

**Medikamentell behandling av barn- og unge med hyperkinetiske
forstyrrelser i Bodø kommune**

5.årsoppgave, profesjonsstudiet i medisin

Med.stud Jan Erik Vestmo Rydningen MK07, Universitetet i Tromsø

Veileder Siv Kvernmo, Overlege avd. BUPA, UNN.

Veileder Per-Willy Antonsen, Universitetslektor IKM, UiTø,

Avd.overlege BUPA, NLSH.

Sammendrag

Målsetting: Denne oppgaven søker å deskriptivt sammenfatte og belyse deler av dagens praksis for medikamentell behandling av barn- og unge med ADHD ved Nordlandssykehuset HF, avd BUPA. Optimalisering av dosen ved medikamentell behandling av ADHD er nødvendig for å sikre best mulig symptomlindring for den enkelte pasienten.

Materiale og metode: Undersøkelsen som er foretatt i denne oppgaven baserer seg på data innhentet ved journalgjennomgang av pasienter tilknyttet NLSH-HF, avdeling BUPA med diagnosen «F90 Hyperkinetiske forstyrrelser» i tidsrommet 01.05.2012 – 31.05.2012. Variablene som ble undersøkt hos hver enkelt pasient var; Medisinering med sentralstimulerende midler og atomoksetin, med hensyn til multimedisinering og dosestørrelse i forhold til kjønn og alder. Definerte døgndoser (DDD) ble valgt brukt for å gi en felles forståelse av benyttet dose, på tvers av de aktuelle virkestoffene. Medikamentene ble gruppert som «langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter», «korttidsvirkende sentralstimulerende medikamenter» og «atomoksetin». Det ble inkludert 57 pasienter i denne undersøkelsen. Disse ble selektert ut ifra en liste med 148 pasienter tilknyttet NLSH, avdeling BUPA den 05.10.11. I første omgang ble listestørrelsen halvert ved at man tildelte pasientene ved listen par- og oddetall ut ifra saksnummeret i BUPdata, for så å foreta et myntkast hvor par- eller oddetallspasientene på denne listen ble ekskludert tilfeldig. Deretter ble det foretatt en journalgjennomgang. Her ble fødselsnummeret til pasientene forsøkt matchet opp mot pasienter med F90 diagnosen i DIPS-systemet. Maksdose i DDD ble innhentet fra DIPS for hvert enkelt forskrevne medikament hos den aktuelle pasienten i 2012. Pasienter som ikke var bosatt i Bodø kommune ble ekskludert. All statistisk analyse er foretatt ved bruk av Microsoft Excel.

Resultater og fortolkning: Det er ingen signifikante forskjeller mellom kjønns- og aldersgruppene vedrørende preparatvalg og multimedisinering. Dosestørrelsene av både for langtids- og korttidsvirkende sentralstimulerende midler var signifikant større hos gruppen 13 – 19 år, versus gruppen 0 – 12 år. Dosen langtidsvirkende sentralstimulerende midler hos samtlige grupper var signifikant større enn korttidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin. Kun for gruppen 13 – 19 år var dosen korttidsvirkende sentralstimulerende signifikant større enn atomoksetin. Dosen korttidsvirkende sentralstimulerende var for alle andre grupper ikke signifikant større enn dosen atomoksetin. Dosen langtidsvirkende midler ($2,12 \pm 0,29$ DDD, 95% KI) er for aldersgruppen 13 – 19 år foreskrevet i en dose som er større en den anbefalte maksimale anbefalte daglige dosen på 54 mg (1,8 DDD) metylphenidat/dag. Jentene i undersøkelsen får foreskrevet en dose metylfenidat ($2,00 \pm 0,31$ DDD, 95%KI) som tilsvarer den maksimale anbefalte dosen metylphenidat på 54 mg/dag. Atomoksetin forskrives innenfor den anbefalte dosen på 80mg/dag. Dose-respons avhengig av

mange individuelle faktorer, herunder nedbryting i lever, vekt, forskjeller på reseptornivå. En slik øvre begrensning av dose vil måtte sees i lys av dette, og vil for mange enkeltpasienter være provisorisk, og subjekt for den enkelte forskrivende leges kliniske vurdering. Avdelingen synes å overskride den anbefalte dosen for metylphenidat/dag for flere pasienter. Det synes å være behov for ytterlige internkontroll ved avdelingens egne rutiner, og undersøkelser av dosestørrelser av sentralstimulerende midler.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Innholdsfortegnelse	3
Forkortelser	5
Bakgrunn	1
Karakteristika ved ADHD/HKD-diagnosen	3
Komorbide tilstander ved ADHD/HKD.....	3
Prevalens av ADHD/HKD	4
Patofysiologi	4
Etiologi/hereditet ved ADHD.....	5
Medikamentell behandling ved ADHD/HKD	5
Metylphenidate.....	6
Dexmethylphenidate	6
Atomoksetin	6
Amfetamin.....	7
Kognitiv- og adferdsterapi, og andre ikke-medikamentelle tiltak.....	7
Problemstilling.....	7
Metode og utvalg	8
Mål.....	9
Multimedisinering	9
Medikamentgruppene.....	9
Definert døgndose.....	9
Anbefalt maksdose.....	10
Multimedisinering blant barn- og unge ved NLSH-HF avdeling BUPA	10
Gruppen som helhet.....	10
Multimedisinering med hensyn til kjønn.....	10
Multimedisinering med hensyn til alder	11
Valg av preparattype hos barn- og unge ved NLSH-HF avdeling BUPA.....	11
Valg av preparattype hos gruppen som helhet og med hensyn til kjønn	11
Valg av preparattype med hensyn til aldersgruppe	12
Gjennomsnittlig definert døgndose (DDD) hos barn- og unge ved NLSH-HF avdeling BUPA	13
Definert døgndose for de enkelte medikamentene i gruppen som helhet	13

Definert døgndose for de enkelte medikamentene innad i gruppen 0 – 12 år	14
Definert døgndose for de enkelte medikamentene innad i gruppen 13 – 19 år	15
Aldersgruppene vurdert opp mot hverandre med hensyn til gjennomsnittlig definert døgndose	15
Gjennomsnittlig definert døgndose for de enkelte medikamentene blant jentene.....	16
Gjennomsnittlig definert døgndose for de enkelte medikamentene blant guttene.	17
Forskjeller i gjennomsnittlig definert døgndose for de enkelte medikamentene imellom kjønnene.....	18
Diskusjon:	18
Oppsummering: undersøkelsens hovedfunn	18
Diskusjon: metode og utvalg	19
Diskusjon: resultatene.....	20
Kjønns- og aldersfordeling i utvalget.....	20
Valg av preparat/multimedisinering med hensyn til kjønn- og aldersgruppe	21
Bruk av sentralstimulerende midler	21
Bruk av atomoksetin.....	23
Konklusjon:	23
Referanseliste.....	24

Forkortelser

ADHD – «attention-deficit hyperactivity disorder»

HKD – «hyperkinetic disorder» = «hyperkinetiske forstyrrelser»

DDD – «definert daglig døgndose»

DMS-IV – “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition”

ICD-10 – “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision”

DAT – «dopamin transporter»

NET – «noradrenalin transporter»

NRI – «noradrenalin reopptakshemmer»

SNRI – «serotonin- og noradrenalin reopptakshemmer»

CSTC loops – «cortico-striato-thalamo-cortical loops”

OROS – “osmotic-controlled oral-release system”

RCT – “random clinical trial”

Bakgrunn

Denne oppgaven ble utlyst på Fronter.no/UiT ved starten av høstsemesteret skoleåret 2011/12. Jeg valgte da å bytte til denne oppgaven da jeg syntes at «attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD» («Hyperkinetiske forstyrrelser, HKD») og medikamentell behandling av barn- og unge var spennende tematikk. Medisin som fag er preget i stor grad av behandling med basis i «evidence-based-medicine». Bakgrunnen for «evidence-based-medicine» er forskning. I klinikken søker man å best mulig å behandle basert ut ifra den enkeltes behov, uten å påføre normalt aktive barn en ekstra belastning i form av medisiner. Balansegangen i å finne en fornuftig praksis for når man velger å avhjelpe med medisiner i en travel klinisk hverdag er en utfordring. Funksjonshemmingen ved det pasienten og pårørende opplever som ADHD-symptomer vil måtte stå sentralt, og behandlingsopplegget må ta hensyn til de individuelle forskjellene og aspektene som rammes ved tilstandene. Praksis ved medisiner av barn- og unge med ADHD/HKD er stadig oppe til diskusjon. Man har i nyere tid opplevd en markant økning bruk av sentralstimulerende midler i behandlingen av barn- og unge med «attention-deficit-hyperactivity disorder, ADHD»/ «hyperkinetiske forstyrrelser, HKD»(Tabell 1)(1).

