

HTA-protokoll
Behandling av ADHD
(Attention-deficit/hyperactivity disorder)
hos vuxna,
med centralstimulerande medel

HTA-projekt ADHD	3
Aktuell sjukdom och vård.....	4
Aktuell teknologi.....	9
Evidens	11
Organisation	15
Osäkerhet	17
Ekonomiska aspekter	18

Bilagor:

Bilaga 1: Inkluderade artiklar

Bilaga 2: Exkluderade artiklar

Bilaga 3: Litteratursökningsprocess inkl referenslista

Bilaga 4: Rekommenderad utredningsmodell av neuropsykiatriska funktionshinder hos vuxna inom VG-regionen

Bilaga 5: Biverkningsrapporter för metylfenidat.

Bilaga 6: Konfidensintervall och oddsratio för studier av medelhög kvalitet.

HTA-projekt ADHD hos vuxna.

1a. Vem är förslagsställare? Namn, verksamhet, sjukhus?

Jan Svedlund, verksamhetschef,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Område 2, Psykiatri Sahlgrenska

1b. Vilka mer står bakom förslaget?

Hans Holmberg
Områdeschef, Område 2, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Medicinska sektorsrådet i psykiatri

1c. Vilka har deltagit i denna HTA-grupp

Karin Olander Carlson, enhetschef/psykolog, Område 2, Psykiatri Sahlgrenska,
Psykiatriskt öppenvårdscentrum Team 1

Christina Jorstedt, biträdande enhetschef-/kurator, Neuropsykiatriska mottagningen, Uddevalla,
psykiatriska kliniken, NU-sjukvården.

Drita Gustafsson, ST-läkare, Psykiatri Sahlgrenska.

Hans Ågren, professor i psykiatri, Sahlgrenska akademien

1.d Övriga medverkande

Stödpersoner från HTA-centrum:

Henrik Sjövall

Lennart Jivegård

Inger Thorin (sekreterare)

Therese Svanberg (bibliotekarie)

Eva Alopaeus (bibliotekarie)

Externa granskare:

Anders Larsson, överläkare, Neurologsektionen, Medicinkliniken SÄS/Borås Lasarett

Åsa Axelsson, Lektor, Med .Dr. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Sahlgrenska akademien
Göteborgs universitet

1e. Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Nej.

Aktuell sjukdom och vård

2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad.

- a) Risk för förtida död.
 b) Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
 c) Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens i regionen.

Uppskattad prevalens: ADHD räknas som en av de vanligaste störningarna inom barn- och ungdomspsykiatri med en prevalens på cirka 3–5 procent. Hos minst hälften av alla med ADHD-problematik under barndomen kvarstår symtom och funktionsnedsättning i vuxen ålder (Rodriguez 2007). Prevalensen av ADHD hos vuxna har beräknats vara ungefär 4,5 procent, vilket enligt Kessler kan vara en underskattning (Kessler 2006). Antal personer folkbokförda i Västra Götalandsregionen var 1 549 343 mars 2008. Utifrån en antagen prevalens räknad på 4 % kan ca 62 000 personer tänkas uppfylla kriterierna för en ADHD diagnos inom VGR. Det faktiska antalet med diagnos F90 (aktivitets- och uppmärksamhetsstörning) är betydligt lägre (Tabell 1-3). Det verkar därför sannolikt att det idag föreligger en betydande underdiagnostik av tillståndet.

Tabell 1 Antal person folkbokförda i VGR med diagnos F90 Aktivitets- och uppmärksamhetsstörning

År	Antal personer			Andel % 18 år och äldre	Andel av befolkningen	
	Totalt	0-17 år	18 år och äldre		0-17 år	18 år och äldre
2000	1 064	938	126	12	0,28	0,01
2001	1 229	1 064	165	13	0,32	0,01
2002	1 482	1 197	285	19	0,36	0,02
2003	1 996	1 617	379	19	0,49	0,03
2004	2 192	1 797	395	18	0,55	0,03
2005	2 595	2 013	582	22	0,61	0,05
2006	3 076	2 163	913	30	0,66	0,08
2007	3 698	2 400	1 298	35	0,74	0,11

Kommentar: En person kan förekomma i flera år om personen erhållit diagnosen flera år, t ex en person som har åsatts diagnoskoden år 2000 och därefter gör besök varje år förekommer alla åren

