

Kardiella överväganden vid farmakologisk behandling av barn och ungdomar med ADHD

Föreslagna riktlinjer från SBKF

Peter Munkhammar, Barnkardiolog
Barnhjärtcentrum
SUS Lund/Malmö

Farmakologisk behandling av barn och ungdomar med ADHD

ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder
eller

”Hyperaktivitetsyndrom med uppmärksamhetsstörning”

Vid ADHD är dopamin-aktiviteten sänkt i de områden i hjärnan som tillsammans utgör centrum för hjärnans belöningssystem.

Orsaken till bristen på DA okänd

Farmakologisk behandling av barn och ungdomar med ADHD

Sänkt dopaminaktivitet i hjärnans belöningscentrum leder bl.a. till

- Hyperaktivitet
- Uppmärksamhets-problem eller koncentrations-svårigheter
- Impulsivitet

Var för sig eller i kombinationer

Farmakologisk behandling av barn och ungdomar med ADHD

Antal barn som fått diagnos har ökat lavinartat de senaste åren

- Antalet skolbarn i Sverige i åldrarna 5 – 14 år som medicinerar mot ADHD har ökat från 5000 barn 2006 till 21 000 2014.
- Genomsnittligt behandlas i Sverige 2,2 % av alla pojkar och 0.9 % av alla flickor under 20 år med ADHD-läkemedel.
- Stora skillnader både nationellt och internationellt. Andelen barn som behandlas med CS är 12 ggr så hög i USA (6% av alla skolbarn) som i Frankrike (0,5% av alla barn)
- **De stora skillnaderna** kan inte förklaras av genetiska eller sociala faktorer, utan bara av olikheter i läkarbedömningar.
- Antalet dygnsdoser av ADHD-medicin/1 000 barn och ungdomar <17 år har ökat med 83% i Sverige från 2009-2013

Behandling av ADHD

Kardio-vasculära biverkningar

Förutom behandlingens avsedda effekt har läkemedlen även andra effekter bl.a på hjärta och kärlsystemet

- Det medicinska ansvaret för säkerheten av behandlingen vilar generellt på den som skriver receptet (i dessa fall barn-psykiater och barn-neurolog)

men...

- Förskrivarna saknar i allmänhet tillräcklig kunskap om kardiella verkningar, biverkningar och risker med läkemedlen
- Efterfrågan på barnkardiologiskt konsultbehov har därför ökat i samma takt som ökningen av antalet förskrivningar och tar stora barnkardiologiska resurser i anspråk
- Stort behov av nationella riktlinjer för enhetlig handläggning hos både förskrivare och barnkardiologisk konsulter

Trots stark efterfrågan saknas ännu nationella riktlinjer :

- Hur ska vi hitta dem där farmakologisk behandling utgör verklig kardiell risk?
- Vilka med ADHD/ADD *kan* ta Im utan kardiell risk?
- I vilka fall bör en barnkardiologisk bedömning göras?
- Vilka anamnestiska uppgifter bör inhämtas och vilka kliniska undersökningar bör göras inför insättningen och hur ofta bör det ske?
- Vem har det yttersta medicinska ansvaret för förskrivningen av Im - förskrivaren eller konsulten?
- Vilka kardiella överväganden behöver barnkardiologen göra?

SBKF har därför i avvaktan på nationella riktlinjer tagit fram ett förslag till vårdprogram

Syfte med vårdprogrammet

Att...

- vägleda förskrivande läkare till en säker hantering av ADHD-läkemedlen med hänsyn till deras kardiovaskulära sidoeffekter
- underlätta den barnkardiologiska handläggningen av denna allt växande skara barn och ungdomar som ställs på behandling mot ADHD i samarbete med förskrivande specialister
- tjäna som ett dokument att använda som källmaterial i beslutsprocessen
- verka för en nationell enhetlig strategi

Vårdprogram för barnkardiologisk övervakning vid läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med ADHD

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents With Heart Disease Receiving Medications for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing

Victoria L. Vetter, Josephine Elia, Christopher Erickson, Stuart Berger, Nathan Blum, Karen Uzark, Catherine L. Webb

Circulation; May 6, 2008, vol 117, nr 18

“The writing group for “Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents With Heart Disease Receiving Medications for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder” reviewed the literature relevant to this topic since the last publication of the AHA scientific statement that included these drugs in 1999 to assist the group in their recommendations...”

