alvorlige bivirkningstilfellene i metylfenidatgruppen har ikke blitt gjort rede for (6).

Studiene brukt i metaanalysen ble med GRADE-systemet klassifisert til å være av «veldig lav» kvalitet. Det kan derfor ikke utelukkes at skadevirkningene er verre enn estimert (6).

Det ble på forhånd gjennomført en beregning av antall studiedeltagere som ville kreves justert for spredning, og antallet ble bestemt til 21 593. Metaanalysen inneholdt 1532 pasienter og nådde altså kun 7 % av den forhåndsdefinerte informasjonsstørrelsen. Ingen av monitoreringsgrensene ble krysset (6).

13.2 KARDIOVASKULÆRE HENDELSER

Det har blitt rapportert om plutselige dødsfall, hjerteinfarkt og slag ved bruk av medikamenter for ADHD/HF, og det har skapt bekymringer for hvorvidt disse medikamentene øker risikoen

for alvorlige kardiovaskulære hendelser (109). Medikamentenes sympatomimetiske effekt kan ha gitt økt grobunn for denne frykten. Vi har derfor valgt å presentere utvalgte observasjonsstudier på området.

Cooper og kolleger (109) har publisert en stor retrospektiv kohortstudie som undersøkte risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser ved behandling med metylphenidat, amfetaminer, atomoksetin og pemolin. Over en million amerikanere mellom to og 24 år inngikk i studien. Det var over 2,5 millioner personår med oppfølging og omtrent 370 000 personår med behandling. Studien fant 3,1 alvorlige kardiovaskulære hendelser per 100 000 personår med medikamentell behandling for ADHD/HF. Verken pågående behandling eller tidligere bruk øker risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med personer som ikke har brukt metylphenidat (justert hazard ratio på henholdsvis 0,75 (95 % KI 0,31 til 1,85) og 1,03 (95 % KI 0,57 til 1,89). Risikoen var heller ikke økt for noen av de individuelle endepunktene. Cooper et al. har konkludert med at bruk av medikamenter ved ADHD/HF ikke øker risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser. Selv om den øvre grensen for 95 % KI innebærer en dobling av risikoen vil den absolutte konsekvensen av en slik risiko være liten når man behandler en ung og hjertefrisk populasjon (109).

Schelleman et al. (110) har også publisert en kohortstudie på området. Barn mellom tre og 17 år som brukte amfetaminer, atomoksetin eller metylphenidat ble sammenlignet med en kohort av pasienter uten medisiner. Omtrent 240 000 medikamentbrukere ble inkludert i studien. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i plutselige dødsfall eller ventrikulære arytmier (justert hazard ratio 1,60 95 % KI 0,19 til 13,60), eller alle årsaker til dødsfall (justert hazard ratio 0,76 95 % KI 0,52 til 1,12) mellom gruppene. Det var ingen bekreftede tilfeller av hjerneslag eller hjerteinfarkt. Forfatterne av studien konkluderte med at risikoen for kardiovaskulære hendelser hos behandlede barn er liten og generelt ikke høyere enn hos den ubehandlede kontrollgruppen. Studien hadde et lavt antall tilfeller og dermed begrenset evne til å utelukke en mindre relativ risikoøkning (110).

Olsen og kolleger (111) har også gjennomført en kohortstudie på området og har konkludert på lignende måte; alvorlige kardiovaskulære hendelser og symptomer er sjeldne i behandlingsgruppen og er ikke assosiert med behandlingen.

13.3 HALLUSINASJONER OG ANDRE PSYKOSELIGNENDE SYMPTOMER

At medikamenter som brukes ved ADHD/HF har et potensiale for å kunne gi psykose- eller manilignende symptomer hos barn har vært kjent gjennom kasusrapporter i minst 45 år. Dette gjelder særlig ved inntak i overdoser, men det er også observert etter terapeutiske doser. ”Hallusinose” og ”toksikose” brukes ofte for å skille disse forbigående symptomene fra de mer vedvarende symptomene ved schizofreni og bipolar lidelse (112). Ved misbruk av høye doser sentralstimulerende medikamenter kan det oppstå mani- og psykosesymptomer som ligner på symptomene ved bipolar lidelse og schizofreni (112). Legemiddelmyndighetene i USA (FDA) etterspurte i 2005 informasjon om slike bivirkninger i RCTer gjennomført av legemiddelprodusenter (113). I kjølvannet av dette ble det i de påfølgende årene publisert flere studier, blant annet oversiktsartikler av Mosholder et al. (113) og Ross (112).

Mosholder et al. (113) har analysert resultatene fra 49 RCTer som amerikanske legemiddelmyndigheter fikk informasjon om. De fant totalt 11 tilfeller av psykose/mani i løpet av 743 personår med medikamentell behandling ved ADHD/HF, og ingen tilfeller i 420 personår med placebo. Insidensen ble dermed estimert til 148 per 100 000 personår i behandlingsgruppen. Tilfellene ble funnet ved behandling med amfetamin, deksamfetamin, atomoksetin og metylfenidat. I omtrent 90 % av tilfellene var det ingen tidligere historie med psykose eller psykoselignende hendelser. Det kan virke som om visuelle og/eller taktile sensasjoner med insekter, slanger eller ormer er vanligst (113).

Mosholder et al. har selv understreket den høye risikoen for skjevhet i studier designet av legemiddelindustrien. Pasienter med høy sannsynlighet for behandlingsrespons og liten risiko for bivirkninger selekteres, og den reelle forekomsten av bivirkninger kan dermed bli underestimert (113). Vi ønsker også å påpeke at data for ulike medikamenter kombineres.

Ross legger i sin oversiktsartikkel (112) til at av 60 identifiserte tilfeller av psykose- eller manilignende symptomer forsvant 55 av tilfellene (92 %) etter kort tid, ofte i løpet av 24-48 timer og nesten alltid i løpet av syv dager etter seponering. Seponering av medikamentet er generelt den beste behandlingen. Majoriteten av pasientene med slike bivirkninger vil ikke utvikle en psykoselidelse (112).

13.4 DISKUSJON VEDRØRENDE ALVORLIGE BIVIRKNINGER

Cochrane-analysen har ikke funnet bevis for at metylfenidat er assosiert med alvorlige bivirkninger, men det kan heller ikke konkluderes med at metylfenidat ikke øker risikoen for alvorlige hendelser. Det er svært resurskrevende å gjennomføre en tilstrekkelig stor RCT for å kunne vurdere risikoen for alvorlige hendelser ved behandling med metylfenidat, og en slik studie vil sannsynligvis aldri bli gjennomført (111).