Källa: Vega och SCB

Tabell 2 Antal västragötalänningar med diagnosen F90 vid regionen sjukhus i slutna vård

År	Antal personer
2003	85
2004	105
2005	135
2006	186
2007	241
2008 tom aug	217
Totalt	715

Kommentar: Samma person förekommer på flera rader om personen vårdats för diagnosen flera år. I totalsiffran ingår dock personen bara en gång

Tabell 3 Antal västragötalänningar med diagnosen F90 som bidiagnos oavsett slutet eller öppen vård

År	Antal personer
2003	651
2004	758
2005	860
2006	1074
2007	1291
2008 tom aug	1191
Totalt	3163

Kommentar: Samma person förekommer på flera rader om personen vårdats för diagnosen flera år.
I totalsiffran ingår dock personen bara en gång

Antal vårdagar för Inneliggande patienter med diagnosen ADHD:

2007 finns det 30 inskrivningar med 661 vård dagar där patienten har F90 som huvuddiagnos
Det finns 119 inskrivningar och 1878 vård dagar, där patienten har ADHD som bidiagnos.

4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård i regionen?

Utifrån den kännedom vi har om handläggningen sker utredning och behandling av ADHD i VGR huvudsakligen inom den psykiatriska öppenvården och/eller vid specifikt inrättade utredningsenheter. Dessa enheter finns i NU-sjukvården (Uddevalla sjukhus), SÅS (Borås Lasarett), Kungälv's sjukhus och vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Mölnåls sjukhus). Inom SKAS (Skaraborgs sjukhus) sker handläggningen av utredningarna idag inom den psykiatriska öppenvården. Fram till hösten 2007 skedde utredningarna på den Neuropsykologiska utredningsenheten, Falköpings sjukhus.

Patienter med ett misstänkt ADHD tillstånd utreds inte inom primärvården eftersom distriktsläkare idag saknar förskrivningsrätt för aktuella preparat.

Under 2007 -2008 har Medicinska sektorsrådet i psykiatri fått förslag på en rekommenderad utredningsmodell av neuropsykiatriska funktionshinder hos vuxna inom VG-regionen. Denna modell är sammanställd av psykiatriker och psykologer i ovanstående nämnda specialistteam (se bilaga 4). Medicinska sektorsrådet kommer att ta ställning till förslaget i november 2008. Psykiatriska kliniker inom SU håller också på att arbeta fram rutiner gällande utredning av neuropsykiatriska tillstånd.

Kort sammanfattning av diagnostiska instrument och utredningsgång (för detaljer se bilaga 4):

A. Exempel på aktuella screeningsinstrument vid misstanke om ADHD, Psykiatri Sahlgrenska

Självskattningar: WURS (Wender Utah Rating Scale - skattning gällande barndom), WRASS 1 b (Wender Riktad ADHD Symtom Skattning – patientversion vuxen ålder), ARSR-v.1.1(vuxen)

Närståendes skattningar: Conners formulär (upp till 10 år), WRASS 2 (anhörigversion)

Bedömerskattningar: WRASS 1 a (intervjuperson), Uppmärksamhet/hyperaktivitet DSM-IV (barn-tonår - vuxen)

Diagnoskriterierna ICD-10 och DSM-IV

ICD-10-kod: F90

DSM-kod: 314.0,314.01,314.09

För diagnos krävs:

A. Antingen (1) eller (2) eller i kombination

(1)Minst sex av symtom på ouppmärksamhet som är beskrivna i DSM-IV skall föreligga och/eller

(2)sex symtom på hyperaktivitet - impulsivitet. De skall ha funnits under minst sex månader och vara så uttalade att de klart stör personens anpassning och inte överensstämmer med personens utvecklingsnivå

B. En del av symtomen skall ha debuterat före 7 års ålder.

C. Belägg för kliniskt signifikant funktionsnedsättning socialt eller i arbete/ studier skall finnas

- D. Symtomen ska föreligga i minst två olika miljöer/situationer som arbete eller hemma.
E. Symtombilden skall inte enbart vara en del av en annan störning och inte bättre förklaras av annan diagnos.