Riktlinjerna riktar sig till både förskrivare och barnkardiologiska konsulter

Föreslagna praktiska riktlinjer vid handläggning av farmakologisk behandling av ADHD för nationellt bruk återfinns på Svensk Barnkardiologisk Förenings hemsida:

www.sbkf.barnlakarforeningen.se

Farmakologisk verkningsmekanism

- Läkemedlen som används vid ADHD och liknande psykiska störningar tillhör gruppen centralstimulerande läkemedel och är katekolaminerga
- Verkningsmekanism:
förhöjer på olika sätt de biologiska halterna av dopamin och noradrenalin i synapserna i hjärnans belöningscentra
 - Metylfenidat hämmar återupptaget av DA i synapsen
 - Amfetamin hämmar återupptaget+frisätter DA
 - Atomexetin hämmar selektivt återupptag av nor-adrenalin i synapsen

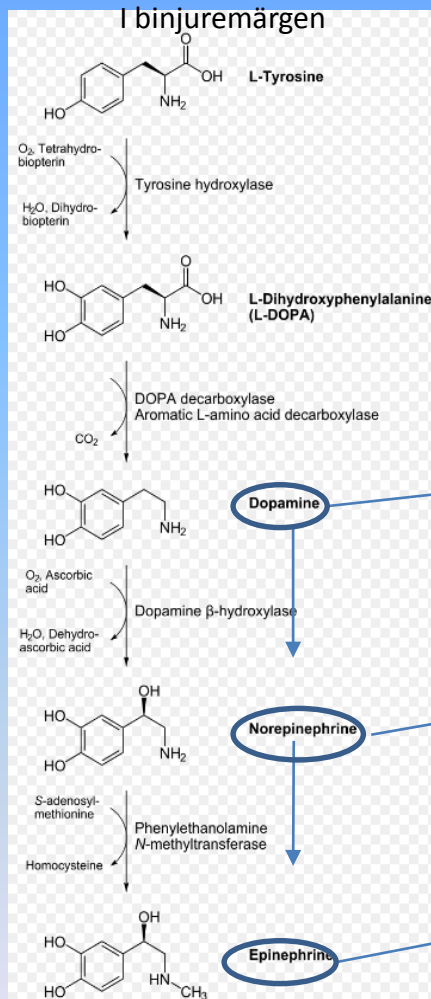
Farmakologisk behandling av ADHD/DAMP- CS

- Metylfenidat
 - Ritalin[®]
 - Concerta[®]
 - Equazym[®]
 - Medikinet[®]
- Amfetaminberedningar
 - Lisdexamfetamin (Elvanse[®])
 - Dexamfetamin (Metamina[®], Attentin[®])

Farmakologisk behandling av ADHD/DAMP - ej CS

- Atomexitin
 - (Strattera[®])

Inotropa och kronotropa effekter av Dopamin



- Verkar i hjärt/kärlsystemet på
- α -rec blodkärl (genom vasokonstriktion, \uparrow BT)
- β_1 -rec hjärta (kronotrop effekt, tackykardi)
- β_2 -rec hjärta, kärl, luftvägar

β_1 SVR \downarrow , CO \uparrow , HR \uparrow , BT \pm . Binder till och stimulerar beta₁-receptorer i hjärtat. Ger ökad kontraktionskraft.