Metaanalysene av RCTer publisert av Storebø og kolleger finner ingen assosiasjon mellom metylfenidat og de presumptivt mest alvorlige bivirkningene. Studiepopulasjonen i metaanalysen var for liten til å undersøke disse hendelsene og man kan ikke konkludere. De inkluderte studiene ble av Storebø et al. vurdert til å ha stor risiko for skjevhet, som ytterligere øker estimatets usikkerhet.

Observasjonsstudiene gjort på området har langt flere deltagere, og dette er i realiteten den eneste metoden for å detektere så sjeldne bivirkninger. Observasjonsstudiene konkluderer med at medikamenter som brukes ved ADHD/HF ikke øker risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser. Det må likevel bemerkes at det er vanskelig å utelukke risikoen for skjevhet i observasjonsstudier. Vi mener at de store kohortstudiene med fokus på faren for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger er med på å bedre sikkerhetsvurderingen av metylfenidat.

American Academy of Pediatrics' kliniske veileder konkluderer med at hallusinasjoner og andre psykoselignende symptomer trolig er en uvanlig, men viktig bivirkning ved sentralstimulerende medikamenter (37). Observasjonsstudier peker i samme retning. Man bør være klar over at slike bivirkninger kan skyldes behandling med metylfenidat, og man bør kartlegge psykiatrisk anamnese og familiehistorie ved behandlingsstart.

14 MISBRUK OG TOKSISITET

14.1 MISBRUKSPOTENSIALE

I debatten rundt bruk av metylfenidat som legemiddel har misbruk vært et sentralt tema (22). Barn med ADHD/HF har høyere risiko for å utvikle stoffmisbruk enn øvrig befolkning (23, 24), og man har vært særlig bekymret hvordan behandling med metylfenidat påvirker dette (22). Som kliniker er det helt avgjørende å ha god kjennskap til metylfenidats misbrukspotensiale og toksisitet, samt hvor ofte og av hvem det misbrukes.

Det finnes flere metoder for å undersøke et stoffs misbrukspotensiale. Det enkleste er å sammenligne stoffets molekylstruktur med kjente stoffer som misbrukes. Man kan også undersøke dets nevrofarmakologiske egenskaper i dyremodeller eller ved hjelp av indirekte metoder hos mennesker. Stoffmisbruk vil likevel i alle tilfeller være å betrakte som et atferdsfenomen, og for å kunne si noe om misbrukspotensialet må man også ha kjennskap til atferden som styrer det (22).

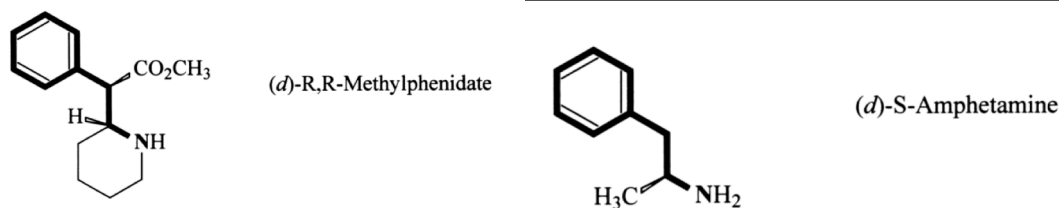
Strukturelt ligner metylfenidat relativt mye på andre sentralstimulerende stoffer, som amfetamin (18). Farmakodynamisk har de også mye til felles; begge blokkerer reopptak av dopamin og noradrenalin fra synapsespalten.

Amfetamin øker i tillegg frigjøringen av de to nevrotransmitterene, hemmer opptak av serotonin og reduserer nedbrytningen av monoaminer (57). Likheten er såpass stor at man til en viss grad kan belyse metylfenidats misbrukspotensiale ved å sammenligne med amfetamins misbruksprofil.

Forsterkning.

Oversatt fra «reinforcement». Begrepet omhandler den effekten en positiv konsekvens har på en handling (9).

Figur 8. Strukturformlene til metylfenidat og amfetamin.



Faksimile fra Markowitz et al. (2).

Ved undersøkelse av misbrukspotensialet til et legemiddel har man tradisjonelt sett fokusert på analyser av to effekter: forsterkning og subjektiv opplevelse.

Forsterkningseffekten for d-amfetamin, metylfenidat og kokain viste seg å være lik når medikamentene ble administrert intravenøst i dyrestudier (22). Kollins har beskrevet fire studier på forsterkningseffekten av metylfenidat hos mennesker. To viste ingen forskjell fra placebo, mens to viste en effekt. Én av de to sistnevnte fant kun forsterkningseffekt når forsøkspersonene hadde hatt mindre enn fire timer søvn natten før (22).

Den subjektive opplevelsen av metylfenidat beskrives i samme artikkel ved å sammenfatte resultatene fra 25 studier gjort med selvrapporteringsskjema. Subjektiv opplevelse ble rapportert lik den for d-amfetamin, en effekt stor nok for et misbrukspotensiale. Studiepopulasjonen hadde ikke ADHD/HF, og sier derfor ingenting om misbruksrisikoen hos personer med denne diagnosen (22).

Det har blitt antydnet at det er den raske distribusjonen til CNS og påfølgende binding og blokade av DAT som muliggjør rus. Denne hastigheten er relativt lik for metylfenidat og kokain, sistnevnte med et kjent misbrukspotensiale. Billedundersøkelser har også vist at kokain og metylfenidat har tilnærmet lik distribusjon i CNS og konkurrerer om de samme bindingsstedene på DAT. Metylfenidat har derimot lengre halveringstid i CNS enn kokain, henholdsvis 90 min. og 20 min. Man antar at det er årsaken til at metylfenidat misbrukes langt mindre enn det nevrofarmakologisk relativt like kokain, da tiden tilbake til utgangspunktet etter administrasjon er kortere for kokain. Dette er et interessant aspekt, da man intuitivt kunne antatt at lengden på halveringstiden ville predikere lengden på rusopplevelsen (114).

Nucleus acumbens er en sentral struktur i medieringen av eufori ved sentralstimulerende stoffer. I terapeutisk dose binder metylfenidat til nucleus acumbens i liten grad, og dette kan være noe av årsaken til hvorfor slike legemidler ikke ser ut til å skape avhengighet ved bruk som forskrevet (23).

Når man vurderer metylfenidats misbrukspotensiale er det viktig å være bevisst de ulike administrasjonsformenes innvirkning på absorpsjonshastigheten og videre distribusjon til CNS (22). Ved peroral administrasjon ser det ut til at det er hurtigvirkende formuleringer som er assosiert med misbruk (22, 23). Dette samsvarer med misbruksstatistikken, som viser at det først og fremst er den hurtigvirkende legemiddelformen som misbrukes (115). Nasal inhalasjon eller injeksjon direkte i sirkulasjonen gjør stoffet raskere tilgjengelig for CNS

sammenlignet med peroral administrasjon (23). På tross av dette ser det ut til at forskrevne sentralstimulerende legemidler hovedsakelig misbrukes peroralt (115).