Funktionsskattningar: GAF

B. Exempel på utredningsgång gällande screening vid misstanke om neuropsykiatriskt tillstånd, Psykiatri Sahlgrenska

Totalt antal patientbesök är 4. De tre första utgör nybesöksutredning och screening, det fjärde en återkoppling till patienten. Om utförlig nybesöksutredning är gjord sedan tidigare kan 2 besök för själva utredningen vara tillräckligt. Varje besök bör inte vara längre än 1½ timme

- Nybesöksutredning
3 samtal: DIP-Q – Självskattningsskala för bedömning av personlighetsstörningar, CPRS (S-A) – Psykiatrisk egenbedömning. Screeningsinstrument utifrån frågeställning.

Patienten får samtliga formulär vid första besöket. Man kan vid behov avsätta tid i slutet av besöken för att fylla i formulär. Börja i så fall med screeningsinstrument och ta DIP-Q och CPRS vid sista besökstillfället. Komplettera gärna ifyllda screeningsinstrument med följdfrågor. Fråga vid första besöket vilken anhörig du får kontakta för anhörigskattning. Ta kontakt med personen i fråga. Skicka efter överenskommelsen anhörigskattningar plus ett frankerat kuvert.

- Sammanställning av material
- Återkoppling till team
- Beslut fattas om diagnos, ev. fördjupad utredning, behandling, vårdnivå.
- Återkoppling till patienten (görs av den som screenat patienten)

4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år.

2007 fanns 3698 patienter med diagnosen F 90 inom VGR, varav 1298 tillhörde vuxenpsykiatri (se Tabell 1).

Kö för utredning i mars 2008

NU-sjukvården ca 80 personer; SÄS ca 60 personer; Kungälv's sjukhus ca 35 personer; SU/Mölnåls sjukhus, enheten för autism och ADHD, ca 193 personer (inkl både Autism och ADHD utredningar). Sammanräknat inom VGR således ca 360 personer som väntar på utredning. (Källa: Uppgifterna gällande kö för utredning är framtagna genom kontakt med respektive specialistteam).

Det har inte varit möjligt att få fram uppgifter om exakt hur många som f.n. är under utredning med frågeställning diagnos F90.

Behandling

Behandlingen av ADHD kräver olika former av insatser. Medicinering i form av centralstimulerande medel, vanligtvis metylfenidat (Ritalin, Concerta), är en av dessa insatser. Centralstimulerande medel hjälper till med att återuppta signalsubstanserna noradrenalin och dopamin. Noradrenalin styr vakenhetsgraden medan dopamin reglerar graden av tillfredsställelse. Detta förväntas resultera i att ADHD symtomen minskar och att individen upplever minskad aggressivitet, högre stresstolerans och förbättrad koncentrationsförmåga.

Det förekommer redan idag en betydande förskrivning av Concerta och Ritalin på indikation ADHD hos vuxna. Detta har möjliggjorts genom att Läkemedelsverket beviljat generell dispens för specialister i psykiatri. Data gällande förskrivningen redovisas i Tabell 4+ 5 samt Fig 1. Förskrivningen är betydande och i ökande.

Tabell 4 Förskrivning (kr) av Concerta (metylfenidat) och Ritalin (metylfenidat) i Västra Götalandsregionen under 2006 och 2007 till individer i åldrarna 19 år och uppåt.

	LK Göteborg		LK Nordvästra		LK Mellersta Bohuslän		LK Södra Älvsborg		LK Skaraborg	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007
Concerta	758 655	1 297 643	186 829	456 271	159 410	234 803	120 105	213 944	339 300	491 896
Ritalin	263 636	502 286	64 785	98 149	47 738	69 021	17 213	23 837	63 488	147 575
Ritalin sr	23 789	0	0	0	3 924	0	724	0	0	0
Metylfenidat (totalt)	1 046 080	1 799 929	251 615	554 420	211 071	303 824	138 042	237 781	402 788	639 470

