



Bachelorgradsoppgave

Effekt og sikkerhet ved bruk av
metylfenidat i behandling av ADHD hos
voksne

Effect and safety of methylphenidate
treatment in adults with ADHD

Ingrid Helen Andreassen

R-BACH

Bachelorgradsoppgave i Farmasi

Namsos
Høgskolen i Nord-Trøndelag - 2015



HINT

Innhold

1. INNLEDNING	1
1.1. Bakgrunn for valg av problemstilling	2
1.2. Problemstilling	2
1.3. Avgrensning av problemstillingen	3
1.4. Oppgavens disposisjon	3
2. METODE	3
2.1. Litteraturstudie	3
2.2. Metodekritikk.....	6
2.3. Kildekritikk.....	7
3. TEORI	9
3.1. Kliniske kjennetegn	9
3.2. Diagnostisering.....	9
3.2.1. ICD-10 og DSM	9
3.3. ADHD hos voksne.....	10
3.4. Komorbiditet.....	11
3.5. Årsaker	11
3.6. Ikke-medikamentell behandling	11
3.7. Medikamentell behandling.....	12
3.7.1. Metylfenidat	12
3.7.2. Forskrivningsregler og rekvireringsrett	16
3.1. Placebo og placeboeffekt	17
3.2. Effektparametre	17

3.3. Kliniske studier	19
4. DISKUSJON.....	24
4.1. Effekt	24
4.2. Sikkerhet.....	28
5. KONKLUSJON	31
Litteratur.....	32
Vedlegg.....	39

ANTALL ORD: 10 818

1. INNLEDNING

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en av de vanligste psykiatriske lidelsene som ses hos barn. I dag finnes det veletablerte tilbud knyttet til diagnose og behandling i store deler av Europa for denne gruppen. (1). I senere tid har det vært et økende fokus rundt forekomsten av ADHD hos voksne. Foreløpig eksisterer det begrenset informasjon rundt forekomsten av ADHD i denne aldersgruppen, men i dag antas det at rundt 2 av 3 barn med diagnosen vil ha symptomer også i voksenlivet. Tidligere har det blitt antatt at symptomene i stor grad avtar gjennom ungdomstiden, og har liten, eller ingen innflytelse hos voksne. Ut fra den norske veilederen i diagnostikk og behandling av ADHD foreligger det foreløpig ikke noen representative tall for forekomsten av ADHD hos voksne i Norge, eller andre skandinaviske land. I en amerikansk studie fra 2005 ble det funnet en forekomst på 4.4 % hos voksne i aldersgruppen 18 til 44 år. (2)

ADHD påvirker flere aspekter i hverdagen, og kan ha betydelig innvirkning i personlige, sosiale, og økonomiske forhold. Nyere studier viser at ubehandlet ADHD kan være med å ha en negativ innvirkning på livskvaliteten hos voksne. (3). I Europa antas det at ADHD hos voksne er underdiagnostisert, og at mange i denne gruppen derfor går ubehandlet. (4). Medikamentell behandling av ADHD innebærer i hovedsak bruk av sentralstimulerende legemidler (metylfenidat, deksamfetamin), og atomoksetin. I Norge er flere preparater med metylfenidat og atomoksetin godkjent til behandling av ADHD hos barn fra 6 år og oppover. (5). Preparater med godkjent indikasjon hos voksne er derimot svært begrenset, og denne trenden ses over hele Europa (4).

Tidligere har Ritalin[®] kapsler (metylfenidat) med modifisert frisetting hatt godkjent indikasjon i Norge til behandling av ADHD hos voksne. Indikasjonen ble derimot trukket av legemiddelverket i 2011. (6). Dette skyldes at Europeiske legemiddelmyndigheter i 2007 ønsket en gjennomgang av nytte-risiko forholdet i denne gruppen, med særlig fokus på kardiovaskulære bivirkninger og mulige langtidseffekter. Med bakgrunn i manglende dokumentasjon bestemte EU kommisjonen i 2009 at indikasjonen hos voksne skulle fjernes. (7)

I den senere tid har det blitt utført en mer omfattende studie på et større antall voksne ved bruk av Ritalin[®] kapsler til behandling av ADHD. Studien er utført av legemiddelfirmaet

Novartis. I Norge resulterte dette i at Ritalin[®] kapsler med modifisert frisetting igjen fikk forhåndsgodkjent refusjon 15. mai 2014 til behandling av ADHD hos voksne. (8)

1.1. Bakgrunn for valg av problemstilling

I Norge regner Sosial- og Helsedirektoratet med at 3 til 5 % av barn og unge under 18 år har ADHD, noe som innebærer at det i gjennomsnitt er ett barn med ADHD i hver skoleklasse. (9). Tall fra reseptregisteret viser at ca. 18 700 barn og unge under 20 år hentet ut legemidler mot ADHD i 2013 (vedlegg 1). (Det virkelige tallet er imidlertid noe lavere da legemidlene også benyttes i forbindelse med narkolepsi (5)). Dette innebærer at det ofte blir hentet ut legemidler mot ADHD til barn og ungdom, og ansatte møter ofte på disse kundene i apoteket (selv som student i korte arbeids- og praksisperioder). I de senere år har det i tillegg vært et stadig økende antall brukere blant voksne. Andelen har fortsatt å øke frem mot 2013, selv etter at den godkjente indikasjonen for voksne ble trukket i 2011. Data fra reseptregisteret viser at metylfenidat er det legemidlet som brukes mest hos denne gruppen. (vedlegg 2-4, 6). I dag er det økt informasjon rundt sykdommen hos voksne, og det har blitt et større fokus rundt viktigheten av riktig behandling også i denne gruppen. Foreløpig finnes det kun ett preparat med godkjent indikasjon til behandling av ADHD hos voksne i Norge (5). Det vil derfor være interessant å se nærmere på hva som ligger til bakgrunn for denne avgjørelsen, og hva som er foretatt av studier i senere tid.

1.2. Problemstilling

Hensikten med denne oppgaven er å se nærmere på det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget som finnes ved bruk av metylfenidat i behandling av ADHD hos voksne, og da særlig med tanke på effekt og sikkerhet. Problemstillingen er derfor satt til følgende: ”*Effekt og sikkerhet ved bruk av metylfenidat i behandling av ADHD hos voksne*”.

Effekt i problemstillingen henviser til metylfenidats evne til å redusere kjernesymptomene på ADHD hos voksne. Dette vil si evnen legemidlet har til å redusere forekomsten av hyperaktivitet, konsentrasjonsvansker og impulsivitet hos pasienten. Begrepet *sikkerhet* i problemstillingen innebærer en vurdering av vanlige bivirkninger, med særlig hensyn til

kardiovaskulære og vektrelaterte bivirkninger. En bivirkning er en uønsket effekt av et legemiddel (10). I problemstillingen omfatter begrepet *voksne* personer over 18 år.

1.3. Avgrensning av problemstillingen

I oppgaven ses det kun på effekt og sikkerhet til metylfenidat. Dette skyldes at metylfenidat regnes blant førstevalgene i medikamentell behandling av ADHD hos voksne (1), og er det eneste virkestoffet i Norge som har godkjent preparat til voksne (5). Tidsperspektiv og oppgavens omfang spiller også en rolle. Oppgaven vil være for liten til å ta for seg en nærmere sammenligning mellom ulike virkestoffer. Effekten av metylfenidat er avgrenset til å omfatte evnen legemidlet har til å redusere forekomsten av kjernesymptomene hos pasienten. Kliniske studier på ADHD måler også i varierende grad hvilken effekt legemidlet har på den totale funksjonsevnen til pasienten. Dette blir ikke tatt i betraktning i denne oppgaven (nærmere begrunnelse følger i teorigapitlet 3.2 *Effektparametre*).

1.4. Oppgavens disposisjon

Videre i oppgaven følger det en beskrivelse og vurdering av metoden som er anvendt for å besvare problemstillingen. I metodekapitlet er også kildekritikken inkludert. Deretter følger en gjennomgang av relevant teori, og slutten av teorigapitlet inneholder resultater fra kliniske studier. I diskusjonsdelen blir teori og resultater satt sammen og drøftet. I konklusjonen følger en oppsummering av hovedfunnene i oppgaven.

2. METODE

En metode beskrives gjerne som en fremgangsmåte som benyttes for å komme frem til ny kunnskap (11). I denne oppgaven er det benyttet litteraturstudie som fremgangsmåte for å belyse problemstillingen.

2.1. Litteraturstudie

I en litterær oppgave baserer innholdet seg på allerede eksisterende kunnskap (11). Ved å benytte et litteraturstudie har det vært mulig å kartlegge hva som allerede finnes av

dokumentasjon om temaet (bruk av metylfenidat i behandling av ADHD hos voksne). At litteraturen allerede er tilgjengelig er en av årsakene til at jeg har kunnet benytte meg av denne metoden. Systematiske søk i ulike databaser har gjort det mulig å spore opp oppsummert forskning, enkeltstudier og systematiske oversikter. Å søke systematisk innebærer at søket er planlagt, begrunnet, dokumentert og etterprøvbart (12). I oppgaven er det ikke benyttet persondata eller andre sensitive helseopplysninger, og det har ikke vært nødvendig med meldeplikt via Norsk Samfunnsvitenskapelige Datatjeneste (NSD) eller Regionale Komiteer for Medisinsk og Helsefaglig Forskningsetikk (REK) (11, 13).

Arbeidet med oppgaven startet med enkle søk i Google for å skaffe et overblikk over temaet (14). Teoretisk og generell kunnskap om ADHD og behandling er i hovedsak samlet inn via Norsk Legemiddelhåndbok og Helsedirektoratet sine nettsider (15, 16). Tidligere lærebøker i studiet har også blitt anvendt.

Videre i oppgaven er Helsebiblioteket benyttet som utgangspunkt for å systematisk søke etter vitenskapelige artikler og forskningsbasert kunnskap om emnet (17). I hovedsak er de vitenskapelige artiklene hentet fra PubMed. I denne søkemotoren har jeg anvendt ulike kombinasjoner av søkeordene "ADHD", "methylphenidate", "adult", "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity", "cardiovascular", "long term", "OROS methylphenidate", "dexamethylphenidate", "methylphenidate formulation", "treatment guidelines", "effect", "efficacy", "side effects", "clinical trial", "studies", "long term", "safety", "young adult" og "Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder". De fleste søkene ble avgrenset til *full text* og *humans*. Søkene i denne database ga varierende resultater med alt fra 14 til 215 treff. I PubMed har jeg også benyttet *AND* som et kombinasjonsord. *AND* er en måte å avgrense søket på. Ved bruk av dette kombinasjonsordet er begge søkeordene nødt for å være oppgitt i artikkelreferansen for at søket skal gi treff. (18). I PubMed har jeg i tillegg anvendt *Mesh* i visse kombinasjoner i søkestrategien. *Mesh* står som en forkortelse for Medical Subject Headings, og medfører at det søkes etter såkalte emneord. Dette innebærer at det søkes etter artikler som faktisk omhandler søkeordet. (19). Ellers i metoden har jeg anvendt flere ulike kombinasjoner av vanlige tekstord. Søk ved hjelp av slike tekstord kalles fritekstsøk, og kan resultere i treff på ord i titler eller sammendrag, men også i hele tekster (19). Noen vitenskapelige artikler ble funnet via litteraturlisten til andre artikler. Da ble tittelen søkt direkte via Pubmed.

Tilgangen via helsebiblioteket har i noen tilfeller ikke vært tilstrekkelig for full tilgang til visse artikler i PubMed. Dette gjelder både hjemmefra og via skolens nettverk. Noen titler har jeg derfor søkt opp i Google scholar i et forsøk på å finne gratisversjoner (20), og flere er bestilt i skriftlig versjon fra biblioteket på skolen.

Jeg fant mange relevante primærstudier som omfatter bruk av metylfenidat i behandling av ADHD hos voksne. Utvelgelsen av artikler var derav relativt utfordrende. Under utvelgelsen er det derfor tatt utgangspunkt i et Cochrane review fra september 2014. Denne oversiktsartikkelen omhandler studier ved bruk av metylfenidat med umiddelbar frigjøring hos voksne med ADHD (eks. Ritalin[®] og Medikinet[®] tabletter). (21). Med bakgrunn i dette er det ikke tatt med enkeltstudier som ser på denne formuleringen av metylfenidat. Samtidig har jeg også tatt utgangspunkt i en meta-analyse fra 2009 (22). Denne artikkelen baserer seg på gjennomførte søk frem til januar 2008, og det er derav ikke benyttet primærstudier eldre enn dette. I en meta-analyse blir resultatene fra flere studier slått sammen og analysert. (23). Selv om jeg har tatt et generelt utgangspunkt i disse artiklene, er jeg klar over at disse artiklene ikke har inkludert alle eldre, relevante studier om temaet.

I utgangspunktet er det kun valgt ut studier med deltagere fra 18 til 65 år. Det er derimot tatt med to studier hvor deltagerens alder kun er beskrevet til å være over 18 år. Deltagerne har i tillegg fått stilt diagnosen ADHD etter kriteriene oppgitt i *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Studier som spesifikt tok for seg andre målparametre enn effekt og sikkerhet (eks. nikotinavhengighet eller søvn) har blitt utelatt. Studier med mindre enn 100 deltagere ble heller ikke tatt med. Flere av de inkluderte studiene er imidlertid inndelt med ulike faser, hvor det har foregått et stadig frafall av deltagere. Dette innebærer at antall deltagere kan ha sunket til under 100 i sluttfasene av studien. Studiene som er valgt ut har deltagere fra ulike europeiske land og Amerika (USA).