Forbruk av sentralstimulerende i Norge (Tabell 1) viser at metylfenidat var det vanligste brukte medikamentet i behandlingen av ADHD på nasjonalt nivå i 2010, fulgt av dextroamfetamin, atomoksetin, amfetamin og modafinil. Forskrivningen av disse preparatene har økt samlet med en faktor på 1,57 i perioden. For alle preparater, med unntak av atomoksetin – som minket fra 0,28 definerte døgndoser(DDD)/1000 innbyggere/dag i 2006 til 0,25DDD/1000 innbyggere/dag i 2010, virker trenden å være økt forskrivning. Man ser den kraftigste økningen i forskrivning i prosent blant amfetamin/dextroamfetamin, der nær en reell dobling av forskrevne definerte daglige doser til befolkningsgruppen har forekommet i perioden. Forskrivningen av modafinil økte i perioden med 33 %, dog kvantumsmessige minst av samtlige preparater foruten om atomoksetin – som falt med 11 %. For metylfenidat, som utgjør i andeler det hyppigst forskrevne preparatet, har økningen vært på 60% i perioden, og er også det preparatet som kvantumsmessig har kraftigst økning i perioden. Metylfenidat har i perioden 2006-2010 stabilt utgjort 88-89% av forskrevne DDD av sentralt virkende sympatomimetika. Dette etterfølges av dextroamfetamin (4,5%-5,5%), atomoksetin (6,3%-3,6%), amfetamin (0,9%-1,1%) og modafinil (<1%). Tilsvarende fant man i et studie av forskrivning av sentralstimulerende midler 2007 av populasjonen i Nordland fylke, at 487 barn og unge, samt 68 voksne med ADHD, fikk minst én resept på sentralstimulerende foreskrevet (1). Studiet fant at det hadde vært en om lag 5-dobling av antall DDD foreskrevet innad i fylket fra 1999 til 2004. Det

aktuelle studiet konkluderte i sin tid med at dette måtte sees som et resultat av en økning av antall barn- og unge som diagnostisertes med ADHD.

MTA-studiet konkluderte i sin tid med at medikamentell behandling alene, eller i kombinasjon med kognitiv adferdsterapi, ga god behandling av symptomer ved ADHD (2), men hvilken medikamentell behandling gir vi egentlig barne- og ungdomspopulasjonen? Hvilke preparater benyttes, og hvordan forholder dosestørrelsene seg til de den anbefalte dosene (3)? Behandler vi barn- og ungdom forskjellig utifra alder, eller kjønn?

Denne oppgaven søker å belyse dagens kliniske praksis vedrørende medikamentell behandling av barn- og unge med ADHD/HKD ved en barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk. I etterkant av oppgavens løp, ser jeg personlig viktigheten i strukturert, velavveid og kritisk forskning. Oppgaven ville i retrospectiv hatt mye å hente på dette. Gjennom forskningsarbeidet, og utarbeidingen av oppgaven, har det vært flere utfordringer som har vært uforutsette, men som også kunne vært unngått ved å være mer forut for problemene.

Tabell 1: «Salgstallene ved norske apotek basert på ATC-nummer, for sentralstimulerende midler, i perioden 2006-2010.»

		DDD/1000 innbygger/dag				
ATC level name (DDD value)		2006	2007	2008	2009	2010
Sentralt virkende symptomimetika		4,42	5,18	5,95	6,47	6,96
N06BA01	Amfetamin (15mg)	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08
N06BA02	Dextroamfetamin (15 mg)	0,20	0,23	0,30	0,35	0,38
N06BA04	Metylfenidat (30 mg)	3,87	4,59	5,26	5,74	6,21
N06BA07	Modafinil (0,3 g)	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04
N06BA09	Atomoksetin	0,28	0,28	0,28	0,27	0,25

Tallene er hentet fra legemiddelforbruk.no.

Karakteristika ved ADHD/HKD-diagnosen

«Hyperkinetiske forstyrrelser», eller « HKD » (ADHD), er betegnelser som brukes i henholdsvis ICD-10 og DSM-IV (4). De beskriver begge en tilstand preget av et symptombylde dominert av uoppmerksomhet, hyperaktivitet og impulsivitet. Tilstanden gjenkjennes gjerne i barnealder hvor den kan gi problemer innen skole-, intellektuell utvikling og sosiale ferdigheter. I voksen alder påvirkes gjerne også arbeidsliv og bilkjøring (4). Diagnosen krever innenfor ICD-10 at symptomene har vedvart over 6 mnd. med tilstedeværelse før fylte 7 år «i en grad som hindrer adekvat tilpasning og som ikke er aldersadekvat» (6). Dette kan være en utfordring ved diagnostikk av ADHD i voksen alder – hvor man da vil måtte sannsynliggjøre symptomenes debut/tilstedeværelse anamnestisk. Diagnosekriteriene for en hyperkinetisk tilstand i de to diagnosesystemene DSM-IV og ICD-10 er noe ulike, men beskriver samme psykopatologiske fenomen. HKD-diagnosen som brukes i Europa, er ansett som mer restriktiv, og krever tilstedeværelse av både oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitetssymptomer, mens ADHD-diagnosen kan stilles på grunnlag av tilstedeværelsen av kun en type symptomer (4). Forskjeller mellom diagnosekriteriene er oppsummert i Tabell 2;

Tabell 2: «Forskjeller i diagnostiske kriterier mellom ADHD-DSM-IV og HKD-ICD-10». Tabellen viser en forenklet skjematisk fremstilling av forskjellene i diagnostiske kriterier for ADHD/HKD ved DSM-IV og ICD-10.

	DSM-IV, ADHD	ICD-10, HKD
Symptomer:	Både og/eller utelukkende;	Samtlige krav møtt;
	Minst seks av ni symptomer innen uoppmerksomhet.	Minst seks av åtte symptomer innen uoppmerksomhet.
	Minst seks av ni symptomer innen hyperaktivitet eller impulsivitet.	Minst tre av fem symptomer innen hyperaktivitet.
		Minst en av fire symptomer innen impulsivitet.
Krav om tilstedeværelse av;	Noe funksjonsnedsettelse som følge av symptomer i mer enn en setting.	Kriterier for funksjonsnedsettelse møtt i mer enn en setting.

Komorbide tilstander ved ADHD/HKD

Man har tidligere estimert at et av tre barn diagnostisert med ADHD også vil møte kriteriene for en av de fem mest vanlige komorbide tilstandene ved ADHD; opposisjonell deviant disorder(OCD), conduct disorder(CD), angst, depresjon og lærevansker (7). Blant voksne med ADHD har man funnet

at 80% fyller kravene for en psykiatrisk tilleggsdiagnose (6). Andre mulige komorbide tilstander/differensialdiagnoser er Tourette's/tics, personlighetsforstyrrelse, spesifikke utviklingsforstyrrelser og omsorgssvikt, samt misbruk/narkomani (6).

Prevalens av ADHD/HKD

Med bakgrunn i de forskjellige diagnosekriteriene for ICD-HKD, kontra DSM-IV-ADHD opererer man med ulike prevalenser for tilstanden(e) ut ifra hvilke kriterier den enkelte pasientgruppene forholder seg til. Remschmidt fant i 2005 en prevalens på henholdsvis 1 – 3 %, mot 4 – 8 %, når man tok i bruk ICD-10 og DSM-IV kriteriene (6). I Norge anslås det at 3 – 5 % av barn i skolepliktig alder fyller kriteriene for ADHD-diagnosen. Internasjonalt har man funnet at forholdet mellom gutter og jenter er omkring 4 til 1 i epidemiologiske utvalg – og estimerer at blant de som henvises til spesialisthelsetjenesten, er hele 9 av 10 gutter (6). Om lag 80% som fyller diagnosekriteriene for ADHD som barn- og ungdom, vil også fylle kriteriene som voksen (5).

Patofysiologi

På nevrofysiologisk nivå har det tidligere blitt postulert at tilstanden kan sees som en dysfunksjon av striatum/neostriatum (8). Forskning på dyr/mennesker impliserer en dysregulering av frontal-corticale-cerebellarare catecholamin-kretser (4). Cortico-striatale-thalamo-corticale (CTSC) baner som mistenkes å være sentrale i patogenesen ved ADHD er oppsummert i Tabell 3 (9). De to neurotransmitterne som antas hovedsakelig å være dysregulert i tilstanden, er dopamin og noradrenalin. Medikamentell behandling av pasienter med ADHD er tenkt å normalisere nivåene av disse substansene i de gitte kretsene, og på den måten gi symptomatisk lindring av kjernesymptomene ved å redusere støy/forsterke signal. Henholdsvis ved å korrigere dopamin- og noradrenalinivåene (9).

Tabell 3: «Cortico-striatale-thalamo-corticale slynger postulert involvert i patofysiologen bak ADHD/HKD». Skjematisk gjengivelse av de cortico-striatale-thalamo-corticale(CTSC) slyngene som er mistenkt involvert ved tilstanden ADHD.

Baner involvert i;	
Emosjon og oppmerksomhet	Subgenuale anteriore cingulate cortex(ACC)→ Nucleus accumbens→ Thalamus→ Cortex
	Dorsale anteriore cingulate cortex→ Kaudale striatum→Thalamus→ Anteriore cingulate-cortex
Eksekutiv funksjon	Dorso-laterale pre-frontale cortex (DLPFC)→Striatum→ Thalamus-->DLFPC
Motor funksjon	Prefrontal motor kompleks/Supplementære motor cortex →Laterale striatum(Putamen)→ Thalamus → Cortex
Impulsivitet/kompulsivitet;	Orbitofrontale cortex →Nucleus caudatus→Thalamus→Orbitofrontale cortex

Etiologi/hereditet ved ADHD

Tvillingstudier har vist at ADHD har en arvelighetsfaktor på 0,76(S. Faraone et al., 2005). Arvelige genetiske- og miljømessige faktorer interagerer på en kompleks måte, da hereditære trekk ved ADHD predisponerer for miljømessige faktorer og visse typer adferd (10). Den molekylære genetikken bak ADHD/HKD er kompleks og sannsynligvis påvirket av en rekke gener. Det er implisert i flere studier at de kromosomale regionene 5p13, 16p13 og 17p11 er involvert i utviklingen av ADHD, men resultatene har vist seg vanskelig å reprodusere i liknende studier. Sannsynligvis finnes det ikke enkelt-gener som er av større betydning innen utvikling av ADHD. Kandidatgener innen det dopaminerge- og noradrenerge systemet har vært hovedfokuset for forskning på den genetiske bakgrunnen til ADHD. Gener som har vært mistenkt i utviklingen av ADHD er; DRD4, DRD5, SLC6A4, COMT, DBH, SNAP25, SLC6A4, HTR1B samt gener som koder for dopamin-hydroxylase A og dopamin D2/D3 reseptoren (10)(11)(4). Mulige risikofaktorer for ADHD er; Lav fødselsvekt, svangerskapskomplikasjoner (herunder preeklampsi, høy alder og dårlig helse hos mor, lang utdrivningstid, hypoksiske hendelser m.m), alkohol- og nikotinbruk under svangerskapet og konflikt i hjemmet (4).

