

## Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af ADHD

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

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af ADHD under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Gældende fra</b>	1. juli 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 255323 Offentliggjort: Juni 2016

### Formål

Formålet med denne RADS-vejledning er at sikre en ensartet kvalitet af den medicinske behandling af ADHD hos både børn og voksne i hele landet. Vejledningen giver anbefalinger for valg af lægemiddel hos patienter med og uden comorbiditet, samt fastlægger kriterier for igangsætning af den medicinske behandling, opfølgning og eventuel seponering.

### Konklusion vedr. lægemidlerne

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

##### Børn og voksne uden psykiatrisk comorbiditet

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

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

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

### **Børn og voksne med psykiatrisk comorbiditet**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Gravide og ammende**

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

## **Behandling ved manglende effekt eller bivirkninger**

### **Dosisøgning**

Overvej ved mangelfuldt respons at øge dosis af:

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

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

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

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

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

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

### **Skift af lægemiddel**

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

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

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

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

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

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

### **Kombinationsbehandling**

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

### **Comedicinering med andre psykofarmaka**

Ved behov for behandling med antipsykotika hos børn med lav IQ eller adfærdsforstyrrelse er der nogen evidens for, at kortvarig behandling med risperidon dæmper aggression uden at medføre bivirkninger som følge af interaktion med methylphenidat. Dette kan dog ikke anbefales rutinemæssigt, da risperidon i sig selv har risiko for bivirkninger.

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

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

### **Kriterier for igangsætning af behandling**

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

### **Initiering af behandling hos børn**

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

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

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

### *Sværhedsgrad af ADHD*

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

Få symptomer og mindre funktionsnedsættelse = mild ADHD

Mange symptomer og svær funktionsnedsættelse = svær ADHD

Symptomer og funktionsnedsættelse herimellem = moderat ADHD.

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

### *Skolebørn og unge (6-17 år)*

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

### *Førskolebørn (0-5 år)*

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

### **Anbefalinger vedr. igangsætning af medicinsk behandling hos børn og unge**

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

### **Initiering af behandling hos voksne**

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

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

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

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

#### **Anbefalinger vedr. igangsætning af medicinsk behandling hos voksne**

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

#### **Initiering af medicinsk behandling hos børn og voksne med comorbiditet**

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

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

Således skal bipolare (både bipolar type I og II) og skizofrene tilstande være velbehandlede medicinsk. Det vil sige, at patienten skal være i stemningsstabiliserende hhv. antipsykotisk behandling, før man starter evt. ADHD medicin. Man skal også være opmærksom på, at både bipolar sygdom og skizofreni i sig selv vil give opmærksomhedsforstyrrelse og andre kognitive symptomer, som imidlertid typisk først viser sig omkring debuttidspunktet. Resultaterne med behandling af sådanne kognitive symptomer med centralstimulantia er tvivlsomme og kan medføre alvorlige bivirkninger (forværring af psykosen, maniske episoder osv.).