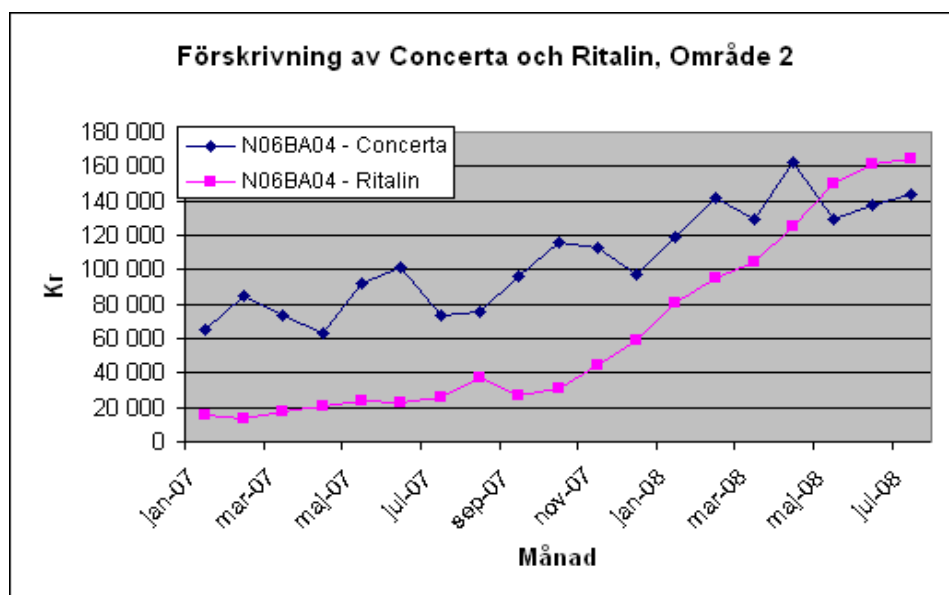
Tabell 5 Förskrivning (DDD) av Concerta (metylfenidat) och Ritalin (metylfenidat) i Västra Götalandsregionen under 2006 och 2007 till individer i åldrarna 19 år och uppåt samt procentuell förändring 2007 jämfört med 2006.

	LK Göteborg			LK Nordväst			LK Mell. Bohuslän		
	2006	2007	Förändring (%)	2006	2007	Förändring (%)	2006	2007	Förändring (%)
Concerta	49 892	89 167	78,7	11 504	30 862	168,3	10 414	15 236	46,3
Ritalin	25 547	41 385	62,0	6 258	7 834	25,2	4 048	6 068	49,9
Metylfenidat (totalt)	76 719	130 561	70,2	17 762	38 696	117,9	14 642	21 304	45,5

Tabell 5 Forts. Förskrivning (DDD) av Concerta (metylfenidat) och Ritalin (metylfenidat) i Västra Götalandsregionen under 2006 och 2007 till individer i åldrarna 19 år och uppåt samt procentuell förändring 2007 jämfört med 2006.

	LK Södra Älvsborg			LK Skaraborg		
	2006	2007	Förändring (%)	2006	2007	Förändring (%)
Concerta	8 046	14 132	75,6	23 567	33 997	44,3
Ritalin	1 549	2 141	38,2	5 835	12 379	112,1
Metylfenidat (totalt)	9 655	16 274	68,6	29 402	46 376	57,7

Fig 1: Förskrivning (kronor) av Concerta och Ritalin, SU/Område 2



4b. Patientens normala väg genom vården.

Den vanligaste remissgången är från primärvård till psykiatri. Det förekommer också handläggning av remisser från Försäkringskassa, Arbetsförmedling, privata utredningsinstanser, socialtjänsten, kriminalvård och BUP. Den största delen av utredningar görs på patienter som redan har en kontakt med psykiatri.

4c. Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Väntetid till utredning (både för patienter från primärvård och från specialistpsykiatri) kan variera mellan 3 månader och 6 år beroende på prioritering. Genomsnittsväntetider för utredning har varit ca 3 år. Utredningen är en god grund för behandlingsplanering, där såväl medicinering som psykologiska och sociala åtgärder är naturliga ingredienser.

4d. Viktigaste kliniska effekter av den föreslagna metoden.

Effekter

Den kliniska erfarenheten är att centralstimulantia ökar uppmärksamhetsförmågan och minskar impulsivitet och hyperaktivitet hos patienter med ADHD.

Biverkningar

Risken för allvarliga biverkningar anses vara mycket låg. I läkemedelsverkets produktmonografi om Concerta (användning på barn och ungdomar) anges huvudvärk, luftvägsinfektioner, magsmärtor, sömnsvårigheter och viktreduktion som de vanligaste rapporterade biverkningarna. En uppdaterad lista över till Läkemedelsverket rapporterade biverkningar för preparatgruppen (barn och vuxna) finns i bilaga 5.

Aktuell teknologi

5a. Namn för teknologi som detta HTA-projekt avser.

Behandling av ADHD med centralstimulerande medel, inom vuxenpsykiatri.