Medikamentell behandling ved ADHD/HKD

Innledning av medikamentell behandling ved ADHD er en spesialistoppgave (6). Medikamentell behandling har vist seg å være nyttig i behandling av symptomer ved ADHD (12). Behandling baserer

seg hovedsakelig på de sentralstimulerende substansene amfetamin, dextroamfetamin og metylphenidat– samt de ikke-sentralstimulerende midlene atomoksetin, guanfacine, bupropion og modanfinil (9). I Norge brukes i dag primært metylfenidat og atomoksetin. Amfetamin og dextroamfetamin nyttes unntaksvis i behandlingen av ADHD/HKD i Norge (6).

Metylphenidate

Methylphenidate er en 50/50 mikstur av to isomerer; dextro-threo-methylphenidate – og levo-threo-methylphenidate. Ved oral inntak er methylphenidate subjekt for enterisk, og hepatisk, metabolisme – og blir ved de-esterifisering omdannet til ritalinsyre i leveren – noe som gir en begrenset biotilgjengelighet på om lag 22-55% for dextro-threo-methylphenidate og 1% for levo-threo-methylphenidate (13). Methylphenidate øker nivåene av dopamin og noradrenalin i synaptiske spalter ved å forlenge neurotransmitterenes levetid. Dette skjer ved å feste til, og blokkere, reopptak av dopamin og noradrenalin – ved å binde til noradrenalin(NET)- og dopamin(DAT) transporterene i den synaptiske spalten. I motsetning til amfetamin, tas ikke methylphenidat opp i den terminale synapsen – og vil ikke fortrenge dopamin og noradrenalin. Dette gir i teorien lavere mulighet for avhengighetsdannelse. Metylphenidat selges i Norge under preparatnavnene «Concerta», «Ritalin», «Equasym» og «Medikinet» (3).

Dexmethylphenidate

Dexmethylphenidate består kun av d-isomeren av methylphenidate. Den har ved forsøk på rotter, og mennesker, vist seg å være mer effektiv i å lindre motorisk uro enn methylphenidate alene (May & Kratochvil, 2010). Man har ved RCT-studier funnet at for skolebarn i alderen 6-12 med ADHD har bedre effekt av dexmethylphenidat enn av OROS Concerta(metylphenidat) de tidlige timene av dagene – mens Concerta har bedre effekt utover kvelden (13).

Metylphenidatbruk ved underliggende komorbid hjerte-kar-sykdom er kontrainisert. (3)

Atomoksetin

Atomoksetin er en selektiv og potent nordadrenalin reopptakshemmer(NRI) som virker ved presynaptiske nevroner(14)(13). På den måten øker konsentrasjonen av noradrenalin i den presynaptiske spalten (9). Atomoksetin metaboliseres i leveren av P450-(CYP)-2D6, og skilles ut nyrene (13)(14). Biotilgjengeligheten ligger mellom 63 – 94% (14). Stoffet er ikke klassifisert som et sentralstimulerende middel, men kan tenkes å ha en svak sentralstimulerende virkning, da det er beskrevet endringer i appetitt/vekttap i forbindelse med bruk av atomoksetin (15). Atomoksetin har en for øvrig en antidepressiv effekt, som for øyeblikket er subjekt for videre RCT-studier (15). RCT studier har vist at atomoksetin gav bedring hos 60%, mot 50%, av pasienter som fikk placebo. Liknende studier konkluderer med lik effekt av atomoksetin og depotformulering av metylfenidat

(15). Bivirkningsprofilen likner dagens antidepressiva (selektive-serotonin-reopptakshemmer(SSRI) og selektive-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI)) og metylfenidat/amfetamin (15). Det er ikke kjent at atomoksetin gir risiko for misbruk/abstinenser (13). Atomoksetin kan gi lang QT-tid og må således ikke brukes hos pasienter med medfødt langt QT-tid syndrom/underliggende hjerte-kar-sykdom (3). Atomoksetin selges i Norge under merkenavnet Strattera (3).

Amfetamin

Amfetamin benyttes unntaksvis i behandling av ADHD hos barn- og unge, ved manglende symptomlindring ved metylphenidatbruk (6). Amfetamin er et syntetisk sympatomimetisk amin med stor strukturlikhet til de biogene aminene dopamin og noradrenaline (3). Amfetamin fungerer som en sterk dopamin- og noradrenalinantagonist ved noradrenalin- og dopamin transporteren i den synaptiske spalten (9). Den sterke affiniteten til noradrenalin-transporter-(NET) og dopamin-transporterproteinet (DAT) gir en sterkt økt konsentrasjon av dopamin og noradrenalin i den synaptiske spalten. I tillegg til å blokkere reopptak av noradrenalin og dopamin, er amfetamin en kompetitiv inhibitor på DAT/NET – og tas opp sammen med DAT/NET i den terminale synapsen – samt via opptak bundet til vesikulær mono-amin transporter (VMAT). Dette medfører at amfetamin i høye doser vil fortrenge dopamin i den terminale synapsen, som igjen åpner dopamin-kanaler – og gir en kraftig økt pulsatil sekresjon av dopamin ut i den synaptiske spalten. Økte nivåer av dopamin i nucleus accumbens, som følger av høye doser amfetamin, gir en følelse av vellyst – og er bakgrunnen for amfetamins vanedannende effekt – og faren for misbruk og avhengighet (9). Amfetamin er i Norge tilgjengelig som rasemisk mikstur av d- og l-amftemin under navnet Dexamin . Alvorlige medisinske komplikasjoner er; hjerneblødninger, epilepsianfall, lungekomplikasjoner, hjerteinfarkt, psykoser og lengvarende adferdsavvik – i all hovedsak assosiert til overdosering (3).

Kognitiv- og adferdsterapi, og andre ikke-medikamentelle tiltak

Hvorvidt medikamentell behandling i kombinasjon med adferdsterapi/kognitiv terapi, eller medikamentell behandling alene gir best effekt er omdiskutert (12). Farmakoterapi rettet mot ADHD og komorbide tilstander, sammen med psykoterapi med hensyn til ADHD og komorbide tilstander, kognitiv terapi og familierapi er det optimale behandlingsopplegget (16).

Problemstilling

- Hvor stor andel av pasientene med ADHD i en større norsk kommune blir behandlet med sentralstimulerende midler og/eller atomoksetin?
- I hvilken grad benyttes multimedisinering i behandlingen, og er denne bruken påvirket av kjønn- og alder?

- Er valg av medikamenttype (langtidsvirkende-, korttidsvirkende sentralstimulerende og atomoksetin) påvirket av kjønn/ alder?
- Hvor store doser sentralstimulerende midler og/eller atomoksetin blir foreskrevet til barn- og unge med ADHD, og er det forskjeller i den foreskrevne dosen sentralstimulerende midler/atomoksetin ut ifra kjønn- og alder? Hvordan forholder dette seg til anbefalte maksdose for det enkelte virkestoff?

Metode og utvalg

Undersøkelsen som er foretatt i denne oppgaven baserer seg på data innhentet ved journalgjennomgang av pasienter behandlet ved NLSH-HF, avdeling BUPA med diagnosen «F90 Hyperkinetiske forstyrrelser» i tidsrommet 01.05.2012 – 31.05.2012. Ved oppgavens start høsten 2011 benyttet NLSH-HF avdeling BUPA et eget journalsystem ved navn «BUPdata». Her ble det hentet ut en liste med alle pasienter som hadde diagnosen «F90 Hyperkinetiske forstyrrelser» datert 05.10.2011. Pasientene var identifiserbare på denne listen ved; saksnummer i BUPdata, fødselsdato og diagnose. Avdelingen gjennomgikk noe ubeleilig en overgang til DIPS-systemet ved inngangen til mai 2012. Dette medførte at man utelukkende kunne benytte seg av fødselsdatoene for å forsøke å matche listens pasienter opp mot DIPS-systemet. Det mer omfattende arbeidet dette medførte, gjorde at man valgte å innskrenke størrelsen på pasientlisten.

Pasientene som ble inkludert i denne undersøkelsen ble selektert ut ifra en liste med 148 pasienter tilknyttet NLSH, avdeling BUPA den 05.10.11. I første omgang ble listestørrelsen halvert ved at man tildelte pasientene ved listen par- og oddetall rangert ut ifra saksnummeret i BUPdata, for så å foreta et myntkast hvor par- eller oddetallspasientene på denne listen ble ekskludert tilfeldig. I denne undersøkelsen ble partallspasientene ekskludert. Deretter ble det foretatt en journalgjennomgang. Her ble fødselsnummeret til pasientene forsøkt matchet opp mot pasienter med F90 diagnosen i DIPS-systemet. Pasienter som ikke var bosatt i Bodø kommune ble ekskludert.

Ved senere gjennomgang av metoden benyttet i oppgaven fant man at pasientene i første omgang burde vært vurdert med hensyn til inklusjonskriteriet «Bosted, Bodø kommune», forut for eksklusjon ved myntkast. Dette lot seg i dessverre ikke omgjøre i ettertid.