Det er i hovedsak valgt ut randomiserte og dobbelkontrollerte primærstudier hvor deltagere har fått tildelt metylfenidat eller placebo. I en dobbeltblind studie vet hverken forskeren eller pasienten hvilken behandling deltageren får. At studien er randomisert innebærer at det er tilfeldig hvilken behandling deltageren mottar. (23). Randomiserte kontrollerte studier er oppgitt som foretrukket studiedesign for å kunne vurdere effekten av et tiltak (24). Som følge av at studiene er dobbeltblindet vil de ha resultater som i størst mulig grad er upåvirket av legens eller pasientens egen overbevisning. Randomiseringen bidrar til at gruppene blir like

med hensyn til faktorer som kan være med å påvirke utfallet. Dette bidrar til at eventuell effekt skyldes legemidlet. (25)

I oppgaven har jeg også valgt å inkludere noen open-label studier. I slike studier vet både pasienten og forskerne hvilken behandling deltageren mottar (23). Disse kan ha begrensninger ved at deltageren selv eller forskeren vet at pasienten får et aktivt legemiddel. På den andre siden er open-label studiene i oppgaven designet som forlengelsesstudier. Selv om jeg er klar over at disse studiene utgjør en svakhet i muligheten for å vurdere effekt, er de likevel inkludert for å gi et bedre sikkerhetsbilde hos voksne over en lengre periode.

De fleste studiene i oppgaven er parallellstudier. I parallellstudier får deltagerne samme behandling gjennom hele studien (26). Flere av studiene er derimot overkrysningsstudier, noe som innebærer at pasientene ikke mottar samme behandling gjennom hele studien (26). Dette bidrar til at noen deltagere som behandles med metylfenidat i en fase, kan bli randomisert til placebo i en annen fase av studien. I teoridelen er flere av resultatene gjengitt som prosentvis verdier i tabeller. Dette skyldes at alle tallverdier ikke er gjengitt i flere studier. For å skape et hensiktsmessig sammenligningsgrunnlag er det benyttet samme fremstillingsmåte for alle studiene (selv for studier som både har fremstilt alle resultatene med tallverdier og prosentandel).

2.2. Metodekritikk

I arbeidet med oppgaven opplevde jeg valg av metode som hensiktsmessig for å kunne besvare problemstillingen. De største utfordringene har vært knyttet til bearbeiding av primærstudier, noe som viste seg å være en tidkrevende oppgave. Det krevdes mye bakkunnskap for å forstå innholdet, og det har vært mye litteratur å sette seg inn i.

Et litteratursøk innebærer å søke frem den beste tilgjengelige kunnskapen i tilgjengelige databaser (27). Valg av søkeord og avgrensninger vil dermed være med å påvirke resultatene. I databasen PubMed ble alle søkene begrenset til artikler tilgjengelige som full tekst. Dette medfører at det er mulighet for at jeg har valgt bort relevante artikler. På den andre siden er tidsperspektivet til oppgaven begrenset, og andelen studier som er gjennomgått er relativt stort. Søkene er heller ikke avgrenset med tanke på årstall. Dette har vært et bevisst valg for å sikre at eventuelle oversikter og tidligere meta-analyser ikke har blitt utelatt. På den andre

siden kunne det vært en klar fordel å avgrense søkene for å sikre treff på nyere artikler og studier. Den manuelle utvelgelsen underveis har derimot vært overkommelig, og den manglende avgrensningen har ikke vært noen klar ulempe i utgangspunktet. På den andre siden har det vært ekstra viktig å dobbeltkontrollere årstallene underveis.

2.3.Kildekritikk

Kildekritikk innebærer å vurdere og karakterisere de kildene som benyttes. I utgangspunktet finnes det to sider ved kildekritikken, hvor den første innebærer å finne frem til den litteraturen som best mulig kan belyse problemstillingen (litteratursøking). Den andre siden av kildekritikken handler om å gjøre rede for den litteraturen som er anvendt i oppgaven. (11). I kildeutvelgelsen er det tatt et generelt utgangspunkt i *TONE* kriteriene. Dette innebærer at jeg har tatt hensyn til kildens *troverdighet* (forfatter og kvalitetskontroll), *objektivitet* (interessekonflikter og hensikt), *nøyaktighet* (utgivelses-/oppdateringsdato og dokumentasjon) og *egnethet* (relevans og vanskelighetsgrad). (28)

Alle tidsskriftene har blitt gjennomgått for å sikre at disse er fagfellevurdert. Dette ble gjort ved hjelp av søk i registeret over autoriserte publiseringskanaler via Database for statistikk om høgre utdanning sine nettsider (29). Kun artikler publisert i tidsskrift med nivå 1 eller 2 har blitt valgt ut til å inngå i oppgaven. At artiklene er fagfellevurdert innebærer at de er vurdert og godkjent av eksperter innen fagområdet. De har med andre ord allerede gjennomgått en form for kvalitetssikring. (11)

I forhold til vurdering av kildematerialet i oppgaven har jeg tatt et bevisst hensyn til bruk av primær- og sekundærkilder. Ved bruk av sekundærlitteratur vil teksten allerede være bearbeidet av en annen person enn den opprinnelige forfatteren. Sekundærlitteratur kan på denne måten både være oversatt og fortolket. (11). Under arbeidet har innhenting, gjennomgang og vurdering av artikler vært en tidkrevende oppgave. I teorien er det derfor i hovedsak anvendt sekundærlitteratur hvor det tas utgangspunkt i oppsummert forskning. Dette kildevalget er også dannet med bakgrunn i prinsippet til kunnskapsbasert praksis om å lete etter oppsummert forskning før det søkes etter enkeltstudier (30), og er ikke alene påvirket av tidsperspektivet til oppgaven. Kunnskapsbaserte oppslagsverk, retningslinjer og systematiske oversikter ligger alle over primærstudier i den såkalte S-Pyramiden (30). I arbeidet med oppgaven har det derav blitt startet så høyt oppe i S-Pyramiden som mulig.

Nettstedene som er brukt for å søke etter kilder er sider som det tidligere er erfart kjennskap til gjennom studiet. Nettsidene administreres av staten eller andre, seriøse aktører innenfor farmasimiljøet, og ble derfor vurdert til å være sikre kilder. På den andre siden vil teorien stadig oppdateres på feltet, og det vil være en mulighet for at kildene på det gitte tidspunktet ikke er fullstendig oppdaterte. Under selve oppgaveskrivingen ga blant annet helsedirektoratet ut en ny, oppdatert veileder innen ADHD (31).

For å undersøke det faktiske dokumentasjonsgrunnlaget (i henhold til problemstillingen), har det vært et bevisst valg å benytte primærstudier i form av forskningsartikler. Disse har som nevnt blitt funnet via systematiske søk i helsebibliotekets databaser. Helsebiblioteket utgjør et elektronisk bibliotek, og kjøper inn flere ulike databaser og kunnskapsressurser. Disse ligger tilgjengelig via helsebiblioteket.no (32). De vitenskapelige databasene PubMed og Cochrane library ligger blant annet tilgjengelig fra Helsebiblioteket (33), og jeg betrakter disse som anerkjente og seriøse databaser.

Gjennom arbeidet med oppgaven har kildekritikken etter hvert vist seg å bli en naturlig del av diskusjonen. En del av kildekritikken for primærstudiene blir derav å finne igjen i selve drøftingsdelen. Det finnes likevel bakgrunnsmomenter som jeg mener vil være viktige å se i sammenheng med resultatene fra disse studiene; Primærstudiene har alle svært spesifikke inkluderings- og ekskluderingskriterier. Studiene har blant annet ekskludert pasienter som tidligere har vist dårlig respons på sentralstimulerende legemidler, eller som har barn som tidligere har vist lav respons på metylfenidat (34-43). I studier med flere faser har bare deltagere som har vist tilstrekkelig grad av respons på behandlingen blitt tatt med videre til neste fase (42). Personer med andre tilleggslidelser som kan tenkes å påvirke behandlingen har blitt ekskludert. Deltagerne fikk i tillegg seponert alle legemidler som kunne være med å påvirke behandlingen. Deltagere med kardiovaskulære problemer, eller tidligere historie med slike problemer, har blitt utelatt. (34-43). Dette medfører at studiene preges av en utvalgsskjevhet, eller såkalt seleksjonsbias (23). I tillegg er alle studiene sponset av legemiddelfirmaer (34-43), og dette kan være kritikkverdig med tanke på mulig publikasjonsbias (ønskede funn blir lettere publisert enn andre) (23).

3. TEORI

3.1. Kliniske kjennetegn

ADHD kjennetegnes i hovedsak av problemer med økt uro og vanskeligheter med å styre oppmerksomheten (9). Kjernesymptomene på ADHD deles inn i tre hovedområder; konsentrasjons- og oppmerksomhetsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet (2).

Symptomene på ADHD gir seg til kjenne tidlig i barneårene, og er gjerne mest karakteristiske hos barn. Symptomer på hyperaktivitet avtar gradvis med økende alder, mens problemer med oppmerksomhet vedvarer i større grad (3).

3.2. Diagnostisering

ADHD er en diagnose som ikke kan stilles med bakgrunn i en bestemt test. Diagnosen er et resultat av en helhetsvurdering, og stilles bare hvis vanskene er så store at de skaper problemer for personens evne til å fungere i flere livssituasjoner (for eksempel både på skolen og hjemme). (9). I Norge benyttes det i dag to ulike systemer for diagnostisering av ADHD; *International Classification of Diseases versjon 10 (ICD-10)* og *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. ICD-10 revideres av Verdens Helseorganisasjon (WHO), mens DSM publiseres av American Psychiatric Association (2). DSM har gjennomgått flere revisjoner i senere tid, og har blitt oppdatert i 2000 (DSM-IV-TR), og senest i 2013 (DSM-V). (31)

3.2.1. ICD-10 og DSM

For begge diagnosesystemene kreves det at symptomene skal ha vært tilstede allerede fra barndommen av (2). For ICD-10 skal symptomene ha oppstått før fylte 7 år, mens det for DSM-V er satt grense til 12 år (31). Symptomene skal også være tilstede i to eller flere situasjoner i hverdagen, og det skal være en betydelig svekkelse i hvordan pasienten fungerer i sosiale, skolefaglige eller arbeidsmessige situasjoner. Som et minstekrav skal problemene ha vedvart i minimum 6 måneder. De skal heller ikke kunne forklares som følge av andre forhold eller sykdommer. (2). ICD-10 ekskluderer pasienter som viser tilstedeværelse av andre tilleggslidelser. Disse pasientene blir imidlertid ikke ekskludert fra diagnostisering via DSM. (1, 31).

Hovedforskjellen mellom de ulike diagnosesystemene knyttes til hvordan de prioriterer kriteriene for oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og impulsivitet. ICD-10 krever at kriteriene for alle tre områdene skal være oppfylt, mens det i DSM skilles mellom ulike undergrupper etter hvilke symptomer som er mest fremtredende hos pasienten. Dette medfører at en person har lettere for å oppfylle kriteriene for ADHD angitt i DSM. På samme måte vil diagnostisering via ICD-10 dermed gi uttrykk for en mer alvorligere form for ADHD. Diagnostisering via ICD-10 gir grunnlag for diagnose med betegnelsen hyperkinetisk forstyrrelse. I praksis er det ofte DSM som anvendes, både av leger og forskere. Det er denne klassifikasjonen som benytter seg av betegnelsen ADHD. Dette medfører at det finnes mer dokumentasjon knyttet til ADHD enn til Hyperkinetisk forstyrrelse. (2)

3.3. ADHD hos voksne

I dag antas det at rundt to av tre som får diagnosen som barn vil lide av ADHD som voksne. Hos voksne med ADHD er det særlig konsentrasjonsproblemer og impulsivitet som er de mest fremtredende symptomene. Symptomer på hyperaktivitet avtar gjerne i denne gruppen. (1). Diagnosekriteriene for ADHD er spesielt utviklet for barn, og dette gjør det vanskeligere å diagnostisere ADHD hos voksne (3). Antall pasienter som oppfyller alle kriteriene (iht. DSM eller ICD-10) for ADHD avtar med økende alder. Den siste revisjonen av DSM inneholder derimot endringer som bidrar til å gjøre systemene mer anvendelige også hos voksne. (1)

ADHD kan medføre betydelige konsekvenser i personlige, sosiale og økonomiske forhold. På denne måten kan lidelsen være med å ha en negativ innvirkning på den totale livskvaliteten hos voksne. Dette gjelder særlig hvis sykdommen er feil- eller ubehandlet hos pasienten. (3). Hyperaktivitet i forbindelse med ADHD hos voksne kommer ofte til syne via en indre rastløshet, og en nedsatt evne til å slappe av (31). Oppmerksomhetsproblemer knyttes til utålmodighet, og voksne med ADHD handler ofte uten å tenke på konsekvensene (1). De har gjerne en økt tilbøyelighet til impulsjøp, og bytter ofte ut jobber og forhold på impuls. Der oppstår problemer med å organisere hverdagen, og de kommer ofte for sent til avtaler. Mange voksne med ADHD sliter med stadige humørsvingninger, og temperamentsfulle utbrudd. Det er i tillegg vanlig å slite med dårlig selvtillit og kjedsomhet. (31). For unge voksne med ADHD er det økt fare for ulykker i forbindelse med bilkjøring. Dette skyldes at de lett distraheres, er impulsive og har et økt behov for stimulasjon. Pasienter med ADHD har et

høyere forbruk av røyk og alkohol, i tillegg er det større fare for at de har en mer risikofylt adferd. (1)

3.4. Komorbiditet

Begrepet komorbiditet innebærer at en og samme pasient lider av flere tilstander samtidig. Komorbiditet er svært vanlig hos pasienter med ADHD (2). Det antas at 75 til 80 % av alle med ADHD har en eller annen form for tilleggslidelse (3, 31). Depresjon, rusmisbruk og angst er de vanligste komorbide lidelsene som ses hos voksne med ADHD (2).