5b. Ange PICO

P (Patients)
I (Intervention)
C (Comparison)
O (Outcome)

P = Vuxna med ADHD, +19 år
I = Metylfenidat (Concerta eller Ritalin)
C = Placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling.
O = Symtomförändring enligt någon form av validerad skala.

5c. Fokusera frågan för aktuell mini-HTA i en mening.

Påverkas ADHD-symtomen hos vuxna patienter med ADHD positivt av behandling med metylfenidat eller derivat därav, jämfört med placebo?

5d. Ämnesord. Ange 3 ämnesord på svenska och engelska.

ADHD
Centralstimulantia
Metylfenidat
Attention-deficit/hyperactivity disorder
Methylphenidate
Central stimulants

Aktuell teknologi forts.

6. Verksamhetens/HTA-gruppens värdering av teknologin samt varför teknologin önskas inför.

I Socialstyrelsens kunskapsöversikt 2004 - Kort om ADHD hos barn och vuxna - står följande att läsa:

"I de flesta fall bör stöd och behandling till vuxna med ADHD förmedlas mångfasetterat och innefatta bland annat information, praktiska råd och strategier som underlättar för personen att leva med funktionshindret. Det kan vara hjälp med att förenkla och strukturera sin tillvaro samt förbättra planeringen i vardagslivet genom att t.ex. schemalägga viktiga aktiviteter. Ibland handlar det om mer omfattande insatser som kräver samverkan med många berörda, som anhöriga, patientföreningar, socialtjänst, missbrukarvård, försäkringskassa, olika utbildningsinstitutioner, AML och eventuell arbetsplats. Medicinering som påverkar ADHD-symtomen kan ibland vara motiverad och då betraktas centralstimulantia som förstahandsmedel."

Framställan:

Återkommer här med en skriftlig framställan om Mini-HTA efter att ha förankrat frågeställningen vid Vuxenpsykiatrisk sektorsrådet den 2 november 2007. Rådet ansåg att frågan har relevans för samtliga sjukhus i regionen och framställan skall således uppfattas som regiongemensam. Frågeställningen gäller i första hand behandling av ADHD med centralstimulerande läkemedel (t.ex..Concerta) inom vuxenpsykiatrin. Sekundärt vore det även värdefullt att kunna belysa evidens och kostnad för icke-farmakologisk behandling exempelvis specialpedagogiska insatser för denna patientgrupp. I en aktuell projektrapport (se Socialstyrelsen hemsida) "Vägledningsdokument – ADHD hos vuxna", utarbetad av en arbetsgrupp på initiativ av Nationell Psykiatrisamordning, ges en kunskapsöversikt som föreslås ligga till grund för utvecklingsinsatser inom området, men ingen systematisk utvärdering av tillgängliga evidens för den fokuserade frågeställningen.

Till bakgrunden hör att indikationen för Concerta, som en del idet totala behandlingsprogrammet för ADHD, är begränsad till barn (över 6 år) och tonåringar. Inom barn- och ungdomspsykiatrin har förskrivningen av centralstimulantia ökat påtagligt under senare år, varför även antalet patienter som står på centralstimulantia och som bedöms vara i behov av fortsatt behandling efter 18 års ålder, och därmed aktualiseras inom vuxenpsykiatrin, gradvis ökar. För behandling inom vuxenpsykiatrin krävs emellertid i dagsläget dispens av Läkemedelsverket. Vuxenpsykiatrin har via sektorsrådet lyft frågan och nominerat Concerta i fördelning av resurser för nya läkemedel/nya indikationer men fått avslag med motiveringen att indikation för behandling med Concerta saknas inom vuxenpsykiatrin. Till bilden hör vidare att Läkemedelsverket för närvarande utreder förslag om upphävande av dagens förskrivningsregler, vilket skulle innebära att det nuvarande dispensförfarandet avskaffas men däremot ingen förändring av indikationsområdet. Även inom vuxenpsykiatrin utförs neuropsykiatriska utredningar vid misstanke om autism/ADHD. Dessa sjukdomstillstånd har hög prevalens i befolkningen där potentiellt behandlingskrävande fall aktualiseras via primärvården och vuxenpsykiatrin till specialenheter för neuropsykiatrisk utredning. Enbart vid Enheten för Autism och ADHD vid Psykiatri Mölndal fanns 163 väntande patienter till utredning varav 135 väntat mer än 90 dagar per april 2007. Med nuvarande remissinflöde och utredningskapacitet är prognosen 247 väntande vid årets slut. Beroende på graden av funktionsnedsättning kommer vuxenpsykiatrin att bli mottagare av en inte obetydlig del av dessa patienter,