Det endelige utvalget bestod av 57 pasienter fra alderen fem år, til og med fylte 18 år i løpet av 2011. Gjennomsnittlig alder for gruppen som helhet var $11,9 \pm 0,99$ år. Det var 38 gutter (67%) og 19 jenter (33%). Gjennomsnittlig alder blant jentene var $13,6 \pm 1,31$ år. For guttene var gjennomsnittlig alder $11,0 \pm 1,26$ år. Disse ble i utgangspunktet gruppert i aldersgruppene 0-6, 7-12 og 13-19 år. Da den yngste aldersgruppen hadde svært få observasjoner, valgte man i etterkant å slå de to yngste

gruppene sammen. Slik forholdt man seg til gruppen 0 til og med 12 år – totalt 32 pasienter(56%) – og gruppen 13 til og med 19 år som bestod av 25 pasienter (44%).

Statistisk analyse er foretatt i Microsoft Excel. Statistiske utregninger er gitt ved et 95% konfidensnivå. Statistiske analyser som er benyttet i Microsoft Excel er Student T-test og Chi-kvadrat test.

Mål

Multimedisinering

«Multimedisinering» henviser i oppgaven til hvorvidt pasient fikk foreskrevet et eller flere preparater i løpet av 2011. Man snakker derfor mer om et potensielt tilfelle av multimedisinering, da metoden ikke har grunnlag for å konkludere om preparatene ble brukt samtidig.

Medikamentgruppene

Medikamentene ble gruppert som «langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter», «kortidsvirkende sentralstimulerende medikamenter» og «atomoksetin». «Langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter» ble i undersøkelsen definert som sentralstimulerende medikamenter med virketid 10 – 12 timer. Herunder faller Concerta depottabletter. «Kortidsvirkende sentralstimulerende medikamenter» er definert til å ha virketid under 8 timer. Denne avgrensingen ble gjort i etterkant av undersøkelsen da man i ettertid innså at metoden ikke hadde en klar måte å skille hvorvidt medikamentene Equasym, Medikinet og Ritalin var gitt som depotformuleringer (kapsler) eller hurtigvirkende tabletter. I gruppen «Atomoksetin» faller preparatet Strattera.

Definert døgndose

Definert døgndose (DDD) er definert som den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hoved indikasjon hos voksne. Definert døgndose er for atomoksetin (80mg), metylfenidat (30mg)(“WHO - Collaborating Centre for Drug Statistic Methology,” n.d.) I oppgaven regnes DDD ut ifra preparatets aktive stoff (**Tabell 1**). Det er viktig å presisere at terapeutisk dose ikke er det samme som DDD, og at begrepet ved videre bruk i oppgaven er benyttet for å skape et sammenlikningsgrunnlag mellom de enkelte preparatene. Definerte døgndoser (DDD) ble valgt brukt for å gi en felles forståelse og sammenlikningsgrunnlag av benyttet dose, på tvers av de aktuelle virkestoffene. Den gjennomsnittlige dosen i DDD for langtidsvirkende sentralstimulerende midler var i denne undersøkelsen lik den gjennomsnittlige dosen Concerta (i DDD). For de kortidsvirkende sentralstimulerende midlene har man benyttet den aktuelle dosen for hvert enkelt medikament innen i gruppen. Om pasienten har vært forsøkt behandlet med flere forskjellige medikamenter, ble maks daglig dose ordinert i 2012 tatt med for samtlige. Under total dose ordinerte

sentralstimulerende betraktes den maksimale totale dosen av sentralstimulerende medikamenter omregnet i DDD som pasienten stod på i 2012.

Anbefalt maksdose

Man har i undersøkelsen valgt å benytte 54 mg (1,8DDD) metylphenat, og 100 mg (1,25DDD) atomoksetin som maksdose (3).

Multimedisinering blant barn- og unge ved NLSH-HF avdeling BUPA

Gruppen som helhet

For gruppen som helhet ble det foreskrevet ett eller flere sentralstimulerende midler til 45 av 57 med ADHD (79%) inkludert i undersøkelsen. Av disse fikk 13 pasienter (22 %) foreskrevet to forskjellige medisiner, mens tre pasienter (5 %) fikk foreskrevet tre eller flere forskjellige preparater, i løpet av året 2011. Medisinering ble ikke gitt til 12 av pasientene (21%).

Tabell 4: «Multimedisinering ut ifra kjønn.» Fremstilling av undersøkelsens funn vedrørende multimedisinering med hensyn til kjønn blant barn og unge ved NLSH-HF, avdeling BUPA, Bodø kommune.

	To eller flere medikamenter benyttet	Et medikament benyttet	Ingen medikamentell behandling	Totalt
Gutter	11 (28,9%)	18 (47,4%)	9 (23,7%)	38 (100%)
Jenter	5 (26,3%)	11 (57,9%)	3 (15,8%)	19 (100%)
Totalt	16 (28,1%)	29 (50,9%)	12 (21,1%)	57 (100%)

Multimedisinering med hensyn til kjønn

Det var ingen signifikant kjønnsforskjell når det kom til multimedisinering av pasientene ($\chi^2(2)=0,682$, $p=0,71$). Blant guttene ble 11 (29%) forsøkt behandlet med et eller flere medikamenter i 2011. Blant jentene fant man at fem (26%) fikk utskrevet resepter for et eller flere legemidler i behandlingen av deres ADHD i 2011. For 18 av guttene(47%) ble et medikament alene nyttet eller forsøkt i løpet av 2011. Elleve av jentene (58%) ble behandlet med et medikament utelukkende i 2011. Ni av guttene (24 %) ble ikke behandlet medikamentelt i 2011. Tre av jentene(16%) ble ikke forsøkt behandlet medikamentelt i 2011.

Multimedisinering med hensyn til alder

Heller ikke med hensyn til alder var det noen signifikant forskjell i grad av multimedisinering ($\chi^2(2)=5,333$, $p=0,07$). I aldersgruppen 0 – 12 år ble to eller flere medikamenter nytted hos 11 pasienter(34%) mot fem (20%) pasienter i gruppen 13 – 19 år. Blant den yngste aldersgruppen, 0 – 12 år, ble det for tolv pasienter(38%) nytted et medikament alene i 2011. For den eldste aldersgruppen, 13 – 19 år, stod 17 pasienter (68%) utelukkende på et enkelt reseptbelagd medikament i behandlingen av deres ADHD i 2011. Ingen medikamentell behandling ble gitt hos ni (28%) pasienter innen gruppen 0 – 12 år, og tre (12%) pasienter i gruppen 13 – 19 år.

Tabell 5: «Multimedisinering ut ifra alder» Fremstilling av undersøkelsens funn vedrørende multimedisinering med hensyn til alder.

	To eller flere medikamenter benyttet	Et medikament benyttet	Ingen medikamentell behandling	Totalt
0 til og med 12 år	11 (34,4%)	12 (37,5%)	9 (28,1%)	32 (100%)
13 til og med 19 år	5 (20,0%)	17 (68,0%)	3 (12%)	25 (100%)
Totalt	16 (28,1%)	29 (50,9%)	12 (21,1%)	57 (100%)

Valg av preparattype hos barn- og unge ved NLSH-HF avdeling BUPA

Valg av preparattype hos gruppen som helhet og med hensyn til kjønn

Langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble gitt til 31 av 57 pasienter(54%). Korttidsvirkende sentralstimulerende midler ble gitt til 17 forskjellige pasienter (30%). Atomoksetin ble nytted hos ti pasienter (18%). Tolv pasienter (21%) ble ikke medikamentelt behandlet. Det var ingen signifikant forskjell med hensyn til valg av medikamenttype, vurdert ut ifra kjønn alene ($\chi^2(3)=1,053$, $p=0,79$). Tolv jenter (63%), stod på langtidsvirkende sentralstimulerende mens 19 av guttene (50%) gjorde det samme. Fem jenter(26%) benytted korttidsvirkende sentralstimulerende i løpet av 2011, mens man for guttene fant tolv pasienter(32 %) gjorde det samme. Atomoksetin ble for jenter/gutter benytted hos henholdsvis fire (21% av jentene) og seks (16% av guttene) pasienter. Ingen medikamentell behandling ble benytted hos tre av jentene(16%), mens ingen medikamentell behandling ble gitthos ni av guttene(24%).

Tabell 6: «Valg av preparat ut ifra kjønn»

	Langtidsvirkende (Concerta)	Korttidsvirkende (Ritalin, Medikinet, Equasym)	Atomoksetin (Strattera)	Ingen medikamentell behandling
Jenter	12 (21,1%)	5 (8,8%)	4 (7,0%)	3 (5,3%)
Gutter	19 (33,3%)	12 (21,1%)	6 (10,5%)	9 (15,8%)
Totalt	31 (54,4%)	17 (29,8%)	10 (17,5%)	12 (21,1%)

Prosenttallene angir størrelsesorden av gruppen som har mottatt et gitt medikament/ikke mottatt medikamentell behandling. Det er forekomster av multimedisinering innen utvalget, og med unntak av i forhold til gruppen «ingen medisinering», grader av overlapping mellom gruppene i med hensyn til valg av medikasjon.

Valg av preparattype med hensyn til aldersgruppe

Det var ingen signifikant forskjell på valg av medikamenttype mellom de to aldersgruppene ($\chi^2(3)=7,562$, $p=0,06$). Langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble benyttet hos henholdsvis 16 og 15 pasienter, innen gruppene 0 – 12 år / 13 – 19 år. Det tilsvarte 50% av pasientene i gruppen 0 – 12 år, og 60% av pasientene i gruppen 13 – 19 år. Man fant at 13 av pasientene i gruppen 0 – 12 år (41%) fikk utskrevet et korttidsvirkende sentralstimulerende middel i 2011. For gruppen 13 – 19 år (16%) var tallet på fire pasienter. Atomoksetin ble nyttet hos tre pasienter i gruppen 0 – 12 år (9%). For gruppen 13 – 19 år (28%) ble atomoksetin nyttet hos syv pasienter. Ingen medikamentell behandling ble gitt til ni pasienter i gruppen 0 – 12 år (28%), samt tre pasienter i gruppen 13 – 19 år (12%).