14.2 UTBREDELSE AV MISBRUK

Pasienter med ADHD/HF er en belastet gruppe hva rusmisbruk angår. En dansk studie har funnet at forekomsten av stoffmisbruk ("psykiske lidelser og atferdsforstyrrelse som skyldes bruk av psykoaktive stoffer", ICD-8/ICD-10) er syv ganger høyere ved diagnosen enn uten, mens den for alkoholmisbruk er fem ganger så høy (24).

Det er ikke fullstendig enighet i litteraturen om i hvilken grad behandling med sentralstimulerende legemidler beskytter mot senere rusmisbruk. Noen finner ingen forskjell, mens andre finner en beskyttende effekt. En stor, nyere studie har vist at tidlig oppstart av behandling med sentralstimulerende legemidler er assosiert med redusert risiko for senere stoff- og alkoholmisbruk. Risikoen for stoffmisbruk i voksen alder øker med en faktor på 1,46 for hvert år pasienten er uten behandling. Samme studie finner derimot ingen assosiasjon mellom total lengde på slik behandling og senere rusmisbruk (24).

At metylfenidat misbrukes av personer både med og uten ADHD/HF er godt dokumentert. En amerikansk oversiktsartikkel rapporterte i 2007 at 5-9 % av barn under 18 år hadde brukt medikamenter for ADHD/HF forskrevet til andre eller på en annen måte enn forskrevet. For aldersgruppen 18 til 22 år var andelen 5-35 %. Tallene inkluderer personer med ADHD/HF, men presiserer ikke det geografiske grunnlaget for resultatene (115). Risiko for å starte misbruk med sentralstimulerende legemidler er for amerikansk ungdom anslått å være størst mellom 16 og 19 år (116), og amerikanske prevalenstall viser at misbruket i den generelle befolkningen er vanligst i alderen 16-25 år (117). Anslag over hvilket forskrevet sentralstimulerende legemiddel som foretrekkes og misbrukes mest varierer i litteraturen (115).

Andelen av pasienter med ADHD/HF som misbruker forskrevne sentralstimulerende legemidler som beskrevet over varierer i litteraturen: 5-22 % (23, 115). De fleste anslår prevalensen for misbruk av sentralstimulerende legemidler som høyere ved samtidig ADHD/HF enn uten, og det er en tendens til at større studier rapporterer lavere prevalens enn de med mindre studiepopulasjoner (23).

Metylfenidat er teknisk vanskelig å syntetisere, og videresalg av legalt forskrevet legemiddel er derfor hovedkilden til misbruk. Dette fører naturligvis til muligheten for at individer kan simulere plager for å få utskrevet medikamenter. Det er viktig for en kliniker å være klar over denne muligheten. Dessverre viser studier at slik simulering er vanskelig å avsløre (23). De som får utskrevet medikamenter kan derfor oppleve å bli forespurt om videreformidling. En studie på amerikanske elever i alderen 5-15 år som fikk forskrevet sentralstimulerende midler rapporterte at 16 % ble forespurt om å gi bort, selge eller bytte medisiner, mens 4 % hadde fått dem stjålet. Tallene for forespørsel om videreformidling for amerikanske studenter i aldersgruppen 18-22 var 23 % (115). Undersøkelser har også vist at en betydelig andel velger å videredistribuere medisiner sine; av 264 kanadiske studenter som ble forskrevet metylfenidat hadde 24 % gitt bort og 19 % solgt medikamenter videre i løpet av de siste 30 dagene før undersøkelsen (115).

Å bruke midler for ADHD/HF som ikke er forskrevet til en selv, eller bruke dem på en annen måte enn forskrevet, motiveres vanligvis av et ønske om rus eller prestasjonsfremmende effekt (23, 115). Misbruk av sentralstimulerende legemidler skjer oftest i sammenheng med misbruk av andre stoffer, og misbrukere har gjerne et allerede eksisterende blandingsmisbruk (23, 115). Mye tyder på at legemidlene som regel brukes på en hensiktsmessig måte hvis pasientene ikke har tidligere misbrukshistorie eller komorbide psykiatriske lidelser (115).

I en studie på misbruk av legemidler for ADHD/HF hos individer uten diagnosen, har man funnet en assosiasjon med selvrapporterte oppmerksomhetsplager (23). Man kan derfor anta at misbruk av slike medikamenter kan styres av et forsøk på selvmedisinering (23, 115). Selv om forskningen ikke kan konkludere med beskyttende effekt av behandling med sentralstimulerende legemidler mot senere stoffmisbruk, vil dette likevel være å betrakte som et godt eksempel på viktigheten av grundig behandling og symptomkontroll.

14.3 TOKSISITET

Inntak av overdose av metylfenidat er ikke et ukjent fenomen. Det kan være en voldsom opplevelse både for pasient og kliniker, og det er viktig å ha god kjennskap til tilstanden og behandlingen. New South Wales Poisons Information Centre i Australia har sett en tredobling i antall telefonhenvendelser omhandlende intoksikasjon med metylfenidat fra januar 2004 til desember 2014. Når man justerer disse tallene for økningen i forskrevet legemiddel, finner man imidlertid ingen relativ økning (118). I en studie på 759 pasienter med

metylfenidatintoksikasjon var 43 % mellom ti og 14 år (23). Frekvensen av overdoser vil sannsynligvis forbli relativ høy og vil være et fenomen man må forholde seg til i fremtiden.

Økt mengde ekstracellulært dopamin og noradrenalin regnes som mekanismen bak metylfenidats toksiske effekt. Det kliniske syndromet ved overdose medieres via alfa- og betaadrenerge reseptorer og kjennetegnes av en kraftig sympatikomimetisk effekt. Kardiale og nevrologiske symptomer er mest fremtredende, og de kardiale følgene består i hovedsak av sinustakykardi og hypertensjon. Hendelser med palpitasjoner og brystmerter har også blitt rapportert. I tillegg til de kardiale følgene, kan man se et klinisk bilde med mydriasis, agitasjon, angst, tremor, hyperrefleksi, forvirring, hallusinasjon, delirium, paranoia og kramper. Sjeldnere følger av overdose inkluderer intracerebral blødning, hjerteinfarkt, nyresvikt, lunge- og leverskade og multiorgansvikt (119).

Behandlingen etter inntak i overdose er i utgangspunktet av støttende karakter og tilsvarende behandlingen av amfetmainintoksikasjon. Bruk av benzodiazepiner er et grunnprinsipp, og dette administreres i utgangspunktet intravenøst, da man ønsker rask effekt. I noen kliniske situasjoner, for eksempel ved sterk agitasjon, vil en intramuskulær injeksjon være mer håndterbart (119).