För vuxenpsykiatrin utgör dels den ökande strömmen av remisser från BUP och dels nydiagnostiserade fall av vuxna med ADHD i behandlingshänseende en ny behovsgrupp med krav på kostnadskrävande behandling. Om dispensförfarandet vid förskrivning av centralstimulerande läkemedel upphör enligt Läkemedelsverkets förslag kommer förskrivningen inom vuxenpsykiatrin att bli svårkontrollerbar, inte minst mot bakgrund av att dagens situation tvingar fram att indikationen för centralstimulerande läkemedel i klinisk praxis utvidgas till att omfatta vuxna med ADHD. Utvecklingen påskyndas av den politiska intentionen att vårdgarantin skall omfatta neuropsykiatriska utredningar.

För vuxenpsykiatrisk sektorsrådet
Jan Svedlund
Verksamhetschef

7a. På vilka indikationer ska teknologin (enligt PICO) användas?

På patienter med diagnosen F90.0 Aktivitets – och uppmärksamhetsstörning

7b. Var ska teknologin användas?

Inom den psykiatriska verksamheten i VGR.

7c. Antal aktuella patienter per år?

Antal personer med huvuddiagnos F90 i VGR 2007:1 298 (se Tabell 1)

Antal personer i väntan på utredning i VGR 2008: Grov uppskattning ca 360 personer (se fråga 4a)

8a. Nyheter i aktuella teknologin?

Centralstimulantia har blivit alltmer accepterat som behandling vid dessa tillstånd . Några missbruksrisker hos denna definierade grupp patienter har hittills inte observerats .

8b. Vilka befintliga metoder kan ersättas eller kompletteras av den nya teknologin?

Annan farmakologisk, huvudsakligen symptomatisk, behandling. Alternativa behandlingar är strukturerade och/eller pedagogiska behandlingsprogram och/eller psykoterapi. Pedagogiska program kan troligen effektiviseras genom tillägg av centralstimulantia.

8c. Kan de ersättas?

Nej, kompletteras men knappast ersättas.

Evidens

Systematisk litteratursökning i samråd med biblioteket.

9. Från januari 2008 (med ett antal uppdateringar, den senaste i oktober 2008) utförde biblioteket sökningar i bl.a. PubMed, Cochrane och ett antal HTA-databaser, samt genomgång av referenslistor. Sammanlagt hittade man 393 artiklar, varav 341 kunde sorteras bort på abstractnivå. 18 artiklar, inklusive 2 systematiska översikter, har granskats enligt mall och utgör underlag för rapporten. Sökstrategier, databaser, inklusions- exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning utfördes av två bibliotekarier, bortsortering av abstracts och en första omgång artiklar gjordes även tillsammans med en av projektledarna.

För svar på frågorna 9a-e hänvisas till bilaga 3.

9a. Sökstrategi**9b. Inklusions- och exklusionskriterier för artiklar (exvis engelska språket, tidsperiod etc)****9c. Limitering****9d. Urvalsprocessen**

här redovisas urvalet av artiklar i en grafisk modell.

9e. Referenslista**10a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin baserat på litteratursökningen**

Sökningen genererade 16 originalartiklar, samtliga RCT (randomiserade, kontrollerade prövningar), och två metaanalyser. Tre av originalartiklarna baserades på missbrukarpopulationer enbart och hade som primärt utfallsmått även återfall i missbruk, och utvärderades därför separat. Av de 13 artiklarna på oselektade ADHD-populationer och med utfallsmått ADHD symptom mätt med validerade skalor, bedömdes sex vara av medelhög kvalitet och sju av låg kvalitet. Det totala patientantalet i dessa studier var 1265 patienter (se Tabeller i bilaga 1). Majoriteten av studierna var korttidsstudier (2-3 veckor per behandlingsarm) med cross-over design. Man använde som regel dositrering, vilket kan vara problematiskt i placeboarmen. Materialet som helhet hade svagheter vad gäller extern validitet, dvs frågetecknen vad gäller patientmaterialets representativitet för ADHD-populationen som helhet. Artiklarna med låg kvalitet hade dessutom betydande brister i intern validitet. Vad

gäller precisionsvariabeln bygger analysen på antagandet att förändringar i symptom mätt med de använda symptomskalorna verkligen avspeglar en klinisk verklighet. Detta bedöms som sannolikt men är i strikt mening obevisat. Man skall också komma ihåg att det här rör sig om korttidsstudier, dokumentation för effekter av långtidsbehandling saknas än så länge .