3.5. Årsaker

Årsaken bak ADHD antas å skyldes en kombinasjon av arvelige og miljømessige faktorer. Komplikasjoner under svangerskap og fødsel har vist sammenheng med utvikling av ADHD, og dette kan for eksempel innebære bruk av røyk eller alkohol i svangerskapet. I tillegg er det sett en hyppigere forekomst av ADHD hos premature barn med lav fødselsvekt. Det er også sett en mulig sammenheng mellom miljøgifter og utvikling av ADHD symptomer. Forskning tyder på at den genetiske biten av sykdommen kan relateres til gener som er ansvarlige for omsetning av signalstoffet dopamin i hjernen. Dette signalstoffet påvirker evnen til å se sammenheng mellom egen atferd og hendelser i omgivelsene. Dopamin spiller også en viktig rolle i hjernens regulering av oppmerksomhet og atferd. Hvis det er ubalanse i omsetningen av dopamin kan dette føre til ulike problemer som kan knyttes til typiske symptomer på ADHD. (9)

3.6. Ikke-medikamentell behandling

Behandlingen som gis i forbindelse med ADHD har som mål å redusere symptomene til pasienten. I Norge skal pasienter med ADHD alltid få oppfølging, informasjon og rådgivning etter at de har fått stilt diagnosen. (2). Det første steget i den ikke-medikamentelle behandlingen går ut på å gi pasienten informasjon om sykdommen, såkalt psykoedukasjon. I tillegg blir det gitt informasjon til både foreldre, søsken og andre pårørende. Ulike hjelpetiltak og behandlingsprogrammer er også en viktig del av denne behandlingen. Tilrettelegging og spesialpedagogiske tiltak i barnehage og skole er blant de viktigste hjelpetilbudene til barn og unge med ADHD. Voksne kan ha stor nytte av tilspasninger i arbeidslivet.

Behandlingsprogrammer retter seg mot atferdsvansker, og skal bidra til personlig utvikling og bedre sosiale ferdigheter. (31)

3.7. Medikamentell behandling

Medikamentell behandling av ADHD anbefales ved alvorlige symptomer, og dersom andre tiltak ikke har vist tilstrekkelig effekt (44). Legemidler som brukes i behandling av ADHD kan ikke helbrede sykdommen, og vil bare virke på symptomene til pasienten. Legemidlene vil dermed kun ha effekt så lenge pasienten bruker dem. (5). Legemidler som har indikasjon ved hyperkinetisk forstyrrelse i Norge er sentralstimulerende legemidler (metylfenidat og amfetamin) og atomoksetin (44).

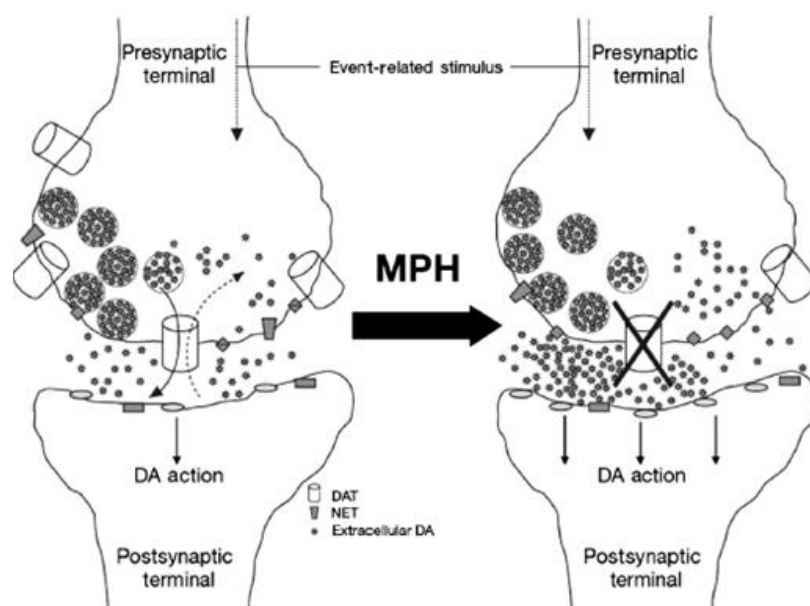
3.7.1. Metylfenidat

I Norge har metylfenidat indikasjon mot ADHD og narkolepsi. Hos voksne er behandling med metylfenidat godkjent som en del av et omfattende behandlingsprogram ved ADHD. (5)

Virkningsmekanisme

Metylfenidat er et sentralstimulerende legemiddel, noe som innebærer at legemidlet virker inn på sentralnervesystemet. Sentralstimulerende legemidler påvirker både humør og oppførsel hos mennesker. (45). Den konkrete virkningsmekanismen til metylfenidat er ikke fullstendig klarlagt, men det antas at metylfenidat blokkerer reopptak av dopamin og noradrenalin fra synapsespalten. (5). Dopamintransporteren (DAT) er i hovedsak ansvarlig for reopptak av dopamin inn i presynaptiske nevroner, mens noradrenalin transporteren (NET) er ansvarlig for reopptak av noradrenalin (45). Ved å blokkere DAT og NET vil metylfenidat være med å øke tilgjengeligheten av dopamin og noradrenalin i deler av hjernen. Dette medfører forsterket effekt av disse signalstoffene. (46)

Figur 1 illustrerer effekten av metylfenidat på det dopaminerge systemet. Figuren til venstre illustrerer et nevron i hjernen før behandling med metylfenidat. Her viser figuren relativt lave nivåer av dopamin. Figuren til høyre representerer et nevron etter behandling med metylfenidat. Her blokkeres DAT av legemidlet, og det er en tydelig akkumulering av dopamin i synapsespalten. I tillegg oppstår det en økt aktivering av postsynaptiske dopaminreseptorer, og økt effekt av dopamin. (46)

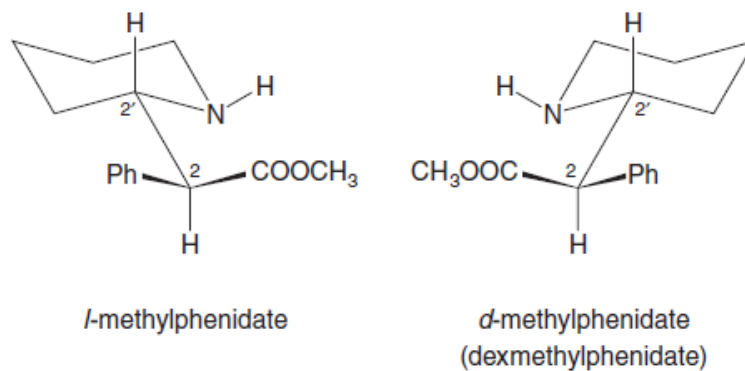


Figur 1: Effekt av metylfenidat på dopaminerge nevroner (46). MPH; Metylfenidat, DA; Dopamin, DAT; Dopamin Transporter, NET; Noradrenalin Transporter.

Metylfenidat reduserer kjernesymptomene som opptrer ved ADHD. Dette innebærer bedre oppmerksomhet og konsentrasjon, mindre hyperaktivitet og økt impuls kontroll. (9). Det er gjerne vanskelig å knytte virkningsmekanismen til metylfenidat på et molekylært nivå opp mot den terapeutiske effekten (45). En mulig teori går imidlertid ut på at den økte stimuleringen av hjernen medfører at pasienten ikke lenger trenger å være motorisk hyperaktiv for å gi hjernen tilsvarende grad av stimulering (47).

Struktur og formuleringer

I legemidler inngår metylfenidat ofte i form av saltet metylfenidathydroklorid. Metylfenidathydroklorid er en racemisk blanding som består av to enantiomerer; d-metylfenidat (deksmetylfenidat) og l-metylfenidat. Disse strukturene er gjengitt i figur 2. Terapeutisk effekt skyldes i hovedsak deksmetylfenidat. Deksmetylfenidat binder seg spesifikt til DAT, mens l-metylfenidat er uspesifikk (48). Deksmetylfenidat kan gis i lavere doser sammenlignet med preparater som inneholder racemisk metylfenidat (49).



Figur 2: Struktur av l- og d-metylfenidat. Ph; Benzenring. (48)

Metylfenidat produseres i ulike formuleringer, både som kortidsvirkende tabletter og som ulike langtidsvirkende preparater. De langtidsvirkende formuleringene omfatter depottabletter og kapsler med modifisert frisetting. (5). Kortidsvirkende formuleringer kalles ofte for *immediate release* (IR) preparater, mens langtidsvirkende formuleringer ofte omtales som *extended release* (ER) preparater. De ulike formuleringene resulterer i ulik varighet og ulike doseringsregimer. (50). Kortidsvirkende formuleringer har relativt kort virketid (3 til 4 timer), og krever dosering flere ganger daglig for å oppnå kontinuerlig symptomkontroll. I Norge finnes det flere godkjente langtidsvirkende preparater; Concerta[®] depottabletter, Equazym[®] depotkapsler, Medikinet[®] kapsler og Ritalin[®] kapsler. Både Ritalin[®] og Medikinet[®] er også tilgjengelige i form av vanlige tabletter. (5). Langtidsvirkende formuleringer benytter seg av ulike frigjøringsystemer, og har ulik grad av umiddelbar og forsinket frigjøring av metylfenidat (49). Tabell 1 inneholder en oversikt over utvalgte langtidsvirkende formuleringer.

Tabell 1: Forkortelser og farmakokinetiske parametre til ulike langtidsvirkende formuleringer av metylfenidat.

Formulering	Preparatnavn	Frigjørings-system	Forhold mellom umiddelbar og forsinket frigjøring (%)	T _{max} (timer)	Tid før effekt etter administrering (timer)	Varighet av effekt (timer)	Referanse
d,l-MPH	Ritalin [®] kapsler	SODAS	50:50	T _{max1} 1-3 T _{max2} 4-5	0.5 – 1.0	8	50, 51
d,l-MPH-ER	Medikinet [®] kapsler	Kapsler med modifisert frisetting	50:50	T _{max1} 2 T _{max2} 3	0.5 – 1.0	8	50, 51
d,l-MPH-OROS	Concerta [®] depot-tabletter	OROS	22:78	T _{max1} 1-2 T _{max2} 6-8	1.0 – 2.0	10-12	51
d-MPH-ER	Focalin [®]	SODAS	50:50	T _{max1} 1.5 T _{max2} 6.5	0.5	12	51

d,l-MPH; Metylfenidat hydroklorid, d-MPH; deksmetylfenidat, ER; Extended Release, SODAS; Spheroidal Oral Drug Absorption System, OROS; Osmotic Release Oral System.

Concerta[®] depottabletter benytter seg av et *Osmotic Release Oral System* (OROS) frigjøringsystem (50). Dette innebærer at frigjøringen av virkestoffet fra tablettene avhenger osmotisk trykk. Dette trykket oppstår ved at væske trenger inn i tablettene. Oppløsning av virkestoff vil føre til en trykkøkning, som igjen medfører at det oppløste virkestoffet presses ut gjennom et hull i membranen. (52)

Interaksjoner

Metylfenidat har flere mulige interaksjoner. Legemidlet hemmer blant annet ulike leverenzymmer som er ansvarlige i metabolismen av andre legemidler, og metylfenidat kan medføre økte konsentrasjoner av flere antiepileptiske legemidler og trisykliske antidepressiva (TCA). (51). I tillegg kan kombinasjonen av TCA og metylfenidat medføre forsterkede effekter av noradrenalin, og dette kan øke faren for hypertensjon og kardiovaskulære bivirkninger. (53). Metylfenidat har også et mulig interaksjonspotensial med monoaminoksidase-hemmere. Disse legemidlene hindrer nedbrytning av noradrenalin, og i kombinasjon med metylfenidat vil dette øke faren for bivirkninger og alvorlig hypertensjon. (54)

Bivirkninger

Vanlige bivirkninger ved bruk av metylfenidat innebærer redusert appetitt, hodepine, vekttap og innsovningsvansker. De vanligste bivirkningene er gjerne mest framtrede i oppstart av

behandling, og vil ofte være forbigående. Bivirkninger kan vanligvis reduseres ved hjelp av en dosereduksjon. For noen pasienter kan bivirkningene være så omfattende at de medfører seponering av legemidlet. (5). Metylfenidat kan også medføre kardiovaskulære bivirkninger som økt blodtrykk og hjertefrekvens. Hjertestans og hjerteinfarkt er også trukket frem som mulige, men sjeldne bivirkninger (55).