Tabell 7: «Valg av preparattype i ulike aldersgrupper»

	Langtidsvirkende (Concerta)	Korttidsvirkende (Ritalin, Medikinet, Equasym)	Atomoksetin (Strattera)	Ingen medikamentell behandling
0 til 12 år	16 (28,1%)	13 (22,8%)	3 (5,3%)	9 (15,8%)
13 til 19 år	15 (26,3%)	4 (7,0%)	7 (12,3%)	3 (5,3%)
Totalt	31 (54,4%)	17 (29,8%)	10 (17,5%)	12 (21,1%)

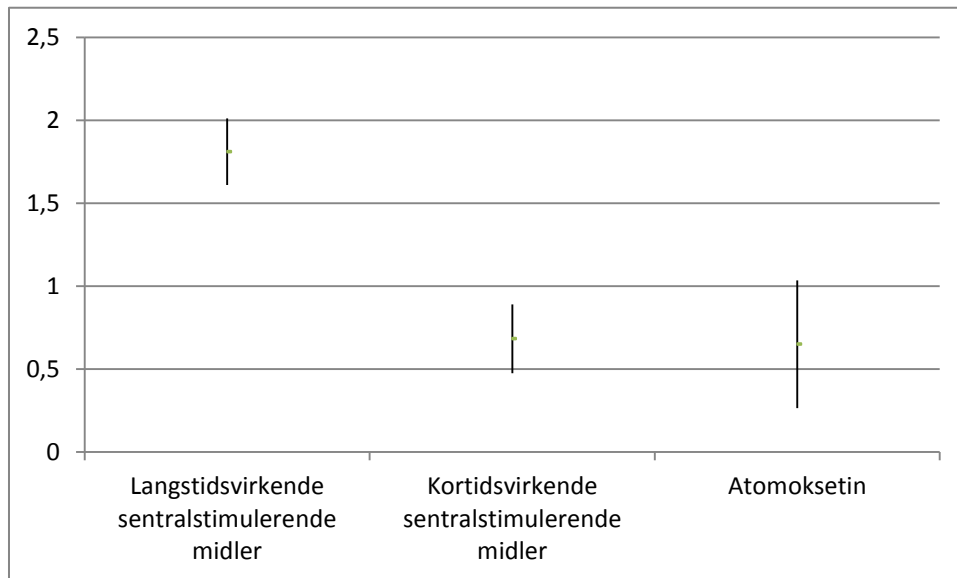
Prosenttallene angir størrelsesorden av gruppen som har mottatt et gitt medikament/ikke mottatt medikamentell behandling. Det er forekomster av multimedisinering innen utvalget, og med unntak av i forhold til gruppen «ingen medisinering», grader av overlapping mellom gruppene i med hensyn til valg av medikasjon.

Gjennomsnittlig definert døgndose (DDD) hos barn- og unge ved NLSH-HF avdeling BUPA

Definert døgndose for de enkelte medikamentene i gruppen som helhet

For gruppen som helhet ble det foreskrevet ett eller flere sentralstimulerende midler til 45 av 57 inkludert i undersøkelsen. Langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble for den undersøkte gruppen som helhet gitt i en gjennomsnittlig dose $1,81 \pm 0,20$ DDD. Korttidsvirkende sentralstimulerende medikamenter (Equasym, Ritalin, Medikinet) ble gitt i en gjennomsnittlig dose på $0,68 \pm 0,21$ DDD. Atomoksetin (Strattera) ble gitt i en gjennomsnittlig dose på $0,65 \pm 0,39$ DDD. Dosen langtids- mot korttidsvirkende sentralstimulerende i DDD var signifikant forskjellige gruppen som helhet ($t(50, 52) = 8.5033$, $p < 0,0001$). Dosen langtidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD vurdert opp mot atomoksetin var signifikant forskjellige ($t(38, 40) = 6.3624$, $p < 0,001$). Av Figur 1 kan man trekke ut at langtidsvirkende sentralstimulerende midler i 2011 ble foreskrevet i høyere maksimale DDD enn korttidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin for gruppen som helhet. Dosen korttidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD vurdert mot atomoksetin var ikke signifikant forskjellig ($t(30, 32) = 0.2013$, $p = 0,84$).

Figur 1: «Gjennomsnittlig DDD for de ulike medikamentene for gruppen som helhet, 95% KI».

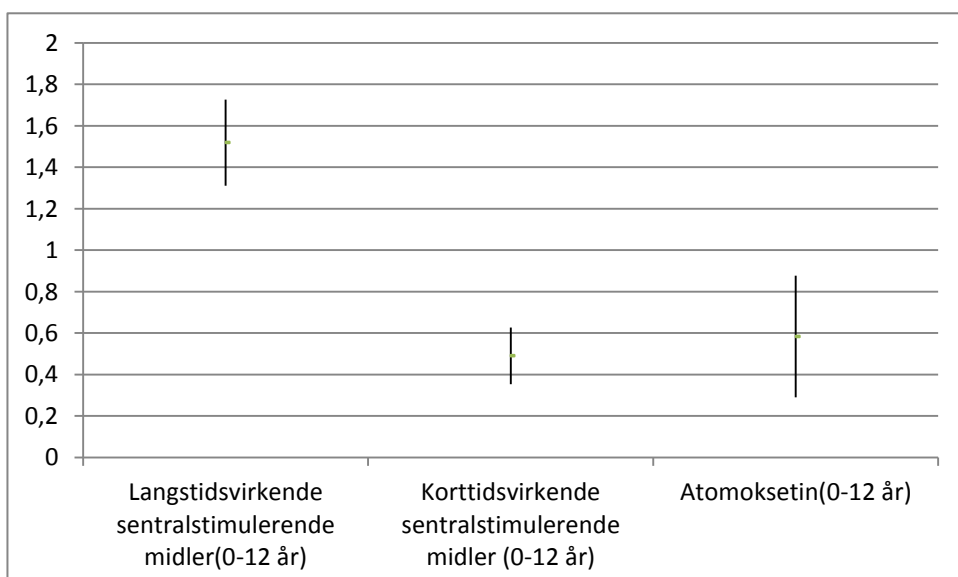


Definert døgndose for de enkelte medikamentene innad i gruppen 0 – 12 år

Gjennomsnittlig dosering for langstidsvirkende sentralstimulerende midler innen gruppen 0 – 12 år var $1,52 \pm 0,21$ DDD, og for kortidsvirkende sentralstimulerende midler $0,49 \pm 0,14$ DDD.

Gjennomsnittlig dosering av atomoksetin var $0,58 \pm 0,29$ DDD. Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig doseringer i DDD for langstidsvirkende opp mot kortidsvirkende sentralstimulerende ($t(17, 19) = 3,904$, $p=0,001$). Gjennomsnittlige doser langstidsvirkende sentralstimulerende midler vurdert opp mot atomoksetin var signifikant forskjellige innen aldersgruppen ($t(31, 33) = 8,645$, $p<0,001$). Gjennomsnittlig doseringer i DDD av kortidsvirkende sentralstimulerende midler vurdert opp mot atomoksetin var ikke signifikant forskjellige ($t(18, 20) = 0,587$, $p=0,58$). Utfra Figur 2 kan man se at langstidsvirkende sentralstimulerende midler forskrives i en større maksdose (y-aksen) enn både kortidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin.

Figur 2: «Gjennomsnittlig maksimal DDD for gruppen 0 – 12 år»

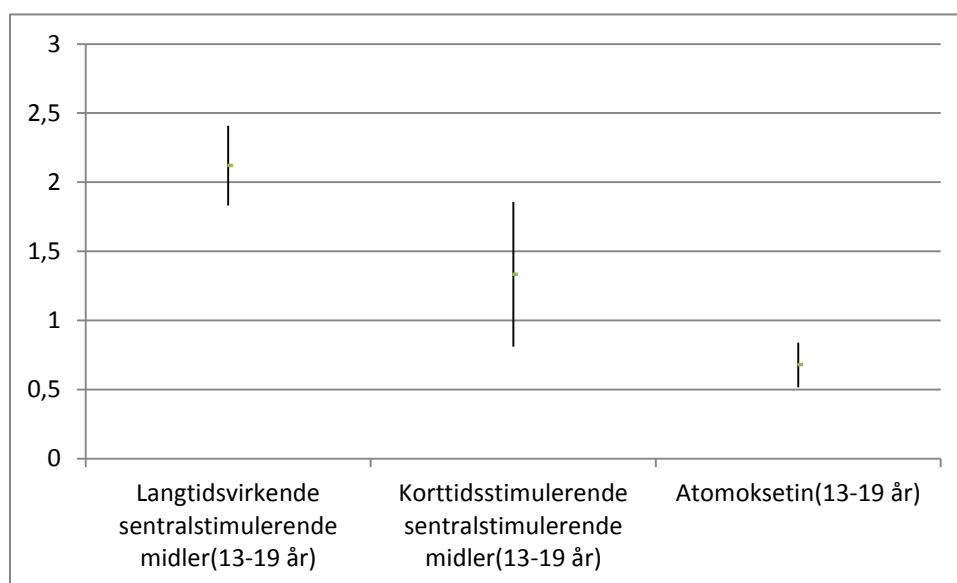


Definert døgndose for de enkelte medikamentene innad i gruppen 13 – 19 år

Gjennomsnittlig dosering for langtidsvirkende sentralstimulerende midler innen gruppen 13 – 19 år var $2,12 \pm 0,29$ DDD, og for kortidsvirkende sentralstimulerende midler $1,33 \pm 0,52$ DDD.