α , β_1 SVR \uparrow , CO \pm , HR \uparrow , BT $\uparrow\uparrow$,

α , β_1 , β_2 SVR \uparrow , CO \uparrow , HR \uparrow , BT \uparrow , bronkdilatation

Generellt om kardio-vaskulära effekter och biverkningar – mytbuster's

- Förekomsten av faktiska allvarliga och fatala tillstånd av cirkulatorisk natur orsakade av behandlingen skiljer sig inte från den förväntade bakgrunds-incidensen
- Antalet dödsfall i den behandlade gruppen skiljer sig heller inte från den obehandlade gruppen.
- Hos de avlidna skiljer sig inte heller dödsorsaker eller obduktionsfynd åt mellan behandlade och obehandlade vid jämförelse.

Generellt om kardio-vaskulära effekter och biverkningar – mytbuster's

Vissa av de vanliga medfödda hjärtfelen betydelselösa vid riskbedömning ex.vis:

- Kammarseptumdefekt
- Förmaksseptumdefekt
- Persisterande duktus arteriosus
- Valvulär pulmonalstenos
- Coarctatio aortae med normalt blodtryck
- Redan op. hjärtmissbildningar med tillfredsställande hämodynamik utan per/post-op rytm-rubbningar

Generellt om kardio-vaskulära effekter och biverkningar:

- Pulsen stiger med 1-2 slag/min
- Syst och diast BT ökar med 3-4 mm Hg
- Barn under farm. behandling söker oftare upp akut sjukvård för hjärt-relaterade symtom
 - Hjärtklappning
 - Smärtor/obehag i bröst
 - Yrsel/svimnings-tillbud

Saknar oftast klinisk relevans för fortsatt behandling

EKG

Läkemedlen vid ADHD påverkar inte

AV-överledning

QRS-bredd eller QRS-utseende

QTc-tid

hos i övrigt friska patienter utan arytmier eller substrat för arytmi-sjukdom

Ökad hjärtfrekvens hos den hjärtfriske

Sinus-tackyardi -Korttidseffekter

- Saknar känd betydelse för hjärtat efter upp till 6 års behandling. Fåtal fortsätter beh. efter tonåren
- Liten övergående risk för arytmier UNS i gruppen med VOC kort efter insättandet av CS

Långtidseffekter

- ...hittills okända, kan inte bortses ifrån vid fortsatt behandling i vuxenåren liksom vid andra orsaker till HT
- Skall vägas mot riskerna med tillståndet som behandlas

Inför insättning av läkemedel vid ADHD

- **Anamnes** relaterad till hjärt-och lungfunktion med kännedom om läkemedlens verkningsmekanismer
- **Hereditet** arytmirelaterad, plötsliga dödsfall i unga år av oklar orsak, CMP
- **Klinisk us** med BT och auskultation och puls/rytm
- **EKG** tas vid
 - pos. hereditet
 - Blodtryck >95 percentilen för ålder vid 24-timmars-registrering med ambulatorisk blodtrycksmätning. Enstaka förhöjda blodtryck ej tillräckligt
 - Hjärtfrekvens <50/min eller >90/min vid upprepade mätningar
 - Oregelbunden hjärtrytm vid auskultation som inte utgörs av andningsberoende sinusarytmi

Rek om barnkardiologisk bedömning framgår i vårdprogrammet

Relativt ökad risk vid

- Vissa typer av komplexa hjärtmissbildningar
 - Fallots anomali
 - Aortastenos
 - Enkammahjärtan
 - Transposition av de stora kärlen
 - Coronarkärl-anomalier
- Hypertoni före insättning av farm.behandling
- Vid hjärtfrekvensstegring mer än 20 slag/min över ursprungsnivå i vila
och/eller
- Vid blodtrycksstegring mer än 20 mm Hg över ursprungsnivå vid upprepad ambulatorisk tryckmätning

Blodtrycket

- Oscillometrisk BT-mätning efter 5-10 min vila i lugn miljö
- 3 mätningar med en minuts mellanrum
- Sittande
- För ålder och armstorlek anpassad cuff hö överarm
- 1:a mätningen 3-5 mm Hg högre än vid 2:a och 3:e
- Medelvärdet av 2:a och 3:e mätning representerar bästa skattningen.
- Ambulatorisk 24 timmars BT-mätning rekommenderas i de fall då blodtrycket är förhöjt vid tre eller fler påföljande besök