Kontraindikasjoner

Metylfenidat har flere kontraindikasjoner. Legemidlet skal ikke benyttes ved spiseforstyrrelser eller alvorlige depresjoner. Ulike kardiovaskulære sykdommer som alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen eller hypertensjon er også oppgitt som kontraindikasjoner. Bruken er frarådet hos personer med medfødte hjertefeil. Ved rusmiddelavhengighet skal ikke sentralstimulerende legemidler benyttes før det er dokumentert rusfrihet i 3 måneder. (5)

Misbrukspotensial

Misbruk av legemidler innebærer bruk av legemidler uten at bruken er medisinsk begrunnet. Misbruk av legemidler er dermed et vidt begrep, og omfatter for eksempel bruk av legemidler for å oppnå rus, for å øke sportslige eller akademiske prestasjoner. (45). Metylfenidats evne til å virke stimulerende på det sentrale nervesystemet, og særlig ved å øke mengden dopamin i hjernen, bidrar til at legemidlet virker inn på belønningssystemet. (56). Aktivisering av belønningssystemet i hjernen medfører økt sinnsstemning, velvære og følelse av eufori/rus. I behandling av ADHD benyttes metylfenidat i doser lavere enn det som medfører rus. (45). Metylfenidat er registrert som narkotika, og det finnes spesielle regler for hvilke leger som kan skrive ut legemidlet i behandling av ADHD (57).

3.7.2. Forskrivningsregler og rekvireringsrett

Fra januar 2014 ble ordningen for rekvireringsrett til sentralstimulerende legemidler endret. I utgangspunktet har leger med spesialistgodkjenning, eller leger som er i spesialisering (innen barne- og ungdomspsykiatri, pediatri, psykiatri eller nevrologi), rett til å rekvirere sentralstimulerende legemidler. I tillegg kan legemidlene rekvireres av leger som har fått videreført pasienter som allerede behandles med sentralstimulerende legemidler. Da skal behandlingen være startet av lege i spesialhelsetjenesten. (58)

3.1. Placebo og placeboeffekt

I placebokontrollerte studier mottar noen av deltagerne placebobehandling. En placebo inneholder ikke aktivt virkestoff, og er med andre ord en inaktiv substans. Placeboen skal helst ha samme utseende, og eventuelt lukt og smak som det aktive legemidlet. (59).

Placeboeffekten er en positiv effekt som inntreffet ved placebobehandling. Det er vanskelig å forklare placeboeffekten. Pasientens ønske om å selv bli bedre og økt oppmerksomhet til behandlingen har blitt trukket frem som mulige forklaringer. I kliniske studier kan det ofte være vanskelig å skille mellom effekten av placebo og aktiv behandling, dette gjelder særlig i forbindelse med studier på smerte, angst og depresjon. Selv om en placebo mangler aktiv substans vil placebopreparater også kunne medføre bivirkninger. Dette ses ofte i kliniske studier hvor både gruppen som mottar aktivt legemiddel, og gruppen som mottar placebo rapporterer bivirkninger. (60)

3.2. Effektparametre

For å måle effekten av en farmakologisk behandling i kliniske studier benyttes det effektparametre (25). Studier som undersøker effekten av legemiddelbehandling ved ADHD benytter spesielle rangeringsskalaer og spørreskjemaer som effektparametre. Dette gjør det mulig å evaluere graden av symptomer før, under og etter medikamentell behandling. Foreløpig er det ikke etablert en standard vurderingsprosedyre for hvordan effekten av legemidler mot ADHD skal vurderes hos voksne, og frem til nå har et stort antall rangeringsskalaer blitt utviklet. (61)

Efficacy er et mål på legemidlets effekt under ideelle og kontrollerte forhold (62). Resultater fra kliniske studier på ADHD skiller mellom effektparametre som måler primær- og sekundær efficacy (63). Primær efficacy er i hovedsak et mål på legemidlets effekt på kjernesymptomene ved ADHD hos pasienten. Primær efficacy bestemmes ved hjelp av effektparametre som administreres av en kliniker, og ikke av pasienten selv. (61). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale* (DSM-IV ADHD RS), *Conners Adult ADHD Rating Scale – Observer: Screening Version* (CAARS-O:SV), *Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale* (WRAADDs) og *Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale* (AIRSR) er eksempler på

effektparametre som har vært benyttet for å vurdere primær efficacy i de placebokontrollerte studiene som inngår i oppgaven (34, 35, 37, 39, 41, 42).

DSM-IV ADHD RS består av 18 elementer fra listen over ADHD symptomer som er oppgitt i DSM-IV. Forekomsten av symptomer rangeres av en kliniker med verdier fra 0 til 3, og baseres på tilbakemeldinger fra pasienten selv. Høyere verdi indikerer at pasienten oftere opplever tilstedeværelse av symptomer. (43). Totalscoren går fra 0 til 54, og lavere poengsum tyder på færre symptomer (37). En nedgang i DSM-IV ADHD RS i løpet av studien vil dermed indikere en forbedring i ADHD symptomene hos pasienten (43). AIRSR er en videreutviklet versjon av DSM-IV ADHD RS, og skal gi et mer nøyaktig bilde av alvorlighetsgraden på ADHD blant voksne (61).

CAARS-O:SV består av 30 elementer som dekker fire undergrupper av symptomer; uoppmerksomhet, hyperaktivitet/rastløshet, impulsivitet/emosjonell stabilitet og pasientens eget selvbilde. Det finnes i tillegg en kort versjon (CAARS-O:S med 26 elementer) og en lang versjon (CAARS-O:L med 66 elementer). Tilstedeværelsen av symptomer rangeres også her med verdier fra 0 til 3. Resultatene kan konverteres til å gjenspeile DSM-IV verdier. (61). WRAADDS er et strukturert intervju som består av 28 elementer, og dekker syv ulike symptomområder (39). Rangeringsskalaen går på denne måten videre utover symptomene listet i DSM-IV (uoppmerksomhet, hyperaktivitet og impulsivitet), og dekker i større grad også emosjonelle symptomer på ADHD hos voksne. Symptomene rangeres fra 0 til 2. Høyere verdier i CAARS-O:SV og WRAADDS indikerer at pasienten oftere opplever tilstedeværelse av symptomer. (61). En nedgang i CAARS-O:SV og WRAADDS i løpet av studien vil dermed også tyde på en forbedring i ADHD symptomene hos pasienten.

Dersom en deltager opplever effekt av behandlingen i studiene omtales pasienten som *responder*. I primærstudiene er det satt predefinerte kriterier for å vurdere om en deltager responderer på behandlingen. Effektparametrene som benyttes for å måle primær efficacy benyttes også for å bestemme responskriterier. I hovedsak er disse kriteriene satt til $\geq 30\%$ nedgang i det aktuelle effektparameteret i studien. (34, 35, 37, 39, 41, 42)

Sekundær efficacy

Sekundær efficacy er i større grad et mål på legemidlets effekt på det totale omfanget av ADHD hos pasienten (ikke bare kjernesymptomer). Sekundær efficacy bestemmes ofte ved

hjelp av spørreskjemaer, men kan også måles ved hjelp av observasjoner fra en kliniker. I spørreskjemaene er det pasienten selv som rangerer symptomene på ADHD. Disse skjemaene kan gi verdifulle tilleggsopplysninger, og bidrar til å gi et mer helhetlig bilde av sykdommen hos pasienten. (61). *Clinical Global Impression Scale (CGI)*, *Sheehan Disability Scale (SDS)* og *Conner's Adult ADHD Rating Scale – Self-Report: Short Version (CAARS-S:S)* er eksempler på effektparametre som er benyttet for å bestemme sekundær efficacy i primærstudiene i oppgaven (34, 35, 37, 39, 41, 42).

For å måle primær efficacy har studiene i hovedsak anvendt ett effektparameter, i noen studier er det i tillegg anvendt opp mot fem ekstra effektparametre for å vurdere sekundær efficacy (39, 41, 42). Videre i oppgaven er det derfor valgt å utelate resultater som omhandler sekundær efficacy. Under avsnittet for kliniske studier vil alle resultatene gjenspeile primær efficacy. Det har vært et bevisst valg å kun definere effekten av metylfenidat (i henhold til problemstillingen) som evnen virkestoffet har til å redusere forekomsten av kjernesymptomene på ADHD. Ved å inkludere både primær- og sekundær efficacy viste resultatene og diskusjonsdelen seg å bli svært omfattende. I tillegg ble det vanskeligere for leseren å tolke innholdet. Optimalt sett ville det vært en fordel å inkludere sekundær efficacy for å oppnå resultater som i større grad også sier noe om legemidlets effekt på funksjonsvanskene hos pasienten.

3.3.Kliniske studier

Tabell 2 inneholder en oversikt over alle primærstudier som er inkludert i oppgaven. I tabellen er både varighet, design, dosering og metylfenidatformulering gjengitt.

I studiene er *statistisk signifikans* benyttet for å konkludere med at metylfenidat er effektiv i behandling av ADHD hos voksne (34-43). Denne konklusjonen innebærer at det ved bruk av statistiske beregninger er vist liten sannsynlighet for at resultatene er tilfeldige (64). *Statistisk signifikans* betraktes ofte som et endelig bevis på at to behandlinger har ulik effekt (65), men vil ikke si noe om hvor stor denne forskjellen er (64). I oppgaven har studiene brukt begrepet *klinisk signifikans* i forbindelse med bivirkninger (34-43). *Klinisk signifikans* innebærer at den forskjellen som er funnet er av klinisk betydning (har betydning for pasienten), men at dette ikke er demonstrert statistisk (64).

Tabell 2: Oversikt over inkluderte primærstudier i oppgaven.

Forfatter & utgivelsesår	Studiedesign	Antall deltagere	Behandlings - varighet	Metylfenidat - formulering	Dosering
Medori et al. 2008 (34)	Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert. Parallellstudie.	401 (356 fullførte studien)	5 uker	d,l-MPH-OROS	Randomisering til vedlikeholdsdoser på 18 mg, 36 mg eller 72 mg per døgn.
Rösler et al. 2009 (35)	Dobbelblindet, randomisert og placebokontrollert. Parallellstudie.	359 (249 fullførte studien) Inkluderer til en viss grad deltagere med komorbide lidelser.	24 uker	d,l-MPH-ER	Individuelt tilpasset vedlikeholdsdose fra 20 mg til 60 mg per døgn. Alle deltagerne mottok ikke-medikamentell behandling.
Adler et al. 2009 (36)	Open-label forlengelsesstudie. Parallellstudie.	170 (103 fullførte studien)	6 måneder	d-MPH-ER	Fleksibel dosering fra 20 til 40 mg per døgn. Individuell tilpasset dosering ut fra respons og toleranse.
Adler et al. 2009 (37)	Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert. Parallellstudie.	226 (158 fullførte studien)	7 uker	d,l-MPH-OROS	Vedlikeholdsdoser på 36 mg, 54 mg, 72 mg, 90 mg eller 108 mg. Individuell tilpasset dosering ut fra respons og toleranse.
Adler et al. 2011 (38)	Open-label forlengelsesstudie. Parallellstudie.	550 (275 fullførte 6 måneder) (129 fullførte 12 måneder)	6 og 12 måneder	d,l-MPH-OROS	Vedlikeholdsdoser på 36 mg, 54 mg, 72 mg, 90 mg eller 108 mg daglig. Individuell tilpasset dosering ut fra respons og toleranse.
Retz et al. 2012 (39)	Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert. Parallellstudie.	162 (155 fullførte studien) Inkluderer til en viss grad deltagere med komorbide lidelser.	8 uker	d,l-MPH-ER	Vedlikeholdsdoser på 40 mg, 60 mg, 80 mg, eller 120 mg per døgn. Individuell tilpasset dosering ut fra toleranse og kroppsvekt. Alle deltagerne mottok ikke-medikamentell behandling.
Buitelaar et al. 2012 (40)	Studien er delt inn i 2 faser. <u>Open-label fase:</u> Forlengelsesstudie. <u>Seponeringsfase:</u> Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert. Overkrysningsstudie.	<u>Open-label fase:</u> 155 (99 fullførte studien) <u>Seponeringsfase:</u> 45 (38 fullførte studien)	<u>Open-label fase:</u> 52 uker <u>Seponeringsfase:</u> 4 uker	d,l-MPH-OROS	Vedlikeholdsdoser på 18 mg, 36 mg, 54 mg, 72 mg eller 90 mg per døgn. Individuell tilpasset dosering ut fra respons og toleranse.
Casas et al. 2013 (41)	Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert studie. Parallellstudie.	279 (178 fullførte studien)	13 uker	d,l-MPH-OROS	Randomisering til vedlikeholdsdoser på 54 mg og 72 mg per døgn.
Huss et al. 2013 (42)	Studien er delt inn i 3 behandlingsfaser: <u>1 fase:</u> Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert. <u>2 fase:</u> Open-label. <u>3 fase:</u> Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert. Overkrysningsstudie.	725 <u>1 fase:</u> 584 deltagere fullførte. <u>2 fase:</u> 489 deltagere fullførte. <u>3 fase:</u> 235 deltagere fullførte.	38 uker <u>1 fase:</u> 9 uker <u>2 fase:</u> 5 uker <u>3 fase:</u> 6 måneder	d,l-MPH	<u>1 fase:</u> Randomisering til vedlikeholdsdoser på 40 mg, 60 mg og 80 mg per døgn. <u>2 fase:</u> Individuell tilpassing av optimal dose på 40, 60 eller 80 mg per døgn. <u>3 fase:</u> Re-randomisering til vedlikeholdsdoser på 40 mg, 60 mg og 80 mg per døgn.
Ginsberg et al. 2014 (43)	Open-label forlengelsesstudie. Parallellstudie.	298 (262 fullførte studien)	26 uker	d,l-MPH	Fleksibel dosering fra 40 til 80 mg per døgn. Individuell tilpasset dosering ut fra respons og toleranse.