Gjennomsnittlig dosering av atomoksetin var $0,68 \pm 0,16$ DDD. Gjennomsnittlig doseringer i DDD for langtidsvirkende opp mot kortidsvirkende sentralstimulerende var signifikant forskjellige ($t(18, 20) = 2,911$, $p=0,009$). Gjennomsnittlige doser langtidsvirkende sentralstimulerende midler vurdert opp mot atomoksetin var signifikant forskjellige ($t(20, 22) = 6,825$, $p<0,001$). Utfra Figur 3 kan man se at langtidsvirkende sentralstimulerende midler forskrives i en større maksdose (y-aksen) enn både kortidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin, mens kortidsvirkende sentralstimulerende midler forskrives i en høyere dose enn atomoksetin. Gjennomsnittlig doseringer i DDD av kortidsvirkende sentralstimulerende midler vurdert opp mot atomoksetin var signifikant ($t(10, 12) = 3,367$, $p=0,007$).

Figur 3: «Gjennomsnittlig maksimal DDD for gruppen 13 – 19 år»

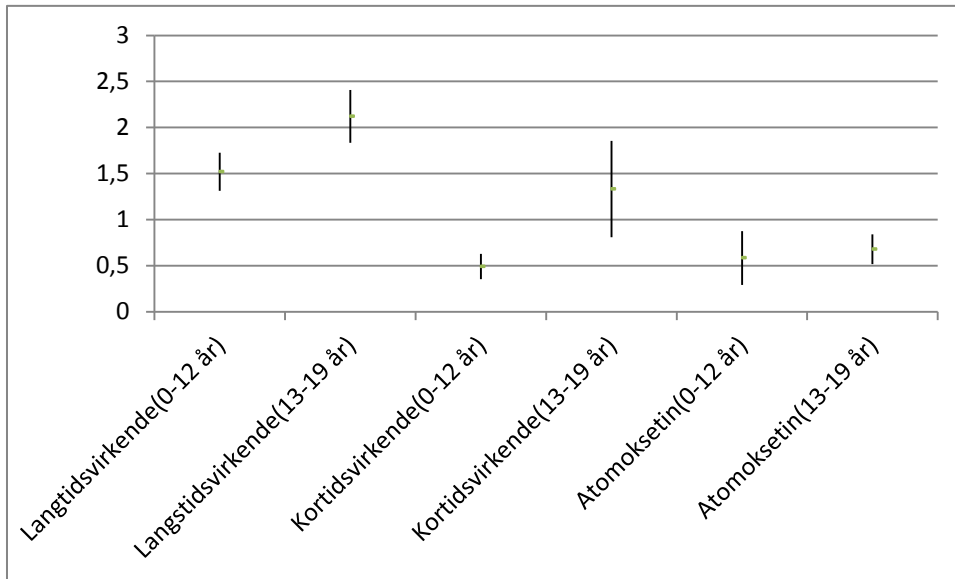


Aldersgruppene vurdert opp mot hverandre med hensyn til gjennomsnittlig definert døgndose

Gjennomsnittlig dose langtidsvirkende sentralstimulerende midler var signifikant forskjellig mellom aldersgruppene ($t(29, 31) = 3,542$, $p=0,001$). For de kortidsvirkende sentralstimulerende midlene var dosene i DDD signifikant forskjellige ($t(20, 22) = 5,136$, $p<0,001$). Utfra Figur 4 kan man se at langtidsvirkende- og kortidsvirkende sentralstimulerende midler forskrives i en større maksdoser

hos gruppen 13 – 19 år, versus gruppen 0 - 12 år. Dosen atomoksetin i DDD var ikke signifikant forskjellige for de to aldersgruppene ($t(8, 10) = 0,772, p=0,46$).

Figur 4: «Definerte døgndoser for aldersgruppene vurdert opp mot hverandre»

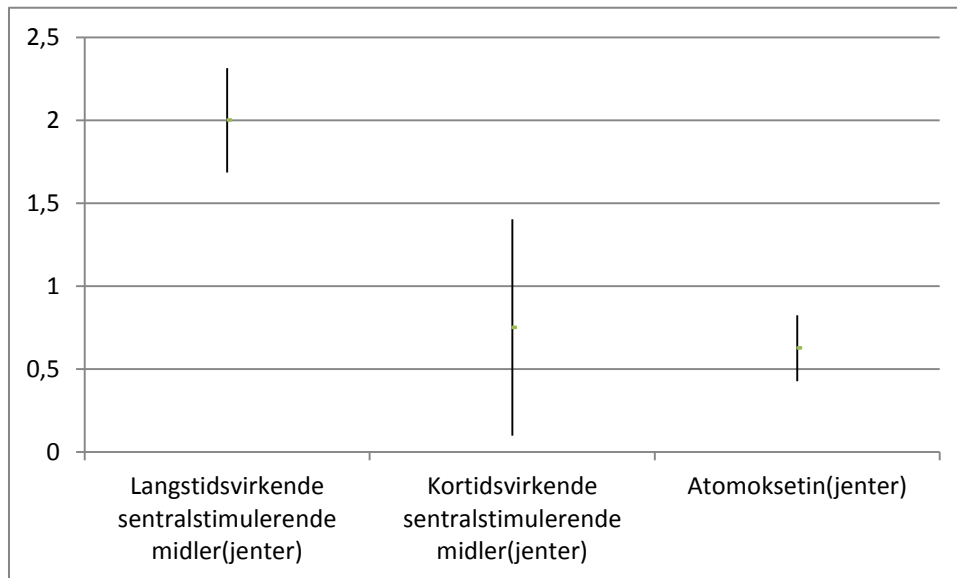


Maksimale definerte døgndoser(y-aksen) innenfor et 95% konfidensintervall for aldersgruppene vurdert opp mot hverandre.

Gjennomsnittlig definert døgndose for de enkelte medikamentene blant jentene

Langtidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble for den jentene som helhet gitt i en gjennomsnittlig dose $2,00 \pm 0,31$ DDD. Korttidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble gitt i en gjennomsnittlig dose på $0,75 \pm 0,65$ DDD. Atomoksetin ble gitt i en gjennomsnittlig dose på $0,63 \pm 0,20$ DDD. Gjennomsnittlig dose langtidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD var signifikant forskjellig fra korttidsvirkende sentralstimulerende midler ($t(16, 18) = 4,360, p < 0,001$) og atomoksetin ($t(14, 16) = 5,143, p < 0,001$). Ut ifra Figur 5 kan man se at den gjennomsnittlige største forskrevne dosen langtidsvirkende sentralstimulerende midler er signifikante større enn for korttidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin. Dosen korttidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD var ikke signifikant forskjellig fra dosen atomoksetin ($t(8, 10) = 0,355, p < 0,73$).

Figur 5: «Gjennomsnittlig maksimal DDD blant jentene»

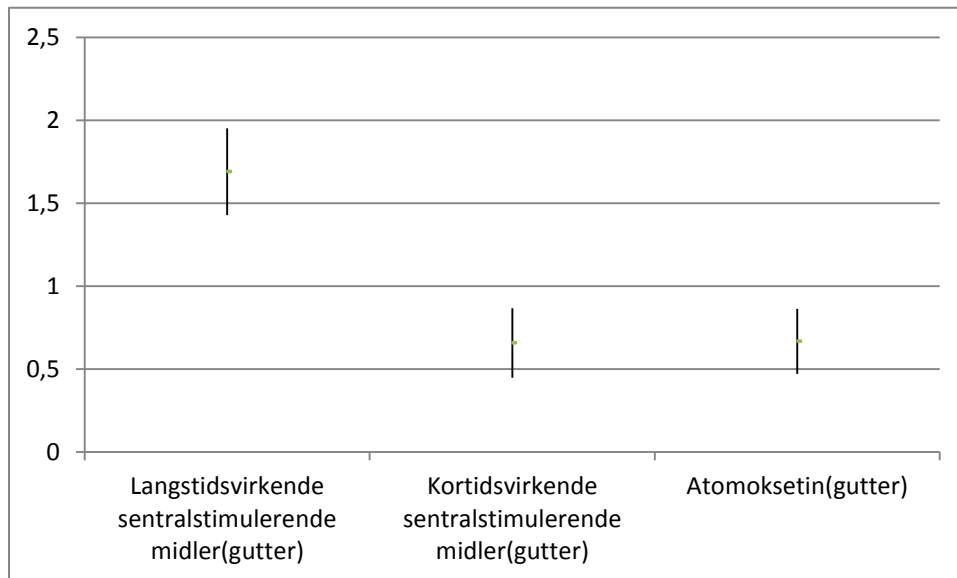


Gjennomsnittlig maksimal definert døgndose(y-aksen) hos gruppen, innen et 95% KI.

Gjennomsnittlig definert døgndose for de enkelte medikamentene blant guttene.

Langstidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble for den undersøkte gruppen som helhet gitt i en gjennomsnittlig dose $1,69 \pm 0,26$ DDD. Kortidsvirkende sentralstimulerende medikamenter ble gitt i en gjennomsnittlig dose på $0,66 \pm 0,21$ DDD. Atomoksetin ble gitt i en gjennomsnittlig dose på $0,67 \pm 0,20$ DDD. Gjennomsnittlig dose langstidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD var signifikant forskjellig fra kortidsvirkende midler ($t(16, 18) = 4,360$, $p < 0,001$) og atomoksetin ($t(23, 25) = 4,340$, $p < 0,001$). Ut ifra Figur 6 kan man se at den gjennomsnittlige største forskrevne dosen langstidsvirkende sentralstimulerende midler er signifikante større enn dosen kortidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin. Dosen kortidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD var ikke signifikant forskjellig fra dosen atomoksetin ($t(20, 22) = 0,061$, $p = 0,95$).