Hvis ikke pasienten responderer på benzodiazepiner argumenter noen for bruk av antipsykotika som haloperidol og ziprasidon. Dette må brukes med forsiktighet, da krampeterskelen kan senkes. Ved hypertermi starter man med nedkjølende behandling i tillegg til benzodiazepiner. Hypertensjon og takykardi ved agitasjon bedres vanligvis ved sedasjon med benzodiazepiner. Hvis ikke blodtrykk og puls senkes adekvat som følge av dette, benyttes den sentraltvirkende alfa₂-reseptoragonisten deksmedetomidin. Videre kan man forsøke med mer direkte vasodilatorer (119).

Den praktiske nytten av medisinsk kull til gastrointestinal dekontaminasjon er begrenset. Pasienten kommer gjerne for sent til behandling og man frykter ofte aspirasjon til lungene. Hvis det har vært samtidig inntak av andre stoffer som senker den gastrointestinale motiliteten, kan medisinsk kull forsøkes (119).

De fleste intoksikasjoner med metylfenidat er beskrevet som moderat alvorlige, men dødelige overdoser har blitt rapportert. Metylfenidatoverdose er en klinisk diagnose, og differensaldiagnoser vil derfor være andre tilstander med symptomer fra det sympatiske nervesystemet; tyreotoksikose, sepsis og encefalitt er eksempler på dette (119).

Det ikke enighet om hvilke legemiddeldoser som kan regnes for toksiske. Toksisk dose defineres i Scharman og medarbeideres retningslinjer som 2 mg/kg eller 60 mg hurtigvirkende metylfenidat peroralt. Den toksiske dosen for metylfenidat med modifisert frigjøring avhenger av andelen hurtigvirkende legemiddel. Toksisk dose av metylfenidat med modifisert frigjøring er lavere når legemiddelet tygges. Forfattergruppen presiserte at det er manglende evidens på feltet og at tallene må brukes med forsiktighet (120).

15 DISKUSJON

15.1 OPPSUMMERING

Cochrane-analysen (6) er det beste utgangspunktet som har vært tilgjengelig for oss i vurdering av metylfenidats effekt og bivirkninger i behandling av ADHD/HF hos barn og ungdom.

Vi har i denne oppgaven lagt stor vekt på å sette studieresultater i en klinisk kontekst. Vi har identifisert to ulike MCID for ADHD-RS: Zhang et al. (74) bestemmer den til -6,6 og Goodman et al. (15) til -8,8. Det er ikke etablert én standard MCID for ADHD-RS og vi mener det er knyttet usikkerhet til de to nevnte verdiene. For livskvalitet som helhet og generell atferd har vi ingen sikker verdi for MCID. Det har derfor vært vanskelig å definere hvilke forandringer i rapportert effekt som bør sees på som klinisk relevante. Vi mener at det blir for usikkert og generaliserende å konkludere på bakgrunn av tommelfingerreglene for SMD. Vi mener at man ved bruk av MCID-verdier i evaluering av studieresultater må være klar over usikkerheten ved disse. Det er oppsiktsvekkende at det ikke er etablert MCID for hvert av de ulike undersøkelsesskjemaene, når MCID-verdi har en så sentral rolle i vurderingen av kliniske studier.

Tabell 14. Resultatoppsummering.

Utfall	Gradert av	Relativ effekt	(95% KI)	Studier	Deltagere
Symptomer på ADHD/HF	Lærere	SMD -0,77	(-0,90 til -0,64)	19	1698
Generell atferd	Lærere	SMD -0,87	(-1,04 til -0,71)	5	668
Livskvalitet.	Foreldre	SMD 0,61	(0,42 til 0,80)	3	514
Ikke-alvorlige bivirkninger	-	RR 1,29	(1,10 til 1,51)	21	3132

Oppsummering av de viktigste utfallene i parallellgruppestudier og første periode av overkrysningsstudier i Storebø og kollegers Cochrane-analyse (6, tabell s. 5 og 6), noe forenklet av oss. SMD: Standardisert gjennomsnittlig forskjell. RR: Risk Ratio. KI: konfidensintervall.

Datagrunnlaget har vist statistisk signifikant reduksjon i symptomer på ADHD/HF hos barn og unge behandlet med metylfenidat mot kontrollgrupper behandlet med placebo. Vurdert opp mot MCID er det usikkert om forskjellen mellom placebo og metylfenidat på gruppenivå vil være gjenkjennelig i klinikken. Det antydes i vår analyse at placebo kan tilskrives opp mot halvparten av den totale kliniske effekten av behandlingen. Når man ser bedring hos en enkelt pasient kan man dermed ikke vite om man ville ha sett en bedring i fravær av

placeboeffekten. Det har også blitt vist i Cochrane-analysen (6) at metylfenidat trolig kan bedre generell atferd og livskvalitet. Datagrunnlaget er mindre enn for symptomer på ADHD/HF, og resultatet er derfor mer usikkert.

Evidensen som ligger til grunn for vurderingen av de tre effektmålene symptomreduksjon, generell atferd og livskvalitet ble med GRADE-systemet klassifisert som ”veldig lav”. Det bør tolkes som at man er svært usikker på estimatet (6). Alle de 185 inkluderte studiene ble vurdert til å ha høy risiko for skjevhet. De samme metodebegrensningene gjelder for Wigal og kollegers studie (7). En av årsakene til dette er den relativt høye frekvensen av bivirkninger ved bruk av metylfenidat, som andre personer og pasienten selv enkelt kan gjenkjenne. Dette fører til ufullstendig blinding. Dette problemet kan løses ved bruk av aktiv placebo i forsøk. I dette tilfellet vil det være en tablett med tilnærmet identiske «bivirkninger», men uten metylfenidats terapeutiske virkning. På tross av svarene slik forskning vil kunne gi, er vi usikre på om tilleggsbelastningen placebogrupper utsettes for gjør forsøket etisk forsvarlig. Gjennomføringen av et slikt forsøk må i så fall vurderes nøye på forhånd.

Ut ifra GRADE-vurderingen er det knyttet så stor usikkerhet til effekttestimatene at man ikke kan trekke en sikker slutning vedrørende den positive effektens størrelse, på tross av stort datamateriale og signifikante funn.

Vi har forsøkt å vurdere effekten av metylfenidat ved lang behandlingstid. Det har vært problematisk på grunn av gjennomgående kort studievarighet. Den 14 måneder lange MTA-studien (4) har lengst randomiseringsperiode, og har vist statistisk signifikant bedring i symptomer. Studien var imidlertid uten kontrollgruppe. Ved sammenligning med MCID ser den kliniske betydningen ut til å være minimal, og i forhold til de kortvarige studiene (<6 måneder) viste MTA-studien signifikant dårligere effekt. Det svært begrensede og metodisk svake randomiserte evidensgrunnlaget antyder lavere effekt ved langtidsbehandling. Observasjonsstudier tydet på at tidligere behandling ikke gir bedring i symptomer eller funksjon to år eller mer etter avsluttet behandling.