MPH; Metylfenidat, d,l-MPH; Metylfenidathydroklorid, d-MPH; Deksmetylfenidat, ER; Extended Release, OROS; Osmotic Release Oral System

Tabell 3 inneholder en oversikt over effektparametre og responskriterier for de ulike placebokontrollerte studiene. I tillegg er andelen deltagere som responderte på behandlingen gjengitt.

Tabell 3: Resultater fra randomiserte, dobbelblindede og placebokontrollerte primærstudier.

Forfatter & utgivelsesår	Effektparameter	Kriterier for respons	Andel responderende deltagere (%)	
			Metylfenidat	Placebo
Medori et al. 2008 (34)	CAARS-O:SV	≥ 30 % reduksjon i CAARS-O:SV score.	18 mg: 50.5 36 mg: 48.5 72 mg: 59.6	27.4
Rösler et al. 2009 (35)	WRAADDS	≥ 30 % reduksjon i WRAADDS score.	61	42
Adler et al. 2009 (37)	AISRS, CGI-I	≥ 30 % reduksjon i AISRS score og en målt CGI-I score ≤2.	36.9	20.9
Retz et al. 2012 (39)	WRAADDS	≥ 30 % reduksjon i WRAADDS score.	50	18
Casas et al. 2013 (41)	CAARS-O:SV	≥ 30 % reduksjon i CAARS-O:SV score.	72 mg: 64.1 54 mg: 55.6	45.4
Huss et al. 2013 (42)	DSM-IV ADHD RS	≥ 30 % reduksjon i DSM-IV ADHD RS score.	<u>1 fase:</u> 40 mg: 75.8 60 mg: 80.5 80 mg: 81.0	<u>1 fase:</u> 58.4

CAARS-O:SV; Conners Adult ADHD Rating Scale – Observer: Screening Version, WRAADDS; Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale, AIRSR; Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale, CGI-I; Clinical Global Impression-Improvement Scale, DSM-IV ADHD RS; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV ADHD Rating Scale

Nedgang i rangeringsskala for primær efficacy

Alle de randomiserte studiene i oppgaven viste en statistisk signifikant effekt av metylfenidat i behandling av ADHD sammenlignet med placebo (34, 35, 37, 39, 41, 42). I avsnittet nedenfor er de konkrete tallverdiene for nedgang i effektparametre for primær efficacy gjengitt for de største dobbelblindede studiene (34, 35, 41, 42). I open-label studiene ble endringene i rangeringsskala for primær efficacy rapportert til å være små i løpet av studiene (36, 38, 40, 43).

I Medori et. al 2008 ble gjennomsnittlig nedgang i rangeringsskala for primær efficacy (CAARS:O-SV) oppgitt til -10.6 poeng for 18 mg, -11.5 poeng for 36 mg, og -13.7 poeng for doser på 72 mg metylfenidat. Det ble angitt en nedgang på -7.6 for placebo. Artikkelen referer til nedgangen i CAARS:O-SV som statistisk signifikant for alle doseringene sammenlignet med placebo. (34)

I Rösler et. al 2009 er ikke eksakte tallverdier i nedgangen i WRAADDS score angitt, men illustrert i tabell. Artikkelen angir at det var statistisk signifikant større forbedring hos deltagere som mottok metylfenidat sammenlignet med placebo. (35)

I Casas et. al 2013 ble nedgang i rangeringsskala for primær efficacy (CAARS:O-SV) oppgitt til -12.5 poeng for 54 mg, og -15.7 poeng for doser på 72 mg metylfenidat. I tillegg ble nedgangen for placebo angitt til -10.4. Denne artikkelen angir at resultatene kun var statistisk signifikant for gruppen som mottok dosering på 72 mg sammenlignet med placebo. (41)

I Huss et. al 2013 viste deltagere som mottok metylfenidat en nedgang i DSM-IV ADHD RS på -16.0 poeng for 40 mg, -14.7 poeng for 60 mg og -16.8 poeng for doser på 80 mg metylfenidat. I tillegg ble nedgangen for placebo angitt til -9.7. Artikkelen referer til nedgangen i DSM-IV ADHD RS som statistisk signifikant for alle doseringene sammenlignet med placebo. (42)

Bivirkninger

Det ble ikke rapportert om dødsfall eller andre alvorlige bivirkninger i noen av studiene som kunne antas å relateres til legemidlet (34-43). I tabell 4 er det samlet en oversikt over de vanligste bivirkningene som ble rapportert i studiene. I tillegg har tabellen en prosentvis oppsummering over andelen som opplevde bivirkninger. I tabellen er det angitt en egen kolonne med relevante kommentarer som ble rapportert i forbindelse med bivirkninger.

Tabell 4: Forekomst og oversikt over vanlige bivirkninger.

Forfatter & utgivelsesår	Andel deltagere som opplevde bivirkninger (%)		Vanligste bivirkninger	Kommentarer
	Metylfenidat	Placebo ^a		
Medori et al. 2008 (34)	18 mg: 75.2 36 mg: 75.5 72 mg: 82.4	65.6	Nedsatt appetitt, hodepine, innsøvningsvansker, kvalme og munntørrhet.	
Rösler et al. 2009 (35)	74	57	Nedsatt appetitt, munntørrhet, søvnforstyrrelser, hjertebank, økt tørste, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt libido.	De fleste bivirkningene ble rapportert i opptrappingsperioden de 4 første ukene.
Adler et al. 2009 (36)	≤ 20 mg: 90.2 > 20 – 30 mg: 90.6 > 30 mg: 81.5	-	Hodepine, innsøvningsvansker, redusert appetitt, munntørrhet og nervøsitet.	De vanligste bivirkningene avtok merkbart over tid.
Adler et al. 2009 (37)	36 mg: 63.6 54 mg: 39.7 72 mg: 50.0 90 mg: 35.6 108 mg: 31.0	63.8	Redusert appetitt, hodepine, munntørrhet, angst, kvalme og forhøyet blodtrykk.	
Adler et al. 2011 (38)	36 mg: 54.2 54 mg: 53.8 72 mg: 61.0 90 mg: 66.5 108 mg: 75.9	-	Nedsatt appetitt, hodepine, innsøvningsvansker og munntørrhet.	Flest deltagere opplevde bivirkninger i løpet av den første måneden.
Retz et al. 2012 (39)	65.5	41.0	Redusert appetitt, munntørrhet og økt tørste.	De fleste bivirkningene ble rapportert i løpet av de første to ukene.
Buitelaar et al. 2012 (40)	<u>Open-label</u> : 81.3 <u>Dobbelblind</u> : 30.4	- 36.4	Rastløshet, forkjølelse, influensa og hodepine.	Ingen tegn til seponeringssymptomer hos deltagere som gikk fra MPH til placebo i seponeringsfasen.
Casas et al. 2013 (41)	54 mg: 86.5 72 mg: 91.3	78.4	Hodepine, nedsatt appetitt, munntørrhet og kvalme.	
Huss et al. 2013 (42)	40 mg: 72.8 60 mg: 74.0 80 mg: 75.1	60.0	<u>Fase 1</u> : Nedsatt appetitt, hodepine og munntørrhet. <u>Fase 2</u> : Liknende fase 1. <u>Fase 3</u> : Forkjølelse og hodepine.	Forekomsten av bivirkninger sank i den 6 måneder lange vedlikeholdsfasen.
Ginsberg et al. 2014 (43)	≤ 40 mg: 69.4 > 40 – 60 mg: 75.0 > 60 mg: 65.1	-	Forkjølelse, hodepine, nedsatt appetitt, munntørrhet og kvalme.	

^a Andelen som opplevde bivirkninger er ikke angitt for placebo i studier med open-label design.

Kardiovaskulære bivirkninger

I studiene ble det observert tilfeller av forhøyet blodtrykk og økt hjerterytme hos deltagerne som mottok metylfenidat (34-43). I de fleste studiene ble det kun observert små endringer uten klinisk eller statistisk betydning sammenlignet med placebo (36, 37, 39, 40-42). I tre studier ble derimot økningene i blodtrykk og hjerterytme vurdert til å være klinisk relevant (34, 38, 43). I Rösler et al. 2009 ble det ikke funnet noen relevant økning i blodtrykk, men det ble sett en statistisk signifikant økning i hjerterefrekvensen hos gruppen som mottok metylfenidat (35). I en av studiene oppstod økningen i puls og blodtrykk særlig i løpet av den første uken, men forble stabil resten av studien (34).

Vekttap

I flere av studiene ble det rapportert om vektnedgang hos deltagere som mottok metylfenidat (34-38, 40, 42, 43). I studier som gjengir konkrete tall varierte endringene fra - 0.5 kg til - 3.5 kg blant deltagere som mottok aktivt legemiddel (34, 36-38). De fleste av studiene gjengir kun små endringer, men fire studier har vurdert vekttapet som klinisk relevant (34, 36, 38, 43).

4. DISKUSJON

I diskusjonsdelen er hovedmomentene delt inn under effekt og sikkerhet. For å vurdere effekten av metylfenidat sammenlignes *effektstørrelse* (nedgangen i effektparameter for primær efficacy) og *responsrate* (andel deltagere som opplevde effekt av legemidlet ved å møte predefinerte kriterier for respons) med det som ble sett for placebo. I forhold til sikkerhet trekkes de vanligste bivirkningene frem, samt bivirkninger som spesielt relateres til blodtrykk, hjerterytme og vektreduskjon. Resultatene blir også satt i relasjon til studiedesign.

4.1.Effekt

Hovedresultatene i oppgaven tyder på at metylfenidat er effektiv i behandling av symptomer på ADHD hos voksne. Resultatene fra de dobbelblindede og placebokontrollerte studiene viser en større andel deltagere som responderte på behandlingen blant pasienter som mottok metylfenidat, enn blant deltagere som mottok placebo (34, 35, 37, 39, 41, 42). I tillegg til en høyere responsrate ble også det sett større nedgang i effektparametrene for primær efficacy for deltagere som mottok metylfenidat (34, 35, 37, 39, 41, 42). Det var dermed en større forbedring i kjernesymptomene på ADHD i denne gruppen. Resultatene i oppgaven stemmer overens med funnene fra meta-analysen og Cochrane artikkelen, som også har konkludert med at metylfenidat er effektiv i behandling av ADHD hos voksne (21, 22).

I Casas et. al 2013 ble det ikke observert en statistisk nedgang i effektstørrelse for OROS metylfenidat i doser på 54 mg sammenlignet med placebo (41). På den andre siden ble det i to andre placebokontrollerte studier med OROS metylfenidat vist effekt for doser lavere enn 54 mg (34, 37). Casas et. al 2013 hadde imidlertid et større prosentvis frafall av deltagere sammenlignet med de andre studiene, og kun 63.8 % av deltagerne fullførte studien (tabell 3). Forfatterne oppgir selv at det store frafallet kan ha vært med å påvirke resultatene (41). Selv

om OROS metylfenidat ikke viste effekt i doser på 54 mg i en studie, ble dette vist for lavere doser i både Medori et. al 2008 og Adler et. al 2009 (34, 37). Ut fra de samlede resultatene i oppgaven vil det ikke være noen entydige resultater som indikerer at OROS metylfenidat ikke har effekt i denne doseringen hos voksne.

Tabell 3 illustrerer at flere forskjellige rangeringsskalaer har vært benyttet for å måle effekten av metylfenidat i de ulike studiene. De tre største studiene har anvendt CAARS:O-SV, WRAADS og DSM-IV ADHD RS (35, 36, 42). Dette medfører at kriteriene for at en deltager skal regnes å få effekt av behandlingen er ulike mellom studiene (ut fra hvilke effektparametre som benyttes). Mangelen på samsvarende effektparametre mellom studiene gjør det derav vanskelig å trekke noen sikker konklusjon på andelen pasienter som kan forvente å oppleve effekt av behandlingen. I meta-analysen trekkes det også frem at mangelen på samsvarende effektparametre bidrar til å gjøre tolkingen av resultatene vanskelig (22). Utvelgelsen av deltagere vil også kunne påvirke resultatene fra primærstudiene.

Innledningsvis i metoden ble det nevnt at studiene som inngår i oppgaven har svært spesifikke ekskluderingskriterier. Pasienter som tidligere har vist dårlig respons på metylfenidat har for eksempel blitt utelatt. (34-43). Studier med flere faser har kun valgt ut deltagere som innfrir kravene til respons videre til neste fase (42). I vanlig praksis vil det ikke bli gjort en slik utvelgelse av pasienter. Det kan tenkes at dette kan bidra til en overestimering av resultatene, og at andelen pasienter som responderer på metylfenidat blir høyere enn hva som kan forventes i praksis. Med bakgrunn i de spesifikke ekskluderingskriteriene kan det tenkes at responsraten som gjengis i oppgaven ikke nødvendigvis vil være representativt for hva som kan forventes i virkeligheten. I tillegg er effekten av legemidlet bare testet hos en veldig begrenset gruppe av voksne med ADHD.