12/13 artiklar baserade på blandade ADHD-patienter påvisade en signifikant bättre effekt av metylfenidat (eller derivat därav) på ADHD-symptom, jämfört med placebo. 6 var av medelhög kvalitet och sju av låg kvalitet. Enligt SBU:s standardkriterier för evidensgradering (se under punkt 10c) ger detta ett begränsat vetenskapligt underlag (evidensgrad 3). I situationer där det finns ett betydande antal randomiserade studier av medelhög kvalitet med tydliga effekter som pekar i samma riktning kan evidensgraden höjas till **måttligt stark (evidensgrad 2)**. Att detta var fallet framgår vid kalkylering av konfidensintervall och odds ratio i de studier som av gruppen bedömdes ha medelhögt bevisvärde (bilaga 6).

Litteratursökningen identifierade även två försök till metaanalyser av motsvarande litteratur (Faraone 2004 och Peterson 2008), bägge med betydande brister. Faraone (2004) baserade sin analys även på artiklar med mycket små material och av låg kvalitet. Peterson (2008) presenterade en metaanalys som visade en positiv effekt på ADHD-symptom för både kortverkande och långverkande MPH. Man inkluderade emellertid även paroxetine- och amfetamin-behandlade patienter i metaanalysen (ligger utanför aktuell rapport), samt blandade studier gjorda på ADHD- och missbrukarpopulationer. Exklusions/inklusionskriterier och grund för exklusion av enskilda studier saknas också. Även denna metaanalys (som är positiv för metylfenidat) bedömdes därför vara av låg kvalitet. Någon metaanalys av hög kvalitet finns således inte i litteraturen, varför evidensgraden för slutsatsen (=att metylfenidat eller derivat därav gynnsamt påverkar ADHD-symptom) förblir 2 (= måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vi fann därutöver tre studier, samtliga av låg kvalitet, gjorda på renodlade missbrukarpopulationer, med kombinerade utfallsmått ADHD symptom och återfall i missbruk. Vi noterade att dessa studierna hade en längre uppföljning än de rena symptomstudierna (14, 8 och 12 veckor). Samtliga var negativa vad avser effekt av metylfenidat på återfall i missbruk och bara en var positiv vad gäller ADHD-symptom. Evidensgraden för en effekt av metylfenidat eller derivat därav på återfall i missbruk blir därför **4, dvs vetenskapligt underlag saknas**.

10b. Redovisa inkluderade artiklar i tabell enligt principerna i Vägledning.

Se bilaga 1

10c. Redovisa exkluderade artiklar i tabell enligt principerna i Vägledning.

Se bilaga 2

Gradering av evidensstyrka enligt SBU mall

1	2	3.	4.
Starkt vetenskapligt underlag	Måttligt starkt vetenskapligt underlag	Begränsat vetenskapligt underlag	Otillräckligt vetenskapligt underlag
Minst 2 studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.	1 studie med högt bevisvärde + minst 2 studier med medelhögt bevisvärde.	Minst 2 studier med medelhögt bevisvärde.	Annat underlag: Vad?

Kriterier för bevisvärde av enskilda artiklar

Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad.

Kan vara en stor, randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av behandlingsform.

För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter:

Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande.

För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

Lågt bevisvärde

Skall ej ligga som en enda grund för slutsatser, t.ex. studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått - respektive inte fått behandling), stora bortfall eller andra osäkerheter.

För övriga områden; Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier

Evidens, forts

11. Medför den nya teknologin andra effekter och risker?

Tänkbara positiva effekter:

- Färre bil- och mc-olyckor
- Lägre kriminalitet
- Mindre missbruk
- Mindre sjukfrånvaro
- Högre livskvalité

Tänkbara negativa effekter:

- Halvlegala bantningspreparat.
- Försäljning på svarta marknaden

Risker:

Risken för missbruk av CS anses vara mycket låg om läkemedlet endast används i det medicinska sammanhanget (Teeter 2004).

12a. Pågående vetenskapliga studier?