Cochrane-analysen (6) registrerte 552 ikke-alvorlige bivirkninger per 1000 personer. Det var 145 ekstra ikke-alvorlige bivirkninger per 1000 personer som fikk metylfenidat, sammenlignet med placebo. Søvnproblemer og redusert appetitt er vanligst. Det har vært mye diskutert om metylfenidat kan redusere vekst hos barn og ungdom. Både Cochrane-analysen og utvalgte observasjonsstudier antyder redusert vekst. Også her betegnes kvaliteten på

intervensjonsstudiene som ”veldig lav”, og man kan ikke utelukke at bivirkningsfrekvensen er høyere enn registrert.

For alvorlige bivirkninger ble det i intervensjonsstudier ikke funnet signifikant økning sammenlignet med placebo. Også her klassifiseres kvaliteten på evidensen som ”veldig lav”. RCTer egner seg for å undersøke frekvens av vanlige bivirkninger, men er dårlig egnet for å identifisere sjeldne og presumptivt mer alvorlige bivirkninger. Sjeldne bivirkninger vil i praksis aldri vise statistisk signifikant økning ved metaanalyser av RCTer. Man kan derfor ikke på bakgrunn av Storebø og kollegers datamateriale avskrive tilstedeværelsen av alvorlige bivirkninger. Slike bivirkninger bør undersøkes i kohortstudier, eventuelt pasient-kontrollstudier hvis bivirkningene er enda sjeldnere.

Kardiovaskulære og psykotiske bivirkninger er fryktet i behandling med metylfenidat. Utvalgte kohortstudier har vist at behandling med metylfenidat ikke er assosiert med en økning i alvorlige kardiovaskulære hendelser. Observasjonsstudier bekrefter derimot tilstedeværelsen av psykotiske bivirkninger ved behandling med metylfenidat. I studier gjennomført av legemiddelindustrien ble det funnet 15 psykotiske bivirkninger per 1000 personår ved medikamentell behandling for ADHD/HF, og det var ingen tilfeller i kontrollgruppene. Faren for psykotiske bivirkninger bør derfor ikke neglisjeres, og klinikere må forholde seg til denne risikoen.

Misbruk av metylfenidat er et kjent fenomen. Det misbrukes både av personer med og uten ADHD/HF, og videredistribusjon av forskrevet legemiddel er hovedkilden til misbruk. Selv om statistikken viser at pasientgruppen er særlig belastet med rusmisbruk, ser ikke metylfenidat ut til å øke risikoen for senere rusmisbruk. Tvert imot antyder flere studier en beskyttende effekt av behandling. Det kan være vanskelig å avsløre misbruk blant pasienter som blir forskrevet sentralstimulerende behandling, men pasienter uten misbrukshistorie eller komorbide psykiatriske lidelser bruker vanligvis medikamentet hensiktsmessig. Det er som kliniker viktig å være klar over muligheten for at enkelte personer vil simulere symptomer på ADHD/HF i forsøk på å tilegne seg metylfenidat. Overdose med metylfenidat behandles på samme måte som overdose med amfetamin; sedasjon med benzodiazepiner er et grunnprinsipp.

Metylfenidat finnes i langtidsvirkende og korttidsvirkende formuleringer, og førstnevnte forskrives mest. Det markedsføres langtidsvirkende formuleringer med ulik farmakokinetisk

profil, og $t_{\max}$ og lengden på frisettingsperioden er noe av det som varierer. Dette gir større mulighet for individualisering av behandlingen. Det vil variere mellom pasienter når på dagen man opplever symptomene og konsekvensene av disse som mest belastende. En god kliniker vil ha et aktivt forhold til legemiddelformuleringer for å møte pasientenes behov. Flere langtidsformuleringer kan administreres kun én gang daglig, og man unngår da blant annet de praktiske konsekvensene og stigmatiseringen som er knyttet til inntak av legemiddelet i skole eller arbeid. Ved bruk av langtidsvirkende formuleringer kan det derfor tenkes at pasientetterlevelsen øker. Det kan også antas at økt bruk av langtidsvirkende metylfenidat vil begrense misbruket av forskrevet legemiddel.

15.2 SVAKHETER VED VÅR GJENNOMGANG

Omtalen av effekt og bivirkninger baserer seg i hovedsak på to studier, en Cochrane-analyse og én randomisert kontrollert studie. Dette gjør vår litteraturstudie sårbar for skjevheter fra de to aktuelle studiene. Den usystematiske tilnærmingen til litteraturen i de øvrige kapitlene og utvelgelsen av observasjonsstudier for langtids effekt og bivirkninger fører til risiko for skjevheter. Det utgjør en begrensning at vi kun har undersøkt observasjonslitteratur for to alvorlige bivirkninger, og det kan finnes andre alvorlige bivirkninger ved bruk av metylfenidat som ikke er omtalt her. Bruken av MCID er en potensiell svakhet, da et slikt estimat i beste fall er veiledende, og det vil være en fare for at slike estimater misoppfattes. Vi mener likevel dette er den beste måten å vurdere studiers kliniske implikasjoner på.

Vi har ikke hatt ressurser til å gjennomføre metaanalyser, og vi har dermed måttet basere oss på systematiske oversiktsartikler. Vi har valgt å basere oss på resultatene fra en Cochrane-analyse, på bakgrunn av kvaliteten og objektiviteten som er assosiert med en slik studie. Denne metoden har gjort oss sårbare for feil og skjevheter i presentasjonen av data av artikkelens forfattere. Det har ikke vært mulig for oss å ettergå alt som har blitt gjort i en så omfattende studie, og vi har derfor blitt nødt til å feste lit til artikkelforfatternes arbeid.

Vår protokoll burde ha inneholdt mer spesifikke kriterier for studieinkludering og metode. Vi fraviker noe fra metoden i protokollen, som beskriver en mer systematisk tilnærming til oppgaven som helhet. Dette viste seg å ikke være mulig grunnet langt større forskningsgrunnlag på feltet enn først antatt. Vi har likevel besvart kjernespørsmålene i protokollen. Protokollen er ikke forhåndspublisert.

I kapitlene om ADHD/HF, historie, farmakologiske egenskaper, forskrivning og misbruk er litteratursøkene usystematiske og baserer seg i mindre grad på originallitteratur.

I analyser gjennomført av oss har ikke p-verdier eller 95 % KI blitt kalkulert, heller ikke der dette kunne vært hensiktsmessig.