Blodtrycket

Barn med

- Alla bekräftad hypertoni
- Alla med svår blodtrycksstegring (>5–10 mm Hg över **övre** gränsvärdet) – särskilt vid symtom

bör handläggas vid eller i nära samråd med specialistmottagning (pediatrisk nefrolog och/eller barnkardiolog)

Blodtrycket hos den hjärtfriske

Läkartidningen

■ KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

Citera som: Läkartidningen. 2015;112:DERH

Ny svensk standard ger värden för blodtryck hos barn

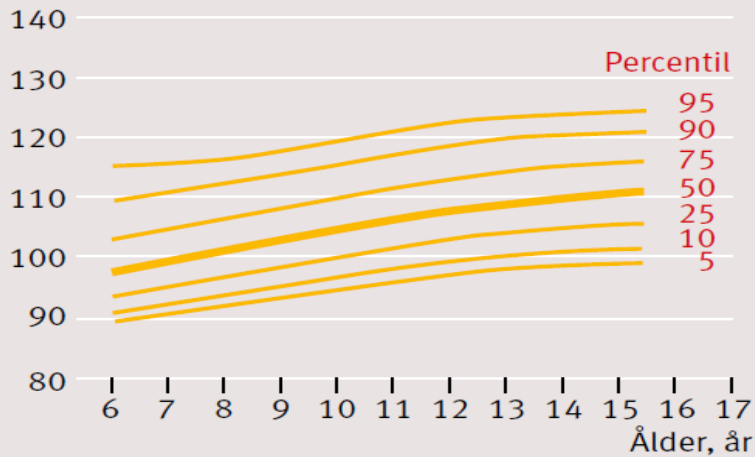
Bättre möjligheter att tidigt upptäcka och behandla barn med hypertoni

MIKAEL NORMAN, professor, överläkare, institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet; neonatalverksamheten, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm mikael.norman@ki.se

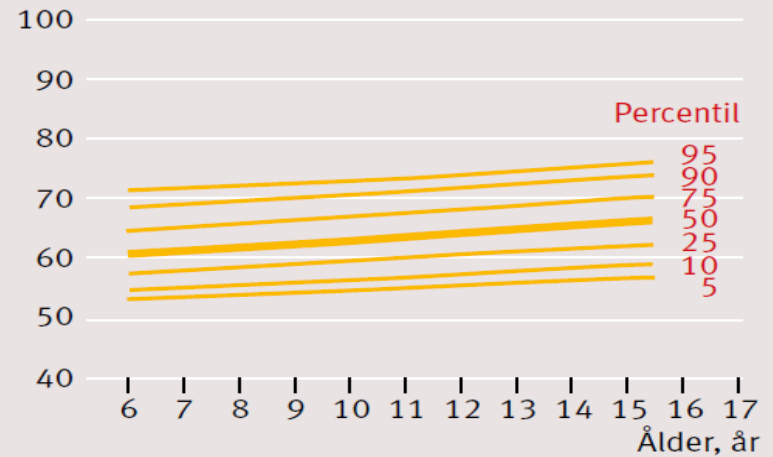
al. Oscillometric casual blood pressure normative standards for Swedish casual hypertension. Am J Hypertens.2014;28(4):459-68