Pasienter med tilleggslidelser har blitt ekskludert fra studiene (tabell 2). Dette innebærer at effekten av metylfenidat i hovedsak kun er dokumentert hos voksne uten tilleggslidelser. Komorbiditet er som nevnt svært vanlig hos voksne med ADHD, og hele 80 % har en form for tilleggslidelse (3). Resultatene i oppgaven får dermed liten generaliserbarhet, og dette bidrar til at de blir mindre representative for den faktiske populasjonen av voksne med ADHD. Imidlertid har to av studiene oppgitt å inkludere deltagere som til en viss grad har andre tilleggslidelser. I disse studiene ble det også vist høyere effektstørrelse og responsrate blant deltagere som mottok metylfenidat (35, 39). Det vil likevel være vanskelig å trekke noen

sikker konklusjon om metylfenidats effekt hos deltagere med komorbide lidelser med bakgrunn i resultater fra to enkeltstudier. Dette gjelder særlig hvis tilleggslidelsene har et mer alvorlig eller ustabil forløp. I en artikkel fra 2014 trekkes det imidlertid frem at tilstedeværelse av andre tilleggslidelser ikke ser ut til å påvirke behandlingsresponsen hos pasienter med ADHD. Her legges det vekt på at alvorlighetsgraden av symptomene i hovedsak er med å bestemme responsen hos pasienten. I artikkelen hevdes det at en høyere alvorlighetsgrad medfører økt respons på behandlingen, og at dette er uavhengig av tilstedeværelse av andre komorbide lidelser. På den andre siden har denne studien kun tatt for seg metylfenidat med umiddelbar frigjøring, og pasienter med milde og stabile tilleggslidelser. Den ene forfatteren av artikkelen jobber i tillegg som konsulent for fire ulike legemiddelfirmaer, og har mottatt forskningsstøtte fra ulike firmaer de siste årene. (66). Fare for mulig interessekonflikt bidrar til at det vil være vanskelig å utelukke at tilstedeværelse av tilleggslidelser vil kunne påvirke responsen hos pasienter med ADHD.

Det var stor variasjon i andel deltagere som responderte på behandling med metylfenidat i de ulike studiene (tabell 3). I de største studiene varierte dette fra under halvparten av deltagerne til over 80 % av deltagerne som mottok en gitt dose (34, 35, 42). Funnene i meta-analysen har også vist svært varierende responsrater (22). To av studiene som inngår i oppgaven viste at andelen som responderte på behandlingen økte ved økende dose (41, 42). Dette var imidlertid ikke tilfellet i alle studiene (tabell 3). I Medori et al. 2008 opplevde en lavere andel deltagere som mottok metylfenidat i doser på 36 mg respons, enn de som mottok doser på 18 mg (34). Dette gjør det vanskelig å trekke noen sikker konklusjon til at høyere doser metylfenidat medfører en høyere responsrate. I en oversiktsartikkel fra 2010 er det heller ikke lyktes å trekke noen sikker konklusjon til at høyere doser gir økt forbedring i ADHD symptomer hos voksne (67). Det er dermed vanskelig å forklare den varierende responsraten ut fra mulig dosesammenheng.

I praksis vil dosering tilpasses den enkelte pasient. Vedlikeholdsdosen justeres ut fra effekt og respons, og med hensyn til bivirkninger. (5). Foreløpig er det ikke sett noen tydelig sammenheng mellom hva som kan forventes å være effektiv dose ut fra alder, vekt eller symptomgrad hos pasienten (31). I praksis vil det med andre ord ikke være aktuelt å øke dosen kun for å øke responsen hos deltageren (dette ville eventuelt gå på bekostning av mulige bivirkninger hos pasienten). I en artikkel fra 2012 ble det funnet en mulig genetisk sammenheng i respons på metylfenidat hos voksne. Ulike variasjoner i gener som koder for

DAT ble vist å kunne påvirke pasientens respons på behandlingen. Dette ble imidlertid kun vist i en studie, og artikkelen hevder at dette ikke anvendes i praksis for å fastslå om en pasient vil ha effekt av behandlingen (68). I tillegg til varierende responsrater hos deltagere som mottok metylfenidat, ble det også sett respons hos deltagere som mottok placebo (tabell 3).

Placeborespons

Resultatene i tabell 3 viser at en stor andel deltagere som mottok placebo også møtte kriteriene for respons, selv om andelen som responderte på behandlingen var større i gruppen som mottok faktisk legemiddel. I de dobbelblindede studiene ble det sett respons hos opptil 58.4 % av deltagerne som mottok placebo (42, tabell 3). I to studier ble det imidlertid oppgitt at alle deltagerne (uavhengig om de mottok placebo eller metylfenidat) mottok ikke-medikamentell behandling i tillegg (35, 39). Dette kan bidra til at pasienter som mottok placebo opplevde så stor forbedring i symptomene sine at de møtte kriteriene for respons. Dette vil likevel ikke kunne forklare den høye placeboresponsen som ble sett å gå igjen i alle de placebokontrollerte studiene. En artikkel fra 2012 har imidlertid trukket frem ulike momenter som kan medføre økt placeborespons hos voksne med ADHD. I studien legges det vekt på at det oppleves større placeboeffekt hos voksne som har mer alvorlige symptomer på ADHD. Dersom det er kort tid siden diagnosen ble stilt, eller dersom personen har et lavere utdanningsnivå kan dette også være mulige årsaker til høy placeborespons i kliniske studier på ADHD hos voksne. (69)

Vedlikeholdseffekt

Studiene som inngår i oppgaven har ulik varighet (tabell 2). Den korteste studien strekker seg over 5 uker, hvorav de lengste studiene har varighet opp mot et år (38, 40). De lengste studiene er formulert som open-label studier. Dette er forlengelsesfaser av tidligere dobbelblindede studier (36, 38, 40, 43). Som nevnt vil disse ha begrensninger når det kommer til å vurdere effekten av legemidlet, da både deltageren og forskeren er klar over at pasienten mottar et aktivt legemiddel. Ulik behandlingsvarighet, stort frafall og korte placebokontrollerte studier bidrar til at det er vanskelig å si noe om vedlikeholdseffekten av metylfenidat over lengre tid hos voksne med ADHD. I open-label studiene i oppgaven ble det vist en nedgang i effektparametrene for primær efficacy hos deltagerne, men dette ble ikke vurdert til å være av stor klinisk eller statistisk betydning (36, 38, 40, 43). Dette kan være med

å tyde på en mulig vedlikeholdseffekt over lengre perioder hos voksne, men det vil være vanskelig å trekke en sikker konklusjon ut fra resultatene i oppgaven.

I den godkjente preparatomtalen til Ritalin[®] kapsler er langtidsbruk definert som behandling i mer enn 12 måneder. Hos barn anbefales det å ta behandlingspauser minst en gang i året for å vurdere om det er nødvendig å fortsette med legemiddelbehandling (symptomene på ADHD gjennomgår som nevnt en aldersbetinget modning). I preparatomtalen understrekes det at behandling med metylfenidat ikke bør ha ubegrenset varighet hos barn. Det er ikke beskrevet om behandlingspauser også anbefales hos voksne, og hvor ofte dette eventuelt skal foretas. (55). Metylfenidat vil som nevnt kun ha effekt så lenge pasienten bruker legemidlet (5), og hvis ADHD allerede har vedvart inn i voksenlivet, vil det være vanskelig å si om pasienten har behov for langtidsbehandling. Muligens kan en kombinasjon med ikke-medikamentell behandling også bidra til at personen blir i bedre stand til å takle sykdommen, uavhengig av legemidler. Det kan likevel tenkes at det er en fordel med behandlingspauser også hos voksne for å kontinuerlig vurdere nytteforholdet av behandlingen (31).

4.2. Sikkerhet

Andelen som opplevde bivirkninger i de placebokontrollerte studiene var størst blant deltagere som mottok aktivt legemiddel (tabell 4). Resultatene fra noen studier viser i tillegg at andelen økte med høyere doser metylfenidat (34, 38, 41). Imidlertid ble dette ikke observert i den større open-label studien fra 2014. I denne studien var det en større andel deltagere som rapporterte bivirkninger i gruppene som mottok metylfenidat i doser på 60 og 40 mg, enn de som mottok doser på 80 mg (43). Det kan derav være vanskelig å trekke konklusjon om en mulig dosesammenheng. På den andre siden var alle deltagerne i open-label studien klar over at de mottok legemiddel, og dette kan være med å bidra til at de er ekstra oppmerksomme på bivirkninger, eller at de har forventninger til at bivirkninger inntreffer.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert i studiene var nedsatt appetitt, munntørrehet og hodepine (37, 38, 41-43). Kvalme og innsovningsvansker ble også oppgitt som vanlige bivirkninger i flere studier (34-36). Sett i lys av virkningsmekanismen til metylfenidat kan det være forventet å oppleve disse bivirkningene. Metylfenidat vil som nevnt virke stimulerende ved å forsterke effektene av dopamin og noradrenalin i hjernen (46). Noradrenalin er blant annet en viktig neurotransmitter i det sympatiske nervesystemet (som særlig aktiveres i

stressituasjoner/ ”fight or flight” respons) (70). Den sentralstimulerende effekten medfører økt våkenhet og kroppen settes i en form for beredskapsmodus, hvor både sult- og tretthetsfølelse undertrykkes (56). Det vil dermed ikke være uventet at pasienter opplever problemer med redusert matlyst eller søvn. Økte konsentrasjoner av dopamin kan for eksempel også være med å stimulere områder i hjernen som er forbundet med kvalme og oppkast (kjemotriggersonen) (45). Flere av studiene oppga bivirkningene til å være mest fremtredene i starten av behandlingen (35, 36, 38, 39, 42). Ut fra tidligere teori kan det forventes at bivirkninger i hovedsak inntre i oppstartsfasen (5). I en oversiktsartikkel fra 2010 ble det også sett flest bivirkninger i løpet av de første behandlingsukene (67).

Doseringen i studiene har i hovedsak blitt tilpasset ut fra respons og toleranse hos deltagerne, og eventuelt med muligheter for justering i løpet av studien (tabell 2). De fleste studiene gjenspeiler dermed hvordan medisineringsen utføres i praksis (5). Det kan tenkes at dette er en fordel med tanke på muligheten for å redusere bivirkninger ved å trappe ned dosen. I to av studiene ble deltagerne derimot randomisert til tilfeldige doser av metylfenidat (34, 41). Allikevel ble det ikke rapportert om alvorlige bivirkninger i noen av studiene, selv om det kan tenkes at noen av pasientene mottok doser som var høyere enn det som var nødvendig for terapeutisk effekt. Hos deltagerne i primærstudiene ble det kun observert mindre endringer i vekt, blodtrykk og puls (34-43).

I Cochrane artikkelen ble redusert appetitt og påfølgende vektnedgang trukket frem som den vanligste bivirkningen ved bruk av IR metylfenidat (21). De fleste studiene som viste klinisk vektnedgang i denne oppgaven hadde en varighet på over 26 uker (36, 38, 40, 42, 43). I artikler hvor vektnedgangen ble vurdert til å ikke være av klinisk betydning var lengden på studien oppgitt fra 7 til 24 uker (35, 37). Dette kan være med å tyde på at vekttapet blir mer utpreget og kan ha større konsekvenser ved eventuell langtidsbehandling. I utgangspunktet kan det tenkes at konsekvensene ved selv et mindre vekttap vil være større hos barn og unge i vekst. I dag anbefales det å gjennomføre oppfølgingskontroller for å avdekke mulige vekstavvik hos barn (5). Selv om vektendringer kan tenkes å få større konsekvenser hos barn, kan det ikke utelukkes at selv mindre endringer også kan medføre alvorlige konsekvenser for voksne. Bruk av metylfenidat hos voksne som allerede sliter med andre sykdommer og lav kroppsvekt (eks. anoreksi) kan tenkes å være svært uheldig. Bruk av metylfenidat er i dag kontraindisert hos personer med spiseforstyrrelser (5).

I likhet med vektendringer ble det også observert mindre endringer i blodtrykk og hjerterytme hos deltagere som mottok metylfenidat (34-43). I studiene ble det kun rapportert om små økninger i blodtrykk og puls. Ingen av de kardiovaskulære bivirkningene som ble rapportert skilte seg ut fra det som tidligere er sett ved bruk av metylfenidat hos voksne, og fra det som gjerne er forventet ved behandling med sentralstimulerende legemidler (5). På den andre siden har flere av studiene relativt få deltagere, og kort varighet (tabell 2). I tillegg har noen av studiene overkrysningsdesing noe som innebærer at ikke alle deltagerne mottok metylfenidat kontinuerlig gjennom hele studien (40, 42). Ingen av studiene har dermed sett på sikkerheten hos deltagerne over en lengre periode på flere år (tabell 2). I dag er det kjent at blodtrykket øker med alderen (71), og det er vanskelig å forutse hvordan dette eventuelt vil påvirke sikkerheten ved langtidsbehandling hos voksne. Foreløpig er det usikkert om disse mindre endringene i blodtrykk og hjerterytme vil ha kumulative effekter over flere år. Det er vanskelig å vurdere om dette kan medføre alvorlige bivirkninger på lang sikt. (72)

Pasienter med pågående eller tidligere kardiovaskulære problemer har blitt ekskludert fra studiene, og dette medfører at sikkerheten ikke er undersøkt i denne gruppen (34-43). I dag anbefales det å foreta undersøkelser for å avdekke eventuell hjertesykdom før oppstart av behandling. Det advares for eksempel mot bruk av metylfenidat hos personer med høyt blodtrykk, rytmeforstyrrelser eller medfødte hjertefeil. (5). I studiene fikk deltagerne seponert andre legemidler som kunne påvirke behandlingen (34-43). Sikkerheten er dermed heller ikke undersøkt hos pasienter som bruker andre legemidler som kan interagere med metylfenidat. Metylfenidat har flere relevante interaksjoner, og komorbide lidelser er vanlig hos pasienter med ADHD. Som nevnt er depresjon en av de vanligste tillegglidelsene som ses hos voksne med ADHD, og metylfenidat har interaksjonspotensial med flere antidepressive legemidler (73). Det kan dermed tenkes at det vil være ekstra viktig med tett oppfølging hos pasienter som benytter andre medisiner.