Litteratursøket som ble gjennomført for å identifisere RCTer utgitt etter Storebø og kollegers siste studieinkludering ble bare gjennomført i PubMed. De øvrige databasene som Storebø et al. benyttet har ikke blitt søkt i, og det vil derfor være en risiko for at relevante studier ikke har blitt inkludert.

15.3 STYRKER VED VÅR GJENNOMGANG

Storebø og kolleger har gjort svært omfattende søk. Datagrunnlaget for vurderingen av effekt og bivirkninger ved bruk av metylfenidat hos barn og ungdom er derfor et nøye selektert utvalg av tilgjengelige randomiserte kontrollerte studier.

Oppgaven som helhet representer også en styrke, da mange elementer ved legemiddelet presenteres samlet og gir leseren mulighet til et helhetlig inntrykk av medikamentets fordeler og ulemper.

Vi har ingen interessekonflikter. Vi har heller ikke erfaring fra klinisk behandling med metylfenidat, og vår konklusjon vil derfor ikke påvirkes av dette.

15.4 SAMMENLIGNING MED ANDRE STUDIER

Storebø og kollegers publisering av en artikkel i British Medical Journal (121) basert på Cochrane-analysen (6) førte til en intens debatt på tidsskriftets nettsider. Dette antyder betydelige uenigheter i fagmiljøet. Storebø og kollegers beskrivelse av hvorfor det var behov for en Cochrane-analyse la stor vekt på å kritisere metodiske svakheter ved 15 tidligere publiserte oversiktsartikler på området og stiller spørsmålsteget ved troverdigheten til disse studiene (6).

Banaschewski og kolleger (83) har publisert en omfattende kritikk av Cochrane-analysen, og mener blant annet at Storebø og kolleger har funnet kunstig lave SMD-verdier. Det hevdes at

tidligere metaanalyser og oversiktsartikler uten unntak har funnet SMD-verdier mellom -0,8 og -1,0 for metylfenidats effekt på symptomer ved ADHD/HF hos barn og ungdom (83).

Storebø og kollegers Cochrane-analyse har blitt kritisert for å ha en for streng linje i vurderingen av risikoen for skjevhet i de inkluderte studiene, og det har blitt lagt større vekt på interessekonflikter enn normalt (82, 83). Vi mener derimot sistnevnte burde anses som en styrke ved Cochrane-analysen. Metaanalyser har ofte en tendens til å neglisjere slike skjevheter, til tross for dokumentert innvirkning på resultatet (122).

15.5 KONKLUSJON

Metylphenidat brukes i stor skala hos barn og ungdom med ADHD/HF. Legemiddelet har vist statistisk signifikant bedre effekt enn placebo, men det er vanskelig å vurdere hvilken klinisk betydning dette har. Samtidig opplever en betydelig pasientandel bivirkninger. Gjennomgående kort intervensjonstid gir begrenset mulighet for vurdering av langsiktig terapeutisk virkning opp mot bivirkningsbelastning. Som kliniker er det derfor nødvendig med en kost-nytte-vurdering hos hver enkelt pasient. Det vil variere hvordan tilstanden begrenser pasienters hverdagsfunksjon, og god farmakologisk kunnskap om de ulike formuleringenes muligheter og begrensninger er nødvendig for å gi god symptomkontroll.

En viktig begrensning ved tallmaterialet for symptombedring, livskvalitet og generell atferd er fraværet av førstepersonsrapportering. Det presenteres altså ikke en vurdering av pasientens egen opplevelse av tilstanden. Dette kan representere et problem ved dagens diagnostisering og behandling av lidelsen.

I tillegg til etablerte forsiktighetsregler (41), mener vi man på bakgrunn av risikoen for psykose og psykoselignede bivirkninger bør kartlegge pasientens familieanamnese for slike hendelser ved initiering av behandling hos barn.

Norsk statistikk viser store geografiske variasjoner i hvor mange som blir diagnostisert med ADHD/HF, og forskrivningsvolumet varierer deretter. Den reelle prevalensen av ADHD/HF antas å være relativt stabil i den vestlige verden, og variasjonene skyldes trolig blant annet ulik diagnostisk praksis (21). Sannsynligheten for å bli behandlet med metylphenidat avhenger derfor av hvor i landet man bor, og dette kan tyde på under- eller overbehandling av pasienter. Overbehandling er problematisk fordi metylphenidat er knyttet til betydelig bivirkningsbelastning og den kliniske virkningen er usikker. Underbehandling vil på sin side

være problematisk for pasienter som kunne hatt god nytte av legemiddelet. Det bør settes fokus på å utjevne forskjeller i praksis for diagnostisering og behandling med metylfenidat i det norske helsevesenet.

Det er på høy tid med en grundig debatt vedrørende det høye forbruket av metylfenidat hos barn. Det er et stort misforhold mellom evidenskvaliteten og det omfattende forbruket hos en utsatt pasientgruppe. Mange av pasientene er for unge til å kunne anses som medisinsk samtykkekompetente, både i praktisk og juridisk forstand. Den usikre effekten rapportert av tredjepersoner, bivirkningsbelastningen og fraværet av dokumentasjon på barnas egen oppfatning av behandlingen er i sum svært problematisk. Bruken av metylfenidat bør evalueres med dette som utgangspunkt. At foreldre, lærere eller helsepersonell oppfatter behandlingen som god, kan ikke nødvendigvis likestilles med god helsehjelp for barnet. Med «ikke skade» som et grunnprinsipp, kan man spørre seg om dagens behandlingsstrategi er for usikker, og da ikke etisk og helsemessig forsvarlig.

16 REFERANSELISTE

1. Steinhausen HC, Novik TS, Baldursson G et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15 Suppl 1: I25-9.
2. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1281-99.
3. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D et al. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21: 477-92.
4. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
5. Lillemoen PK, Kjosavik SR, Hunskar S et al. Prescriptions for ADHD medication, 2004-08. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132: 1856-60.
6. Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd009885.
7. Wigal SB, Nordbrock E, Adjei AL et al. Efficacy of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study. *CNS Drugs* 2015; 29: 331-40.
8. Krsek G. Pulse dosage formulations of methylphenidate and method to prepare same. *Google Patents* 2003.
9. Svartdal F. Forsterkning. *Store norske leksikon* Foreningen store norske leksikon 2015.
10. Sakshaug S, Strøm H, Berg C et al. Legemiddelforbruket i Norge 2011–2015. 2016.
11. Conners CK. CGI-T: Conners' Global Index – Teacher.
<http://www.myhealingpaths.com/upload/connersteacher.doc>.
12. Ørstavik R, Gustavson K, Rohrer-Baumgartner N et al. ADHD i Norge - En statusrapport: Folkehelseinstituttet, 2016.
13. Suren P, Bakken IJ, Lie KK et al. Differences across counties in the registered prevalence of autism, ADHD, epilepsy and cerebral palsy in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013; 133: 1929-34.
14. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research 1993.
15. Goodman D, Faraone SV, Adler LA et al. Interpreting ADHD rating scale scores: linking ADHD rating scale scores and CGI levels in two randomized controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in ADHD. *Primary Psychiatry* 2010; 17: 44.
16. Storebo OJ, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *JAMA* 2016; 315: 2009-10.