Figur 6: «Gjennomsnittlig maksimal DDD blant guttene»



Gjennomsnittlig maksimal definert døgndose(y-aksen) for guttene som gruppe, innenfor et 95% konfidensintervall.

Forskjeller i gjennomsnittlig definert døgndose for de enkelte medikamentene imellom kjønnene

Det var ingen signifikante forskjeller i dosering mellom de forskjellige medikamentgruppene på bakgrunn av kjønn: Langstidsvirkende sentralstimulerende midler ($t(29, 31) = 1,550, p=0,13$), kortidsvirkende sentralstimulerende midler ($t(20, 22) = 0,401, p=0,69$), atomoksetin ($t(8, 10) = 0,351, p=0,73$).

Diskusjon:

Oppsummering: undersøkelsens hovedfunn

Multimedisinering og valg av medikament blant barn- og unge med ADHD ved NLSH-HF viser ingen sammenheng med kjønn- og alder. Langstidsvirkende sentralstimulerende midler blir gitt i større dose (DDD) enn kortidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin. For aldersgruppen 13 – 19 år var gjennomsnittlig doseringer i DDD av kortidsvirkende sentralstimulerende midler signifikant høyere enn for aldersgruppen 0 – 12 år. Dosering i DDD av sentralstimulerende midler er avhengig av alder. Mellom aldersgruppene fant man at gjennomsnittlig dose langstidsvirkende- og kortidsvirkende sentralstimulerende midler var signifikant forskjellige. Dosering i DDD av atomoksetin viser ingen sammenheng med alder. Dosering av sentralstimulerende midler/atomoksetin viser ingen sammenheng med kjønn.

Diskusjon: metode og utvalg

Utvalget som ble benyttet i denne undersøkelsen ble selektert fra en opprinnelig liste på 148 pasienter. For å reprodusere resultatene fra denne oppgaven, er man avhengig av å skaffe en tilsvarende liste fra 05.10.11 fra det utdaterte systemet BUPdata, og på den måten burde det i retrospectiv vært gjort på en annen måte. Dette var ikke mulig grunnet begrensninger i tidsaspektet. Utvalget ble også avkortet med myntkast. Denne avkortning ble gjort grunnet begrensninger i tidsaspektet og kunne nok vært gjort i etterkant av innsamling av resultatene. I tillegg skulle eksklusjonen av pasientene som ikke møtte inklusjonskriteriet for «bosted: Bodø kommune» vært gjort forut for myntkastet. Dog, da den primære årsaken for denne avkortningen i utvalgets størrelse lå i begrensningen i tid man hadde til rådighet for gjennomføring av undersøkelsen, ville dette vært kontraintuitivt ut ifra premisset om at man nettopp skulle spare inn tapt tid. Det at man benyttet seg av en liste som baserte seg på pasienter med en diagnose (F90.X) medfører at man inkluderer pasienter som befinner seg i forskjellige forløp innen utredning/behandling. At eneste søkbare kriterier ut ifra listen var pasientens fødselsdato representerer også en svakhet i metoden, da potensielt flere født samme dato kunne hatt F90 diagnosen, og man ville da ut ifra metoden hatt problemer med å skille disse fra hverandre.

Metoden forholder seg til den høyeste dosen av vært enkelt preparat som ble skrevet ut til hver enkelt pasient. Svakheter i metoden er at den ikke tar hensyn til hvorvidt pasienten har individuelt opplegg for ukentlig medisinerings og/eller styrer medisinerings selv etter behov. Således tar den kun høyde for hva den enkelte pasient «kunne» ha fått som en maksimal døgndose i tråd med hva man fant som høyeste forskrevne dose av det enkelte preparatet i DIPS-systemet i 2011. Definert døgndose, som denne undersøkelsen har konvertert doseringene til, er ikke jevnbyrdig med terapeutisk dose – som vil variere mellom de enkelte pasientene og deres behov. Den biologiske tilgjengeligheten, serumkonsentrasjonen og den faktiske effekten vil dikteres av individuelle faktorer som metabolisme, kroppsvekt, forskjeller på molekylært nivå av reseptorer og underliggende variasjoner i patofysiologiene for den enkelte pasient (17)(9). En svakhet i metoden er at man ikke har målt vekt hos pasientene, som ville vært gunstig iforhold til å vurdere dosestørrelsene.

Metoden som er brukt har ikke belegg for å vurdere hvorvidt hvert enkelt av de gitte kortidsvirkende sentralstimulerende midlene ble brukt sammen, eller hver for seg. Her kunne man derfor ha valgt å slå sammen dosene til en felles dose «kortidsvirkende sentralstimulerende midler», da pasientene ut ifra metoden løp en risiko for å stå på en gjennomsnittlig dose kortidsvirkende sentralstimulerende midler i DDD tilsvarende summen av alle de respektive dosene kortidsvirkende sentralstimulerende preparatene man fant at de hadde stått på i løpet av året 2011. Da dette ikke sammenfaller med

praksis for bruken av de kortidsvirkende sentralstimulerende midlene i Norge i dag(6), har man avstått fra å gjøre dette (3). Dette representerer dog en svakhet i metoden.

Vedrørende «multimedisinering» må det bemerkes at man ut ifra metoden ikke har mulighet til å bestemme hvorvidt pasienten faktisk fikk preparatene på samme tidspunkt, da man i metoden kun forholder seg til resepter for 2011 tilgjengelig i DIPS-systemet. Pasienter som således har fått utprøvd forskjellige medikamenter på forskjellige tidspunkt, uavhengig av hverandre, vil i denne undersøkelsen oppdages som «multimedisinerte».

Metoden benytter maksdose angitt som 54 mg (3). Dose-respons er individuelt. Den er avhengig av nedbryting i lever, vekt og av individuelle forskjeller på molekylært nivå (herunder forskjeller i alleler for DAT1 reseptoren (18)), og titrering/optimalisering av dose vil derfor kunne avvike fra den angitte anbefalte maksdosen. «Veileder for diagnostisering og behandling av ADHD» angir maksdosen til 60 mg metylphenidat (2,0DDD) for barn, og kunne også vært brukt øvre grense for dosering av metylphenidate.

Diskusjon: resultatene

Det finnes lite forskning til sammenlikning som benytter dosestørrelser/DDD for enkeltpasienter. Tidligere undersøkelser gjort i Nordland fylke på barn- og unge med ADHD har jobbet ut ifra reseptregistre (1) og ved å innhente informasjon fra apotekene (19). Disse har fokusert på forskrivers «rolle» og estimert antall brukere av metylfenidat i populasjonen i Nordland (19) og ikke dosestørrelse. Dette indikerer muligens et behov for videre målrettet forskning på hva som blir benyttet av medikamentell behandling på enkeltindividnivå. Langtidsvirkende sentralstimulerende midler har vist seg å være et godt førstehåndspreparat (17), og er også i denne undersøkelsen det mest foreskrevne medikamentet. Man har tidligere funnet at medikasjon 2-3 ganger daglig med kortidsvirkende sentralstimulerende midler er et fullgodt alternativ for symptomatisk behandling av ADHD (2), men flere studier indikerer at langtidsvirkende sentralstimulerende formuleringer av metylphenidat har bedre effekt – og da særlig i skoletiden (19). Atomoksetin blir som ventet foreskrevet i mindre grad enn metylphenidatpreparatene, og er å anse som et godt alternativ til de som har manglende respons på metylphenidat (6)(20), eller som får uønskede bivirkninger ved metylphenidatbruk.

Kjønns- og aldersfordeling i utvalget

Andelen gutter: jenter blant utvalget i denne undersøkelsen fant man til å være 2:1. Blant disse ble 29 gutter (76%) og 16 jenter (84%) behandlet medikamentelt i 2011. Utvalget er signifikant forskjellig med hensyn til kjønn fra det man tidligere har funnet blant barn- og unge under medikamentell behandling ved ADHD i alderen 4 – 17 i Nordland (1). Utvalgene var forskjellig i at man i denne

oppgaven har inkludert pasienter i alderen 18 – 19 år. Ingen pasienter var under 5 år. Denne tilsynelatende forskjellen i kjønnsfordeling man har funnet kan eventuelt skyldes at terskelen for å henvise- og behandle i 2.linjetjenesten jenter/gutter med ADHD er forskjellig i Bodø, eller at det er større andel jenter med ADHD i Bodø kommune enn i Nordland Fylket. Funnet kan også skyldes svakheter i metoden og målefeil.

Valg av preparat/multimedisinering med hensyn til kjønn- og aldersgruppe

Det var ingen signifikant forskjell mellom kjønn- og aldersgruppene vedrørende multimedisinering. Ved et større pasientutvalg, eller bruk av mindre aldersintervaller, kunne det vært tenkelig at aldersgruppene ville kunne blitt funnet til å være signifikante forskjellige da flere p-verdien for gruppen 0 – 12 år vurdert mot 13 – 19 år var i grenseland for å bli akseptert ved et 95 % konfidensnivå. Kjønnsmessige forskjeller er heller ikke ventet, da man ikke behandler jenter og gutter med ADHD ulikt (6).

Det var ingen signifikant forskjell på valg av preparattype mellom de to aldersgruppene. Det var heller ingen signifikant forskjell med hensyn til valg av medikamenttype, vurdert ut ifra kjønn alene. P-verdien for T-testen mellom aldersgruppen, er nær med å bli akseptert på et 95% konfidensnivå, og ville muligens med et større utvalg og/eller inndeling i mindre aldersintervaller ha vært signifikant. Dog, resultatene i denne oppgaven peker mot at kjønn- og alder ikke er avgjørende for hvilket preparat (langtids-/kortidsvirkende sentralstimulerende midler, atomoksetin eller «ingen medikamentell behandling») man blir behandlet med. Det ble ikke tatt hensyn til multimedisinering innad i utvalget ved vurdering av utvalgene mot hverandre, og dette kan således være en konfunderende faktor. Heller ikke med hensyn på valg av preparat er det ventet å finne en forskjell, jamført nåværende retningslinjer (6).