Det er benyttet forskjellige langtidsvirkende formuleringer av metylfenidat i studiene (tabell 1). I en studie har deltagerne blitt behandlet med deksmetylfenidat (36). Ut fra tabell 2 kan det ses at deksmetylfenidat er gitt i halverte doser sammenlignet med preparater bestående av metylfenidathydroklorid. Som følge av at preparatet kan administreres i lavere doser kan det kanskje være aktuelt å gå ut fra en reduksjon i forekomst av bivirkninger. Ut fra resultatene i tabell 4 kan det derimot ikke ses en tydelig lavere andel deltagere som opplevde bivirkninger i denne studien. En oversiktsartikkel fra 2009 har heller ikke lyktes i å vise at deksmetylfenidat

var bedre tolerert blant pasienter sammenlignet med metylfenidathydroklorid (48). Ut fra resultatene i oppgaven er det vanskelig å vurdere i hvilken grad deksmetylfenidat kan være med å utgjøre en mulig fordel med tanke på sikkerhet og bivirkninger. I oversiktsartikkelen legges det likevel vekt på at det ved bruk av denne formuleringen vil resultere i en lavere totaleksponering for pasienten. (48)

5. KONKLUSJON

Restultater fra randomiserte, dobbeltblindede og placebokontrollerte studier viste at metylfenidat var effektiv i behandling av kjernesymptomene på ADHD hos voksne. Behandling med metylfenidat var relativt godt tolerert, og det ble det kun observert mindre endringer i blodtrykk, hjertefrekvens og vekt hos deltagere som mottok metylfenidat. De vanligste bivirkningene skilte seg ikke ut fra det som kan forventes ved bruk av sentralstimulerende legemidler.

Eksklusjonskriteriene til studiene medfører at resultatene i oppgaven har flere begrensninger. Effekten av metylfenidat er kun vist hos voksne som i utgangspunktet responderer godt på behandling med sentralstimulerende legemidler, og som ikke har andre tilleggslidelser av betydning for behandlingen. De placebokontrollerte studiene har i tillegg kort varighet, og det er vanskelig å vurdere vedlikeholdseffekten av metylfenidat. Sikkerheten er bare demonstrert hos friske personer uten kardiovaskulære problemer, og hos pasienter som ikke bruker andre medisiner som kan interagere med behandlingen. Studiene har begrenset varighet, og det er vanskelig å forutse mulige konsekvenser ved behandling over lengre tid hos voksne.

Oppsummert har forsøksbetingelsene i studiene blitt så spesifikke at det er vanskelig å overføre resultatene til alminnelig praksis. Som farmasøyt i apotek vil en møte vanlige pasienter med flere tilleggslidelser og medisiner, samt en lavere grad av oppfølging og etterlevelse.

Litteratur

1. **Kooij J. J, Bejerot S, Blackwell A, et. al.** European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010 Sep 3; 10:67.
2. **Sosial- og Helsedirektoratet** (2007). Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD: Diagnostikk og behandling av hyperkinetisk forstyrrelse/ attention deficit hyperactivity disorder (AD/HD) hos barn, ungdom og voksne. September 2007. IS-1244.
3. **Goodman D.W.** The Consequences of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. *Journal of Psychiatric Practice* 2007 Sep; 13(5):318-27.
4. **Ramos-Quiroga J. A, Montoya A, Kutzelnigg A, et. al.** Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: prevalence, disease awareness, and treatment guidelines. *Current Medical Research & Opinion* 2013 Sep; 29(9):1093-104.
5. **Norsk Legemiddelhåndbok**, L6.8 Midler ved hyperkinetisk forstyrrelse og narkolepsi. Publisert: 22.05.2013.
(<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/59121?expand=1>)
6. **HELFO**, Metylfenidat fjernes fra blå resept. Sist oppdatert 13.10.2014.
(<http://helfo.no/helsepersonell/lege/legemidler/Sider/metylfenidat-fjernes-fra-bla-resept.aspx#.VNldACzRaZh>)
7. **Statens Legemiddelverk**, Refusjonsvedtak Ritalinkapsler. Publisert 30.04.2014.
(www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Ritalin_ADHDvoksne_2014.pdf)
8. **Statens Legemiddelverk**, Ritalin (metylfenidat) kapsler på blå resept for voksne. Publisert 19.05.2014.
(http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Ritalin-%28metylfenidat%29-kapsler-p%C3%A5-bl%C3%A5-resept-for-voksne.aspx)
9. **Folkehelseinstituttet**, Fakta om ADHD. Sist endret: 11.06.2014.
(http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6261:0:25,5726&MainContent_6261=6464:0:25,5727&List_6212=6218:0:25,5732:1:0:0:::0:0)
10. **Norsk Legemiddelhåndbok**, Bivirkninger og legemiddelovervåkning. Sist endret: 26.09.2014.

- <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93635?expand=1>)
11. **Dalland O** (2012). *Metode og oppgaveskriving*. 5. Utgave. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo.
 12. **Haraldstad A. M, Christophersen E**. Litteratursøk og personlige referansedatabaser, Kapittel 5.3 I: **Laake P, Olsen B. R, Benestad H. B** (2008). *Forskning i medisin og biofag*. 2. utgave. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo.
 13. **Regionale Komiteer for Medisinsk og Helsefaglig Forskningsetikk**
(https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?_ikbLanguageCode=n)
 14. **Google** (https://www.google.no/?gws_rd=ssl)
 15. **Norsk legemiddelhåndbok** (<http://legemiddelhandboka.no/>)
 16. **Helsedirektoratet** (<http://helsedirektoratet.no/Sider/default.aspx>)
 17. **Helsebiblioteket.no** (<http://www.helsebiblioteket.no/>)
 18. **Kunnskapsbasert Praksis**, Søketeknikker. Dato for avlesning: 15.10.2014.
(<http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/soketeknikker/>)
 19. **Kunnskapsbasert Praksis**, Emneord og tekstord. Dato for avlesning: 15.10.2014.
(<http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/emneord-og-tekstord/>)
 20. **Google Scholar**
(<http://scholar.google.no/>)
 21. **Epstein T, Patsopoulos N. A, Weister M**. The Cochrane Collaboration: Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 9.
 22. **Koesters M, Becker T, Kilian R, et. al**. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2009 Sep; 23(7):733-44.
 23. **Eggen A. E, Bakken K**. Legemiddelepideologi, Kapittel 7.2 I: **Granås, A. G, Bakken, K** (2010). *Samfunnsfarmasi - Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse*. Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke, Bergen.
 24. **Kunnskapsbasert Praksis**, RCT. Dato for avlesning: 05.11.2014.
(<http://kunnskapsbasertpraksis.no/kritisk-vurdering/rct/>)
 25. **Løseth K**. Kliniske studier, Kapittel 4.3 I: **Granås, A. G, Bakken, K** (2010). *Samfunnsfarmasi - Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse*. Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke, Bergen.
 26. **Hem E, Jacobsen G.W**. Overkrysningsstudie fremfor kryssforsøk. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2012; 132:991.

27. **Kunnskapsbasert Praksis**, Litteratursøk. Dato for avlesning: 05.11.2014.
(<http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/>)
28. **Veien til Informasjonskompetanse (VIKO)**, Kildekritikk. Dato for avlesning: 05.11.2014.
(<http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk>)
29. **Database for Statistikk om høgre utdanning (NSD)**, Publiseringskanaler.
(<https://dbh.nsd.uib.no/publiseringskanaler/Forside>)
30. **Kunnskapsbasert Praksis**, Kildevalg. Dato for avlesning: 05.11.2014.
(<http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/kildevalg/>)
31. **Sosial- og Helsedirektoratet** (2014). ADHD/ hyperkinetisk forstyrrelse – Nasjonal Faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging: Rett diagnose – individuell behandling. Desember 2014. IS-2060.
(<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/adhdhyperkinetisk-forstyrrelse/Sider/default.aspx>)
32. **Kunnskapsbasert Praksis**, Helsebiblioteket. Dato for avlesning: 05.11.2014.
(<http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/internetsok/>)
33. **Helsebiblioteket.no**, Databaser. Dato for avlesning: 05.11.2014.
(<http://www.helsebiblioteket.no/databaser>)
34. **Medori R, Ramos-Quiroga J. A, Casas M, et. al.** A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 2008 May 15; 63(10):981-9.
35. **Rösler M, Fischer R, Ammer R, et. al.** A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2009 Mar; 259(2):120-9.
36. **Adler L. A, Spencer T, McGough J. J, et. al.** Long-Term Effectiveness and Safety of Dexamethylphenidate Extended-Release Capsules in Adult ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2009 Mar; 12(5):449-59.
37. **Adler L. A, Zimmerman B, Starr L, et. al.** Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Escalation Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2009 Jun; 29(3):239-47.

38. **Adler L. A, Orman C, Starr H. L, et. al.** Long-Term Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Open-Label, Dose-Titration, 1 year Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011 Feb; 31(1):108-14.
39. **Retz W, Rösler M, Ose C, et. al.** Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2012 Jan; 13(1):48-59.
40. **Buitelaar J. K, Trott G, Hofecker M, et. al.** Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012 Feb; 15(1):1-13.
41. **Casas M, Rösler M, Kooij J. J, et. al.** Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013 May; 14(4):268-81.
42. **Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, et. al.** Methylphenidate Hydrochloride Modified-Release in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Advances in Therapy* 2014 Jan; 31(1):44-65.
43. **Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, et. al.** Long-Term (1 Year) Safety and Efficacy of Methylphenidate Modified-Release Long-Acting Formulation (MPH-LA) in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A 26-Week, Flexible-Dose, Open-Label Extension to a 40-Week, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Core Study. *CNS Drugs* 2014 Oct; 28(10):951-62.
44. **Norsk Legemiddelhåndbok**, T5.9 Hyperkinetiske forstyrrelser. Sist endret: 28.08.2014.
(<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9026/?ids=9027#i9027>)
45. **Rang H. P, Dale M. M, Ritter J. M, et. al.** (2012). *Rang and Dale's Pharmacology*. 7. Utgave. Elsevier Churchill Livingstone, London.
46. **Wilens T. E.** Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008 Jun; 28(3 Suppl 2):S46-53.
47. **Nordeng H, Spigset O** (2013). *Legemidler og bruken av dem*. 2. Utgave. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo.

48. **Moen M. D, Keam S. J.** Dexmethylphenidate Extended Release: A Review of its Use in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2009 Dec; 23(12):1057-83.
49. **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 Sep 27; 13:237.
50. **Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et. al.** Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guideline. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2006 Dec; 15(8):476-95.
51. **Frölich J, Banaschewski T, Döpfner M, et. al.** An evaluation of the pharmacokinetics of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2014 Aug; 10(8):1169-83.
52. **Shargel L, Wu-Pong S, Lu A** (2012). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 6. Utgave. McGraw-Hill Companies, USA.
53. **Interaksjoner.no**, N06A A Non-selective monoamine reuptake inhibitors - N06B A04 Methylphenidate. Dato for avlesning: 25.11.2014.
(<http://interaksjoner.no/InteraksjonInfo.asp?EditType=S&FraATCKode=N06A+A&TiIATCKode=N06B+A04>)
54. **Statens Legemiddelverk**, MAO-hemmere, uselektive – N06AF Metylphenidat – N06BA04. Dato for avlesning: 25.11.2014.
(<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Interaksjoner.aspx?sub1=Ritalin&interaksjonsId=8c1b7faa-1392-4a51-a758-9f8f00e58afd>)
55. **Statens Legemiddelverk**, Preparatomtale Ritalin kapsler (SPC). Sist oppdatert: 12.11.2014.
(<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=53464225-cf48-4632-8a24-86dd9193bbe5&searchquery=metylphenidat&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;&pane=0>)
56. **Norsk Legemiddelhåndbok**, T5.3.4. Sentralstimulerende midler. Publiseringsdato: 10.04.2013.
(<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2Bmetylphenidat/8253>)
57. **Helsenorge**, ADHD. Sist oppdatert 03.12.2014.