17. Norsk Elektronisk Legehåndbok. ADHD/hyperkinetisk forstyrrelse, 2016.
<https://legehandboka.no/handboken/cliniske-kapitler/barnepsykiatri/tilstander-og-sykdommer/atferdsforstyrrelser/adhdhyperkinetisk-forstyrrelse/-kilder> (05.09 2016).
18. Wenthur CJ. Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. ACS Chem Neurosci 2016; 7: 1030-40.
19. Helsedirektoratet. ADHD/hyperkinetisk forstyrrelse – nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging. IS-2062. Helsedirektoratet 2016.
20. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder : a handbook for diagnosis and treatment. Fourth edition. utg. New York: The Guilford Press, 2015.
21. Banaschewski T. ADHD and hyperkinetic disorder. Second edition. utg. Oxford: Oxford University Press, 2015.
22. Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. J Clin Psychiatry 2003; 64 Suppl 11: 14-8.
23. Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. Postgrad Med 2014; 126: 64-81.
24. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M et al. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - a naturalistic long-term follow-up study. Addict Behav 2014; 39: 325-8.
25. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. CNS Drugs 2008; 22: 213-37.
26. Taylor E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. Attention deficit and hyperactivity disorders 2011; 3: 69-75.
27. American Psychiatric Association. DSM History, 2016.
<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm> (08.09 2016).
28. Neumarker KJ. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. History of psychiatry 2005; 16: 435-51.
29. Wichstrom L, Berg-Nielsen TS, Angold A et al. Prevalence of psychiatric disorders in preschoolers. J Child Psychol Psychiatry 2012; 53: 695-705.
30. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC et al. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. Biol Psychiatry 2004; 55: 692-700.
31. Thapar A, Cooper M, Eyre O et al. What have we learnt about the causes of ADHD? J Child Psychol Psychiatry 2013; 54: 3-16.
32. American Psychiatric Association. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS - FIFTH EDITION 2013.
33. Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening. Faglig veileder i BUP: Del 1: Diagnostikk og utredning. 2010.
34. Helsedirektoratet. ICD-10: Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer 2015 2015.

35. Sosial- og helsedirektoratet. ICD-10 Psykiske lidelser og atferds-forstyrrelser - Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer.
36. Grøholt Berit GloSH. Lærebok i barnepsykiatri. 5 utg 2015.
37. Wolraich M, Brown L, Brown RT et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 2011; 128: 1007-22.
38. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD et al. ADHD rating scale 5 for children and adolescents : checklists, norms, and clinical interpretation. New York: The Guilford Press, 2016.
39. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2008.
40. Norsk legemiddelhåndbok. T5.9 Hyperkinetiske forstyrrelser, 2016.
<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9026> (14.09 2016).
41. Norsk legemiddelhåndbok. L6.8.1 Metylfenidat og lisdeksamfetamin/deksamfetamin/amfetamin, 2016. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/59123?expand=1> (14.09 2016).
42. Norsk legemiddelhåndbok. L8.7.3 Klonidin, 2016.
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/64486> (14.09 2016).
43. Norsk legemiddelhåndbok. L6.8.2 Atomoksetin, 2016.
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/59277> (14.09 2016).
44. Norsk legemiddelhåndbok. L6.8.3 Guanfacin, 2016.
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/544125?expand=1> (14.09 2016).
45. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG 2016; 21: 192-206.
46. Stuhec M, Munda B, Svab V et al. 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; 178: 149-59.
47. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. J Clin Psychiatry 2010; 71: 754-63.
48. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA et al. 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; 30: 1673-85.
49. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2013; 54: 227-46.
50. Namdari B, Kollins SH. Methylphenidate and Related Compounds. I: Stolerman P, Price LH, red. Encyclopedia of Psychopharmacology: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015: 958-63.
51. Novartis. Novartis History, 2016. <https://www.novartis.com/about-us/who-we-are/company-history> (13.09 2016).

52. Strohl MP. Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med* 2011; 84: 27-33.
53. Dance A. Smart drugs: A dose of intelligence. *Nature* 2016; 531: S2-S3.
54. Inglis SK, Carucci S, Garas P et al. Prospective observational study protocol to investigate long-term adverse effects of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *BMJ open* 2016; 6: e010433.
55. Drug Enforcement Administration US. DRUG SCHEDULING, 2016.
<https://www.dea.gov/druginfo/ds.shtml> (13.09 2016).
56. Norsk Legemiddelhåndbok. L6.8.1.3 Metylfeenidat, 2016.
<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/59197?expand=1> (13.09 2016).
57. Frolich J, Banaschewski T, Dopfner M et al. An evaluation of the pharmacokinetics of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1169-83.
58. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 457-70.
59. Legemiddelverket. Preparatomtale Ritalin: legemiddelverket, 2015.
https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatotaler/Spc/0000-03449.pdf (27.09. 2016).
60. Patrick KS, Kilts CD, Breese GR. Synthesis and pharmacology of hydroxylated metabolites of methylphenidate. *J Med Chem* 1981; 24: 1237-40.
61. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 237.
62. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropsychopharmacol* 2008; 6: 322-8.
63. Legemiddelverket. Interaksjonssøk- metylfeenidat: Legemiddelverket, 2016. (28.09. 2016).
64. U.S. Food and Drug Administration. Safety, Ritalin LA (methylphenidate hydrochloride) extended-release capsules.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm212091.htm>: U.S. Department of Health & Human Services, 2013. (30.11 2016).
65. Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.5 Vitamin K-antagonister, 2016. (05.12 2016).
66. Patrick KS, Straughn AB, Minninnett RR et al. Influence of ethanol and gender on methylphenidate pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 346-53.
67. Legemiddelverket. Legemiddelsøk: metylfeenidat: Legemiddelverket, 2016.
<https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=metylfeenidat&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0> (22.09. 2016).
68. Beau-Lejdstrom R, Douglas I, Evans SJ et al. Latest trends in ADHD drug prescribing patterns in children in the UK: prevalence, incidence and persistence. *BMJ open* 2016; 6: e010508.