BT svenska flickor

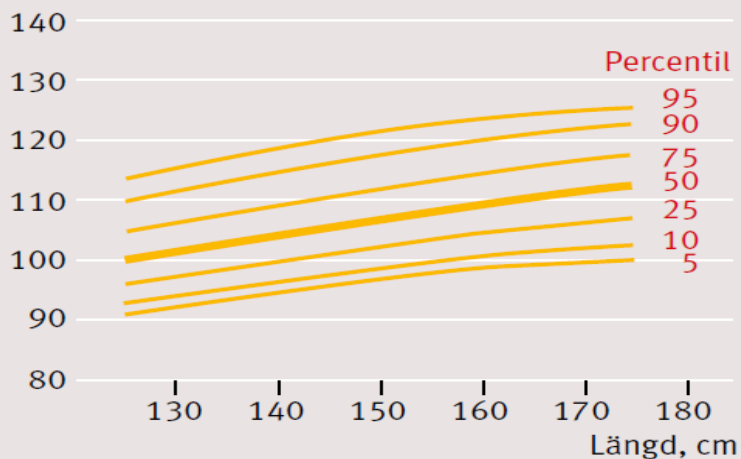
Systoliskt blodtryck, mm Hg



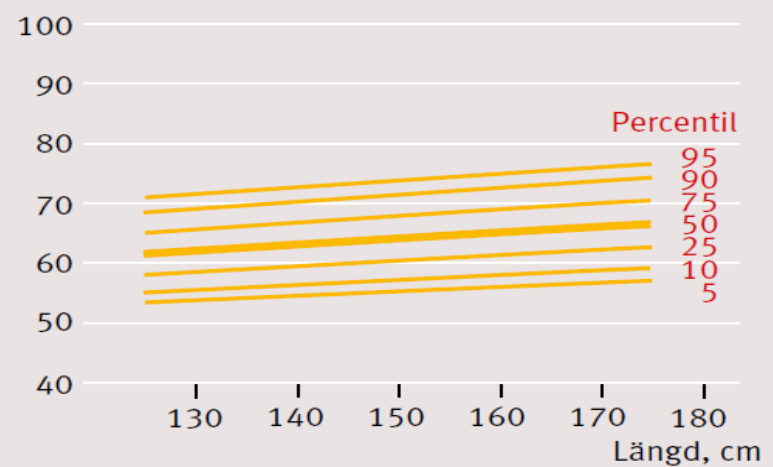
Diastoliskt blodtryck, mm Hg



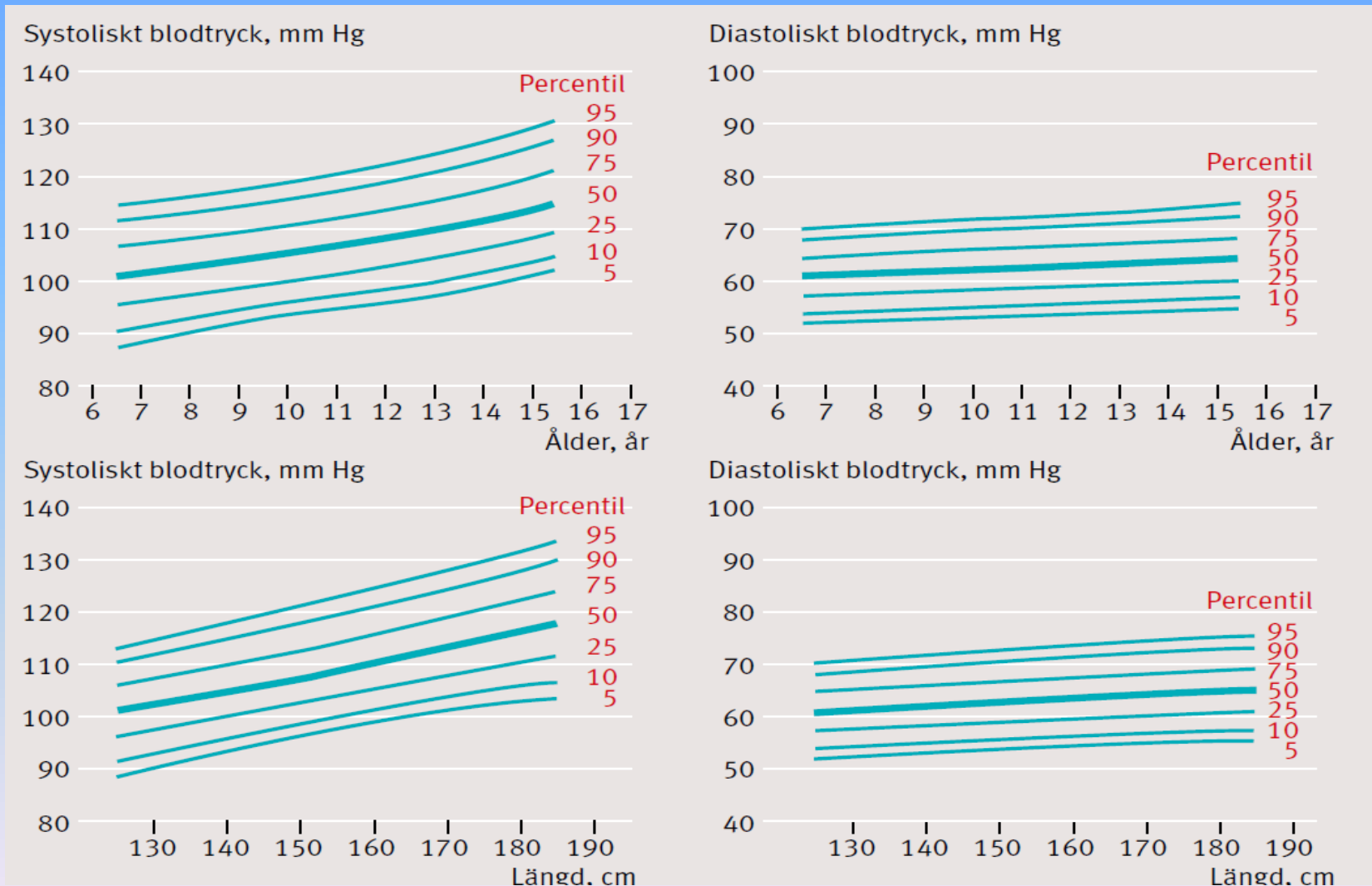
Systoliskt blodtryck, mm Hg



Diastoliskt blodtryck, mm Hg



BT svenska pojkar



Sammanfattningsvis:

- Inga kända korta eller medellånga effekter på hjärtat av förväntad sinus-tackyardi och hypertoni (< 6 års användning enl studier)
- Effekter på hjärtat kan få betydelse om fortsatt behandling i vuxenåldern. Få använder läkemedlen så länge...
- Barn och ungdomar med
 - komplexa hjärtfel
 - Kardiomyopater
 - Jon-kanal-sjd så som LQT, SQT, Brugada, ARVC, CPMVT med fl.
 - WPW-syndrom
 - Tung hereditet hos första-grads-släktingar så som plötsliga dödsfall i låg ålder återupplivning vid hjärtstopp, PM-behov och/eller misstänkt symtomatologi bör handläggas i samråd med barnkardiolog

Sammanfattning fortsättning...

- Hjärtfrekvens och BT ökar och är en känd och förväntad effekt av DA/NA
- Handlägges i första hand av förskrivaren alt.allm.pediatern med stöd av riktlinjerna föreslagna av SBKF. Behöver ingen primär barnkardiologisk bedömning.
- Hos ett fåtal kan dessa biverkningar dock vara potentiellt allvarliga!

Viktigt urskilja dessa !

- Riktlinjerna tänkta som ett verktyg att urskilja de som löper risker med att använda läkemedel mot ADHD och likriktad handläggningen i riket

Sammanfattning forts.....

- Läkemedel vid ADHD vanligen säkra att använda hos hjärtfriska
- Symtom hos behandlade i form av smärtor/obehag i bröstet, hjärtklappning och svimning vanliga och oftast oskyldiga hos i övrigt frisk pat
- Saknar oftast klinisk relevans för fortsatt behandling
- Generellt bör riskerna med behandlingen alltid vägas mot nyttan och riskerna med avstå ingen som i de flesta fall är betydligt större

Tack!



TACK!