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

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

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

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

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

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



## Monitorering af effekten

### Børn

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

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

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

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

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

\*Fordeles evt. på 2 daglige doser

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

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

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

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

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

### Opfølgning på kvaliteten af udredning og behandling (ADHD databasen)

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

### **Voksne**

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

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

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

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

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

### Opfølgning på kvaliteten af udredning og behandling

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



## **Anbefalinger:**

### **Børn**

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

### **Voksne**

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

## **Kriterier for skift af behandling**

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

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

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

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

## **Kriterier for seponering af behandling**

### **Hvornår bør seponering overvejes?**

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

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

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

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

### **Hvordan seponeres behandlingen?**

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

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

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

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

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

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

### Anbefalinger:

#### Børn

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

#### Voksne

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

### Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

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

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

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

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

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

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

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

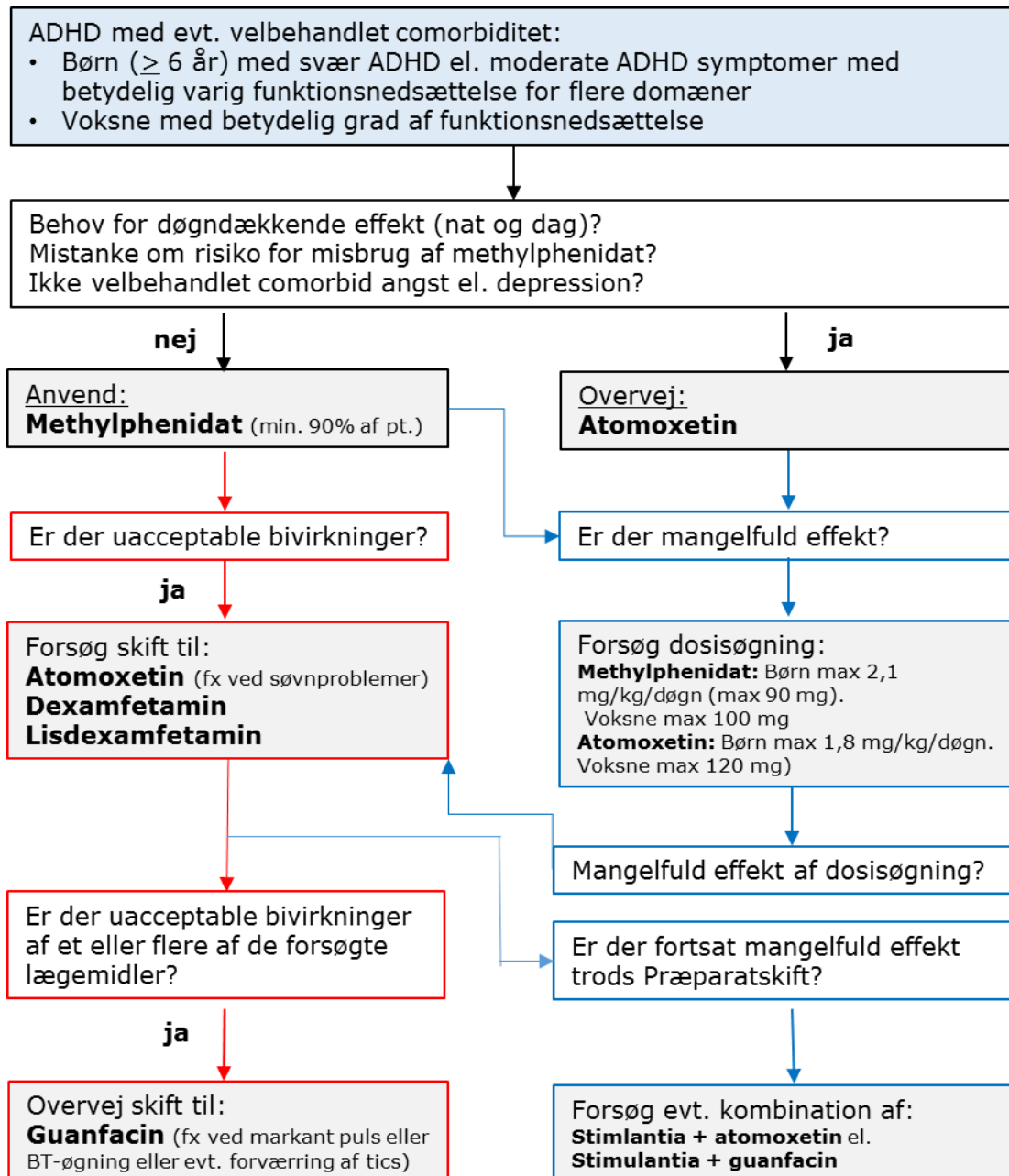
Da stort set hele forbruget af medicin mod ADHD anvendes uden for sygehus sker udarbejdelsen af lægemiddelrekommandationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som er gældende for primærsektoren (gældende AUP-priser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

## Algoritme

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

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

Mht. vurdering af effekt og bivirkninger på hvert trin henvises endvidere til afsnittet Monitorering af effekt og bivirkninger.



## Fagudvalgets sammensætning

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Tine Houmann</b>, overlæge, studiektor, Børne- og ungdomspsykiatrisk Selskab og Region Hovedstaden (repr. B&amp;U)</p> <p><b>Michael Schmidt</b>, overlæge, Region Sjælland (repr. Voksen) til 1.3.2016</p> <p><b>Anne Mønsted</b>, 1. reservelæge, Region Sjælland (repr. Voksen) fra 12. maj 2016</p> <p><b>Søren Krue</b>, overlæge, Region Sjælland (repr. B&amp;U) til 15.2.2016</p> <p><b>Jonatan Hannibal</b>, afdelingslæge, Region Sjælland (repr. B&amp;U) fra 29.4.2016</p> <p><b>Ib Rasmussen</b>, overlæge, Region Nordjylland (repr. Voksen)</p> <p><b>Tina Heltborg Jacobsen</b>, overlæge, Region Nordjylland (repr. B&amp;U)</p> <p><b>Erik Pedersen</b>, overlæge, Region Midtjylland (repr. Voksen) fra 11.1.2016</p> <p><b>Helle Rasmussen</b>, overlæge, Region Midtjylland (repr. B&amp;U)</p> <p><b>Jørgen Christoffersen</b>, overlæge, Region Syddanmark (repr. Voksen)</p> <p><b>Niels Bilenberg</b>, professor, overlæge, ph.d. Region Syddanmark (repr. B&amp;U)</p> <p><b>Poul Videbech, professor</b>, Region Hovedstaden (repr. Voksen) fra 1.1. 2016</p> <p><b>Martin Balslev Jørgensen</b>, overlæge, dr.med. Dansk Psykiatrisk Selskab</p> <p><b>Pernille Winkler</b>, praktiserende læge, Dansk Selskab for Almen medicin (DSAM)</p> <p><b>Helene Elsborg</b>, praktiserende læge, Dansk Selskab for Almen medicin (DSAM)</p> <p><b>Lene Høimark</b>, afdelingslæge, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Charlotte Olesen</b>, Børneafdelingen Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Espen Jimenez Solem</b>, 1. reservelæge, ph.d. Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi</p> <p><b>Heidi Bryde Biernat</b>, overlæge Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Emil Loldrup Fosbøl</b>, 1 reservelæge, ph.d. Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p><b>Thomas Loof Hedegård</b>, farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Anne Torgny Andersen</b>, praktiserende speciallæge i børne- og ungdoms-psykiatri, Inviteret af formanden – udtrådt pr 21.12.2015</p> <p>Det har ikke være muligt at få udpeget en praktiserende speciallæge i psykiatri.</p>
-----------------------------------	--

## Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Juni 2016	