Bruk av sentralstimulerende midler

DDD: Gruppen som helhet

Det gis en gjennomsnittlig dose langtidsvirkende sentralstimulerende midler som overgår den angitte den anbefalte dosen på 54 mg (3), mens man for korttidsvirkende sentralstimulerende midler for gruppen som helhet så en gjennomsnittlig under den anbefalte dosen. Det er rimelig ut ifra premisset at de fleste barn- og unge behandles med langtidsvirkende sentralstimulerende metylphenidat, og at dosen er ment som en engangsdose på morgenen (6). Korttidsvirkende sentralstimulerende midler nyttes gjerne som behovsprøvd medikasjon og/eller tilleggsmedikasjon – og da i lavere doser (6). Da man ut ifra metoden ikke har grunnlag for å si noe om den konsentrasjonen man oppnår, betyr ikke dette nødvendigvis at man overdoserer pasienten. Definert døgndose, som denne undersøkelsen har konvertert doseringene til, er ikke ekvivalent med

terapeutisk dose (21) – som vil variere. Den biologiske tilgjengelighetene, serumkonsentrasjonen og den faktiske effekten vil dikteres av individuelle faktorer som metabolisme, kroppsvekt, forskjeller på molekylært nivå av reseptorer og underliggende variasjoner i patofysiologiene for den enkelte pasient (9). For de kortidsvirkende sentralstimulerende midlene er doseringen innenfor denne grensen, men hvorvidt disse benyttes som eneste behandling daglig, eller som et tilleggsordinert preparat kan man ikke ut ifra metoden si noe om. Det betyr at man ikke kan utelukke at pasientene i gruppen som helhet får metylphenidat opp mot doser på 2,90 DDD, altså nærmere 87mg metylphenidate. Godt over grensen på det anbefalte 54 mg/dag metylphenidate (3). Dose-respons er avhengig av en rekke faktorer (17). For metylphenidat eksisterer det et nærmest linært forhold mellom dosestørrelse, og ADHD symptomer (17).

Kjønns- og aldersgruppene med hensyn til gjennomsnittlig definert døgndose

Gjennomsnittlig dose langstidsvirkende sentralstimulerende midler var signifikant forskjellig mellom aldersgruppene. Dette er som ventet ut ifra at en – antatt – større kroppsmasse krever en større dose for å oppnå en gitt konsentrasjon. Metoden har ingen måte å konstatere at den eldre aldersgruppen har en større masse enn den minste, men det er rimelig å anta dette. Dette kan også reflektere et økt ønske om symptomlindring eksempelvis i akademiske og sosiale settinger.

Gjennomsnittlig dosering for langstidsstimulerende- og kortidsstimulerende midler for gruppen 0 – 12 år lå innenfor anbefalt maksdose, men grunnet at det er forekomster av multimedisinerer i gruppen, vil man derfor ikke kunne utelukke at pasienter får metylphenidatedoser/dag over den anbefalte maksgrensen på 54 mg metylphenidat/dag. Gjennomsnittlig dosering for langstidsstimulerende midler innen gruppen 13 – 19 år lå over den anbefalte dosen. For kortidsvirkende sentralstimulerende midler kan man ikke utelukke at dosen overskrider den anbefalte dosen. Grunnet multimedisinerer innen utvalget, vil man utifra metoden ikke kunne utelukke at pasientene får i overkant av dobbel dose av hva som er anbefalt av sentralstimulerende midler. Dette kan skyldes høyere vekt innen gruppen (potensielt overvekt).

For jentene som gruppe ble det for langstidsvirkende sentralstimulerende medikamenter gitt i en gjennomsnittlig som overgår maksgrensen på 54 mg metylphenidat(22). Dette kan reflektere at jentene i undersøkelsen som gruppe hadde høyere gjennomsnittsalder($14\pm 2,0$ år versus $11\pm 1,9$ år) og/eller kroppsmasse sammenliknet med guttene. Det kan også komme av at ADHD-symptomene for jentene som gruppe er/eller oppfattes som mer hemmende enn for guttene som gruppe, og derfor medisineres i større grad. Kortidsvirkende ble foreskrevet i en dose under den anbefalte maksgrensen. Samlet metylphenidat for jentene virker tilsynelatende til å ligge i overkant av den

anbefalte maks grensen, og man har innen metoden ikke mulighet til å utelukke at jentene får inntil 3,7DDD.

Langtidsvirkende sentralstimulerende for guttene gitt i en gjennomsnittlig dose man ikke kan utelukke at er i overkant av den anbefalte dosen metylphenidat, og man vil grunnet multimedisinerings innen gruppen derfor ikke kunne utelukke at doseringene overgår den anbefalte maks grensen for metylphenidat, når de korttidsvirkende sentralstimulerende midlene tas i betraktning. Verken for guttene eller jentene er det mulig ut ifra metoden å si noe om hvorvidt denne dosen var uakseptabel for den enkelte, grunnet manglende informasjon om vekt, konsentrasjonen av virkestoffet, terapeutisk effekt og eventuelle bivirkninger.

Bruk av atomoksetin

Atomoksetin gis i en gjennomsnittlig dose under anbefalt maksdose for voksne (3). Dosen atomoksetin i DDD var ikke signifikant forskjellige for de to aldersgruppene. For begge gruppene ligger dosestørrelsen under anbefalte maksdose på atomoksetin for barn- og ungdom over 70 kg, på 100mg atomoksetin/dag (3). Da de fleste trolig ikke veier så mye måtte man benytte tallene for anbefalt vedlikeholdsdose er ca. 1,2 mg/kg/døgn (3). Her kommer metoden til kort, og man får således ingen måte å konkludere med sikkerhet hvorvidt pasientene ved NLSH-HF avdelingen BUPA får doser.

Konklusjon:

Dosen langtidsvirkende sentralstimulerende midler var signifikant større enn korttidsvirkende sentralstimulerende midler og atomoksetin. Dette kan tyde på forskjeller i klinisk bruk mellom de langtidsvirkende og korttidsvirkende sentralstimulerende preparatene. Dette samsvarer med at langtidsvirkende sentralstimulerende midler gjerne brukes som førstehåndspreparat i behandlingen av ADHD. Dosestørrelsene av både for langtidsvirkende og korttidsvirkende sentralstimulerende midler var signifikant større hos gruppen 13 – 19 år, versus gruppen 0 – 12 år. Dette gir trolig uttrykk for vektforskjeller mellom gruppene, som metoden ikke tar hensyn til. Langtidsvirkende midler er for aldersgruppen 13 – 19 år, jentene som gruppe og gruppen som helhet foreskrevet i en dose som er større en del anbefalte anbefalte maksimale daglige dosen på 54 mg metylphenidat. Her også vil vekt trolig være en fellesfaktor som kan bidra til den forøkte dosestørrelsen. Samtidig er dose-respons avhengig av mange individuelle faktorer, og en slik øvre begrensning av dose vil for mange enkeltpasienter være provisorisk, og subjekt for den enkelte forskrivende leges kliniske vurdering. Avdelingen synes å overskride den anbefalte dosen for metylphenidat/dag for flere pasienter. Det synes å være behov for ytterligere internkontroll ved avdelingens egne rutiner, og undersøkelser av dosestørrelser av sentralstimulerende midler.

Referanseliste

1. Asheim H, Nilsen K, Johansen K, Furu K. Forskrivning av sentralstimulerende legemidler ved AD / HD i Nordland. *Medisin og Vitenskap*. 2012;(12):2360–2.
2. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* [Internet]. 2001 Feb;22(1):60–73.
3. Felleskatalogen - felleskatalogen.no
4. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9481):237–48.
5. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* [Internet]. 2003 Jun;2(2):104–13. '
6. Veileder for diagnostisering og behandling av ADHD
7. Green M, Wong M, Atkins D, Taylor J, Feinleib M. Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Technical Reviews*. 1999;(3).
8. Lou H. Abstrakt; No Etiology and pathogenesis of Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathyTitle. *Acta Paediatrica*
9. Stahl SM, Mignon L. Stahl's Illustrated - Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Cambridge University Press; 2009.
10. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European child & adolescent psychiatry* [Internet]. 2010 Mar [cited 2012 Jul 17];19(3):237–57.
11. Thapar A, Stergiakouli E. UKPMC Funders Group An Overview on the Genetics of ADHD. UKPMC Funders Group Author Manuscript. 2010;40(10):1088–98.
12. Group MC. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: Changes in Effectiveness and Growth After the End of Treatment. *Pediatrics* [Internet]. 2004;113:762.
13. May DE, Kratochvil CJ. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Recent Advances in Paediatric Pharmacotherapy. 2010;70(1):15–40.
14. Det norske legemiddelverket - legemiddelverket.no
15. Myhr K. Legemidler i praksis Atomoksetin i behandling av AD / HD. *Medisin og Vitenskap*. 2012;(10):5–6.

16. Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC psychiatry* [Internet]. 2010 Jan;10(1):67.
17. Stein M a, Waldman ID, Sarampote CS, Seymour KE, Robb AS, Conlon C, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005 Jul [cited 2012 Aug 15];30(7):1374–82.
18. Stein M a., Sarampote CS, Waldman ID, Robb a. S, Conlon C, Pearl PL, et al. A Dose-Response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2012 Aug 16];112(5):e404–e404. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.112.5.e404>
19. Åsheim H, Stordahl H. sentralstimulerende medikamenter. 2012;(8):908–10.
20. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2012 Aug 15];108(5):e83–e83.
21. WHO - Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology
22. Legemiddelforbruk.no.