69. Zoega H, Furu K, Halldorsson M et al. Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 360-7.
70. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften), 2010. https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839 - KAPITTEL_7 (13/09 2016).
71. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0 utg: The Cochrane Collaboration, 2011.
72. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD et al. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. New York: Guilford Press, 1998.
73. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A et al. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. *J Psychoeduc Assess* 1998; 2006.
74. Zhang S, Faries DE, Vowles M et al. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res* 2005; 14: 186-201.
75. Copay AG, Subach BR, Glassman SD et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* 2007; 7: 541-6.
76. Kollins SH, Sparrow EP, Conners CK et al. *Guide to Assessment Scales in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder*. Second Edition. ed. Tarporley: Springer Healthcare Ltd., 2010:1 online resource.
77. Jozefiak T, Tollefsen TK. Måleegenskaper ved den norske versjonen av Child Health Questionnaire (CHQ). *PsyktTestBarn*, 2015. [http://psykttestbarn.no/cms/ptb_mm.nsf/lupgraphics/CHQ_nyok.pdf/\\$file/CHQ_nyok.pdf](http://psykttestbarn.no/cms/ptb_mm.nsf/lupgraphics/CHQ_nyok.pdf/$file/CHQ_nyok.pdf) (28. oktober 2016).
78. Rentz AM, Matza LS, Secnik K et al. Psychometric validation of the child health questionnaire (CHQ) in a sample of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Qual Life Res* 2005; 14: 719-34.
79. Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. *JAMA* 2016; 315: 1997-2008.
80. Storebo OJ. Personlig meddelelse. 2016.
81. Findling RL, Katic A, Rubin R et al. A 6-month, open-label, extension study of the tolerability and effectiveness of the methylphenidate transdermal system in adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 365-75.
82. Büchter RB, Thomas S. Re: Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*, 2015. <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h5203/rapid-responses> (27. august 2016).
83. Banaschewski T, Gerlach M, Becker K et al. Trust, but verify. The errors and misinterpretations in the Cochrane analysis by O. J. Storebo and colleagues on the efficacy and safety of methylphenidate for the treatment of children and adolescents with ADHD. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2016; 44: 307-14.
84. Storebo OJ. Re: Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of

- randomised clinical trials. Responses to Roland Brian Büchter and Stefanie Thomas. BMJ, 2015. <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h5203/rapid-responses> (27. august 2016).
85. Dopfner M, Ise E, Wolff Metternich-Kaizman T et al. Adaptive multimodal treatment for children with attention-deficit-/hyperactivity disorder: an 18 month follow-up. Child Psychiatry Hum Dev 2015; 46: 44-56.
86. Nagy P, Hage A, Coghill DR et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016; 25: 141-9.
87. Shang CY, Pan YL, Lin HY et al. An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25: 566-73.
88. Ince Tasdelen B, Karakaya E, Oztup DB. Effects of Atomoxetine and Osmotic Release Oral System-Methylphenidate on Executive Functions in Patients with Combined Type Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25: 494-500.
89. Slama H, Fery P, Verheulpen D et al. Cognitive Improvement of Attention and Inhibition in the Late Afternoon in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treated With Osmotic-Release Oral System Methylphenidate. J Child Neurol 2015; 30: 1000-9.
90. Helseth SA, Waschbusch DA, Gnagy EM et al. Effects of behavioral and pharmacological therapies on peer reinforcement of deviancy in children with ADHD-only, ADHD and conduct problems, and controls. J Consult Clin Psychol 2015; 83: 280-92.
91. Luman M, Goos V, Oosterlaan J. Instrumental learning in ADHD in a context of reward: intact learning curves and performance improvement with methylphenidate. J Abnorm Child Psychol 2015; 43: 681-91.
92. Luman M, Papanikolaou A, Oosterlaan J. The Unique and Combined Effects of Reinforcement and Methylphenidate on Temporal Information Processing in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Clin Psychopharmacol 2015; 35: 414-21.
93. Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y et al. Neuroimaging-Aided Prediction of the Effect of Methylphenidate in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. Neuropsychopharmacology 2015; 40: 2676-85.
94. Philipsen A, Jans T, Graf E et al. Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiat 2015; 72: 1199-210.
95. Luo SX, Covey LS, Hu MC et al. Toward personalized smoking-cessation treatment: Using a predictive modeling approach to guide decisions regarding stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in smokers. Am J Addict 2015; 24: 348-56.
96. Shakibaei F, Radmanesh M, Salari E et al. Ginkgo biloba in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. A randomized, placebo-controlled, trial. Complement Ther Clin Pract 2015; 21: 61-7.
97. Mamey MR, Barbosa-Leiker C, McPherson S et al. An application of analyzing the trajectories of two disorders: A parallel piecewise growth model of substance use and attention-deficit/hyperactivity disorder. Exp Clin Psychopharmacol 2015; 23: 422-7.
98. DuPaul GJ. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: psychometric properties in a community-based sample. J Clin Child Adolesc Psychol 1991; 20: 245-53.

-
99. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721-30.
 100. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 989-1002.
 101. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 484-500.
 102. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J et al. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive--Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 287-98.
 103. Faraone SV, Biederman J, Morley CP et al. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 994-1009.
 104. Powell SG, Frydenberg M, Thomsen PH. The effects of long-term medication on growth in children and adolescents with ADHD: an observational study of a large cohort of real-life patients. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2015; 9: 50.
 105. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. Effects of Stimulant Medication on Growth Rates Across 3 Years in the MTA Follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1015-27.
 106. Poulton AS, Bui Q, Melzer E et al. Stimulant medication effects on growth and bone age in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31: 93-9.
 107. Harstad EB, Weaver AL, Katusic SK et al. ADHD, stimulant treatment, and growth: a longitudinal study. *Pediatrics* 2014; 134: e935-44.
 108. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC et al. 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; 157: 635-40, 40.e1.
 109. Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1896-904.
 110. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011; 127: 1102-10.
 111. Olfson M, Huang C, Gerhard T et al. Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 147-56.
 112. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1149-52.
 113. Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 611-6.
 114. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456-63.
 115. Wilens TE, Adler LA, Adams J et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 21-31.

116. Austic EA. Peak ages of risk for starting nonmedical use of prescription stimulants. *Drug Alcohol Depend* 2015; 152: 224-9.
117. Kaye S, Darke S. The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: what do we know and why should we care? *Addiction* 2012; 107: 467-77.
118. Cairns R, Daniels B, Wood DA et al. ADHD medication overdose and misuse: the NSW Poisons Information Centre experience, 2004-2014. *Med J Aust* 2016; 204: 154.
119. Spiller HA, Hays HL, Aleguas A, Jr. Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management. *CNS Drugs* 2013; 27: 531-43.
120. Scharman EJ, Erdman AR, Cobaugh DJ et al. Methylphenidate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 737-52.
121. Storebo OJ, Krogh HB, Ramstad E et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ* 2015; 351: h5203.
122. Slordal L, Eggen AE, Rygnestad T. [Conflicts of interest--an evidence-based approach]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012; 132: 1358-60.