<https://helsenorge.no/sykdom/psykiske-lidelser/utviklings-og-adferdsforstyrrelser/adhd>)

58. **Helsedirektoratet**, Rekvireringsrett for sentralstimulerende legemidler. Sist endret: 20.05.2014.
<http://helsedirektoratet.no/Om/nyheter/Sider/rekvireringsrett-for-sentralstimulerende-legemidler.aspx>)
59. **Skovlund E, Vatn M.H.** Kontrollerte kliniske forsøk, Kapittel 9.1 I: **Laake P, Olsen B. R, Benestad H. B** (2008). *Forskning i medisin og biofag*. 2. utgave. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo.
60. **Toverud E. L.** Placebo og placeboeffekt, Kapittel 9.1 I: **Granås, A. G, Bakken, K** (2010). *Samfunnsfarmasi - Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse*. Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke, Bergen.
61. **Rösler M, Retz W, Stieglitz R. D.** Psychopathological Rating Scales as Efficacy Parameters in Adult ADHD Treatment Investigations – Benchmarking instruments for International Multicentre Trials. *Pharmacopsychiatry* 2010 May; 43(3):92-8.
62. **Eggen A. E, Bakken K.** Registrering og oppfølging av legemiddelbruk i befolkningen, Kapittel 7.1 I: **Granås, A. G, Bakken, K** (2010). *Samfunnsfarmasi - Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse*. Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke, Bergen.
63. **European Medicines Agency** (2010). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). EMEA/CHMP/EWP/431734/2008.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5)
64. **Lindbæk M, Skovlund E.** Kontrollerte kliniske forsøk – jakten på sann effekt av behandling. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2002; 122:2631 – 5.
65. **Skovlund E, Vatn M.H.** Publikasjonsbias, Kapittel 9.2 I: **Laake P, Olsen B. R, Benestad H. B** (2008). *Forskning i medisin og biofag*. 2. utgave. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo.
66. **Marcelo M.V, Rovartis D.L, Salgado C.A, et.al.** Severity but NOT Comorbidities Predicts Response to Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a Naturalistic Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2014 Apr; 34(2):212-7.

67. **Sopko M.A, Caberwal H, Chavez B.** The Safety and Efficacy of Methylphenidate and Dexmethylphenidate in Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Central Nervous System Disease* 2010 Aug 3; 2:15-30.
68. **Contini V, Rovaris D. L, Victor M. M, et. al.** Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2013 Jun; 23(6):555-60.
69. **Buitelaar J. K, Sobanski E, Stieglitz R. D, et. al.** Predictors of Placebo Response in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data From 2 Randomized Trials of Osmotic-Release Oral System Methylphenidate. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012 Aug; 73(8):1097-102.
70. **Campbell N.A, Reece J.B, Urry L.A, et. al** (2008). *Biology*. 8. Utgave. Pearson Education, San Francisco.
71. **Stiefel G, Besag F. M.** Cardiovascular Effects of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Drug Safety* 2010 Oct 1; 33(10):821-42.
72. **Garida A, Besag F. M.** Cardiovascular Effects of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Update. *Drug Safety* 2014 Sep;37(9):661-76.
73. **Statens Legemiddelverk**, Interaksjonssøk Ritalin. Dato for avlesning: 25.11.2014. (<http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Interaksjoner.aspx?sub1=Ritalin>)

Vedlegg

Vedlegg 1: Antall brukere av sentralstimulerende legemidler blant barn opptil 20 år i 2013.

Vedlegg 2: Antall voksne brukere av sentralstimulerende legemidler 2011.

Vedlegg 3: Antall voksne brukere av sentralstimulerende legemidler 2012.

Vedlegg 4: Antall voksne brukere av sentralstimulerende legemidler 2013.

Vedlegg 1: Antall brukere av sentralstimulerende legemidler blant barn opptil 20 år i 2013.

Reseptregisteret

Rapport dato: 17.01.2015
14:39

<http://www.reseptregisteret.no>
Nasjonalt folkehelseinstitutt

					Antall brukere
N06BA01	2013	0 - 4	Begge kjønn	Hele landet	0
		5 - 9	Begge kjønn	Hele landet	under 5
		10 - 14	Begge kjønn	Hele landet	24
		15 - 19	Begge kjønn	Hele landet	23
N06BA02	2013	0 - 4	Begge kjønn	Hele landet	0
		5 - 9	Begge kjønn	Hele landet	7
		10 - 14	Begge kjønn	Hele landet	54
		15 - 19	Begge kjønn	Hele landet	81
N06BA04	2013	0 - 4	Begge kjønn	Hele landet	8
		5 - 9	Begge kjønn	Hele landet	2 202
		10 - 14	Begge kjønn	Hele landet	7 743
		15 - 19	Begge kjønn	Hele landet	6 598
N06BA09	2013	0 - 4	Begge kjønn	Hele landet	0
		5 - 9	Begge kjønn	Hele landet	278
		10 - 14	Begge kjønn	Hele landet	920
		15 - 19	Begge kjønn	Hele landet	806

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:

- N06BA01 -Amfetamin
- N06BA02 -Dexamfetamin
- N06BA04 -Metylfenidat
- N06BA09 -Atomoksetin

Periode: 2013

Alder: 0 - 4, 5 - 9, 10 - 14, 15 - 19

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 2: Antall voksne brukere av sentralstimulerende legemidler 2011.

Reseptregisteret

Rapport dato: 06.02.2015
17:13

<http://www.reseptregisteret.no>
Nasjonalt folkehelseinstitutt

				Antall brukere
N06BA01	2011	20 - Begge	Hele	31
		24	kjønn landet	
		25 - Begge	Hele	41
		29	kjønn landet	
		30 - Begge	Hele	43
		34	kjønn landet	
		35 - Begge	Hele	45
		39	kjønn landet	
		40 - Begge	Hele	48
		44	kjønn landet	
		45 - Begge	Hele	39
		49	kjønn landet	
		50 - Begge	Hele	22
		54	kjønn landet	
		55 - Begge	Hele	11
		59	kjønn landet	
N06BA02	2011	60 - Begge	Hele	under 5
		64	kjønn landet	
		20 - Begge	Hele	103
		24	kjønn landet	
		25 - Begge	Hele	154
		29	kjønn landet	
		30 - Begge	Hele	170
		34	kjønn landet	
		35 - Begge	Hele	174
		39	kjønn landet	
		40 - Begge	Hele	193
		44	kjønn landet	
		45 - Begge	Hele	139
		49	kjønn landet	
		50 - Begge	Hele	85
		54	kjønn landet	
55 - Begge	Hele	46		
59	kjønn landet			
60 - Begge	Hele	17		
64	kjønn landet			
N06BA04	2011	20 - Begge	Hele	2 894
		24	kjønn landet	
		25 - Begge	Hele	1 803
		29	kjønn landet	
		30 - Begge	Hele	1 492
		34	kjønn landet	
		35 - Begge	Hele	1 542
		39	kjønn landet	
		40 - Begge	Hele	1 406
		44	kjønn landet	
45 - Begge	Hele	898		
49	kjønn landet			

	50 - Begge	Hele	525
	54	kjønn landet	
	55 - Begge	Hele	268
	59	kjønn landet	
	60 - Begge	Hele	110
	64	kjønn landet	
N06BA09	2011	20 - Begge	314
		24	kjønn landet
		25 - Begge	211
		29	kjønn landet
		30 - Begge	149
		34	kjønn landet
		35 - Begge	155
		39	kjønn landet
		40 - Begge	124
		44	kjønn landet
		45 - Begge	76
		49	kjønn landet
		50 - Begge	41
		54	kjønn landet
		55 - Begge	21
		59	kjønn landet
		60 - Begge	8
		64	kjønn landet

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:

- N06BA01 -Amfetamin
- N06BA02 -Dexamfetamin
- N06BA04 -Metylfenidat
- N06BA09 -Atomoksetin

Periode: 2011

Alder: 20 - 24, 25 - 29, 30 - 34, 35 - 39, 40 - 44, 45 - 49, 50

- 54, 55 - 59, 60 - 64

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 3: Antall voksne brukere av sentralstimulerende legemidler 2012.

Reseptregisteret

Rapport dato: 06.02.2015
17:17

<http://www.reseptregisteret.no>
Nasjonalt folkehelseinstitutt

				Antall brukere
N06BA01	2012	20 -	Begge Hele	25
		24	kjønn landet	
		25 -	Begge Hele	48
		29	kjønn landet	
		30 -	Begge Hele	57
		34	kjønn landet	
		35 -	Begge Hele	49
		39	kjønn landet	
		40 -	Begge Hele	53
		44	kjønn landet	
		45 -	Begge Hele	40
		49	kjønn landet	
		50 -	Begge Hele	30
		54	kjønn landet	
		55 -	Begge Hele	13
N06BA02	2012	59	kjønn landet	
		60 -	Begge Hele	under 5
		64	kjønn landet	
		20 -	Begge Hele	121
		24	kjønn landet	
		25 -	Begge Hele	174
		29	kjønn landet	
		30 -	Begge Hele	217
		34	kjønn landet	
		35 -	Begge Hele	187
		39	kjønn landet	
		40 -	Begge Hele	223
		44	kjønn landet	
		45 -	Begge Hele	177
		49	kjønn landet	
50 -	Begge Hele	99		
54	kjønn landet			
55 -	Begge Hele	60		
59	kjønn landet			
60 -	Begge Hele	16		
64	kjønn landet			
N06BA04	2012	20 -	Begge Hele	3 227
		24	kjønn landet	
		25 -	Begge Hele	2 062
		29	kjønn landet	
		30 -	Begge Hele	1 720
		34	kjønn landet	
		35 -	Begge Hele	1 703
		39	kjønn landet	
		40 -	Begge Hele	1 559
		44	kjønn landet	
		45 -	Begge Hele	1 064
		49	kjønn landet	
50 -	Begge Hele	589		
54	kjønn landet			

	55 -	Begge	Hele	318	
	59	kjønn	landet		
	60 -	Begge	Hele	137	
	64	kjønn	landet		
N06BA09	2012	20 -	Begge	Hele	337
		24	kjønn	landet	
		25 -	Begge	Hele	195
		29	kjønn	landet	
		30 -	Begge	Hele	152
		34	kjønn	landet	
		35 -	Begge	Hele	152
		39	kjønn	landet	
		40 -	Begge	Hele	117
		44	kjønn	landet	
		45 -	Begge	Hele	81
		49	kjønn	landet	
		50 -	Begge	Hele	50
		54	kjønn	landet	
		55 -	Begge	Hele	20
		59	kjønn	landet	
		60 -	Begge	Hele	11
		64	kjønn	landet	

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:

- N06BA01 -Amfetamin
- N06BA02 -Dexamfetamin
- N06BA04 -Metylfenidat
- N06BA09 -Atomoksetin

Periode: 2012

Alder: 20 - 24, 25 - 29, 30 - 34, 35 - 39, 40 - 44, 45 - 49, 50 - 54, 55 - 59, 60 - 64

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet

Vedlegg 4: Antall voksne brukere av sentralstimulerende legemidler 2013.

Reseptregisteret

Rapport dato: 06.02.2015
17:19

<http://www.reseptregisteret.no>
Nasjonalt folkehelseinstitutt

				Antall brukere
N06BA01	2013	20 -	Begge Hele	22
		24	kjønn landet	
		25 -	Begge Hele	36
		29	kjønn landet	
		30 -	Begge Hele	57
		34	kjønn landet	
		35 -	Begge Hele	58
		39	kjønn landet	
		40 -	Begge Hele	64
		44	kjønn landet	
		45 -	Begge Hele	45
		49	kjønn landet	
		50 -	Begge Hele	32
		54	kjønn landet	
		55 -	Begge Hele	10
		59	kjønn landet	
N06BA02	2013	20 -	Begge Hele	155
		24	kjønn landet	
		25 -	Begge Hele	197
		29	kjønn landet	
		30 -	Begge Hele	229
		34	kjønn landet	
		35 -	Begge Hele	242
		39	kjønn landet	
		40 -	Begge Hele	246
		44	kjønn landet	
		45 -	Begge Hele	235
		49	kjønn landet	
		50 -	Begge Hele	116
		54	kjønn landet	
		55 -	Begge Hele	71
		59	kjønn landet	
N06BA04	2013	20 -	Begge Hele	3 457
		24	kjønn landet	
		25 -	Begge Hele	2 348
		29	kjønn landet	
		30 -	Begge Hele	1 921
		34	kjønn landet	
		35 -	Begge Hele	1 829
		39	kjønn landet	
		40 -	Begge Hele	1 739
		44	kjønn landet	
		45 -	Begge Hele	1 215
		49	kjønn landet	
		50 -	Begge Hele	683

	54	kjønn	landet	
	55 -	Begge	Hele	369
	59	kjønn	landet	
	60 -	Begge	Hele	163
	64	kjønn	landet	
N06BA09 2013	20 -	Begge	Hele	377
	24	kjønn	landet	
	25 -	Begge	Hele	233
	29	kjønn	landet	
	30 -	Begge	Hele	177
	34	kjønn	landet	
	35 -	Begge	Hele	163
	39	kjønn	landet	
	40 -	Begge	Hele	153
	44	kjønn	landet	
	45 -	Begge	Hele	78
	49	kjønn	landet	
	50 -	Begge	Hele	49
	54	kjønn	landet	
	55 -	Begge	Hele	29
	59	kjønn	landet	
	60 -	Begge	Hele	12
	64	kjønn	landet	

ATC/DDD-versjon: 2014

Merknader:

Blanke felt for måltall betyr at antall brukere er 1, 2, 3 eller 4. Da skjules alle måltall på samme rad unntatt befolkning.

Valgte måltall:

Antall brukere

Valgte søkekriterier:

Legemiddel:

- N06BA01 -Amfetamin
- N06BA02 -Dexamfetamin
- N06BA04 -Metylfenidat
- N06BA09 -Atomoksetin

Periode: 2013

Alder: 20 - 24, 25 - 29, 30 - 34, 35 - 39, 40 - 44, 45 - 49, 50 - 54, 55 - 59, 60 - 64

Ikke valgte søkekriterier:

Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn

Bosted: tallene i rapporten er for hele landet