Karolinska Institutet har en pågående RCT: "Effekt av metylfenidat/placebo på risken för återfall hos fängelsedömda personer med amfetaminberoende och ADHD."

På US.National Institutes of Health hemsida www.clinicaltrials.gov finner man 14 pågående studier om MPH behandling av vuxna med ADHD.

Enligt uppgift kommer en rapport om en workshop i november angående ADHD vuxna behandling (Sos) På Norrtälje anstalten pågår en studie med syftet att se om medicinering med metylfenidat och psykosocial behandling mot ADHD symtom minskar risken för återfall i missbruk och kriminalitet.

12b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

Inom VGR förskrivs centralstimulantia på samtliga psykiatriska kliniker. Används även på andra sjukhus utanför VGR-regionen.

12c. När kan den nya teknologin börja användas?

Idag finns det inget centralstimulerande preparat som är godkänt på indikationen ADHD och vuxna. Frågan ställdes till läkemedelsföretaget Janssen-Cilag som äger produkten Concerta, när i tid detta kan bli aktuellt för deras produkt. Per-Olof Gustafsson, Nordic Brand Leader Concerta, svarade att tidsplanen är väldigt svår att uttala sig om eftersom det beror på när deras studier som genomförs i Europa är klara. Han skulle tro att det rör sig om ett eller två år, inkludera den tid det tar för att godkänna indikationen.

Sedan 2002 har centralstimulantia förskrivits till vuxna med ADHD, baserat på ett dispensförfarande från Läkemiddelsverket (se framställan från Jan Svedlund under punkt 6).

13. Rekommenderas teknologin redan nu av nedanstående? (Socialstyrelsen, specialistföreningar, sektorsråd)

Framtagning av riktlinjer pågår, enligt uppgift skall det också komma en rapport från en av Socialstyrelsen anordnad workshop i november -08.

14a. Etiska frågeställningar som uppkommer om den nya teknologin införs - eller inte införs - i rutinsjukvård i regionen?

Problem som kan uppkomma om teknologin införs:

- Missbruk
- Undanträngningseffekter inom en pressad psykiatri.

Frågor som kan uppkomma om teknologin inte införs:

- Hur hantera dessa patienter?
- Försämrade livskvalitet för patienterna, ökad risk för missbruk, ökad belastning av socialförsäkringssystemet etc.

14b. Den nya teknologins värde, enligt projektgruppens uppfattning, jämfört med den nuvarande teknologin, för berörda patienter?

- Symtomlindring i form av bättre koncentration – och uppmärksamhetsförmåga
- Mindre agitation, oro och ilska
- Bättre impuls kontroll
- Större förmåga att vara laglydig

14c. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Gruppen vuxna ADHD-patienter är stor. Enligt artikel i Läkartidningen: "En ännu opublicerad studie vid en psykiatrisk mottagning i Lund visade sig drygt 20 procent av oselektade allmänpsykiatriska patienter efter screening och utredning dessutom uppfylla kriterierna för ADHD [Lena Nylander, Lund, pers medd, 2005]" (Brar, 2006). En resurs- och kostnadskrävande utredning och behandling av dessa patienter riskerar leda till undanträngningseffekter inom en resursknapp psykiatri, dvs andra diagnosgrupper riskerar att få mindre resurser i form av utredning, behandling och uppföljning.

Organisation

15. Medför den nya teknologin konsekvenser för personalen?

Enligt projektgruppens uppfattning krävs en strukturerad utredning (se bilaga 4) innan diagnossättning och behandling. Inom den psykiatriska öppenvården får detta följande konsekvenser:

- En strukturförändring av nuvarande arbetssätt måste ske.
- En ökad tid för samverkan inom teamen p.g.a. att flera yrkeskategorier gör sin del i en och samma utredning.
- Behandlingen av dem som får en ADHD diagnos och som ska sättas in på centralstimulantia skapar behov av en regelbunden läkarkontakt och kontakt med sjuksköterska/ behandlare för uppföljning. Bristen på läkare med forskrivningsrätt medför en utebliven behandling och uppföljning och därmed en ökad belastning för personalen
- Utbildningsbehovet ökar
- Ökad samverkan med kommunen och eventuell habiliteringsverksamhet

Sammanfattningsvis kan man förvänta sig en ökad arbetsbelastning för personalgruppen.

Den nya teknologin kan även komma att medföra en ökad arbetstillfredsställelse, mindre risker för hot och våld och bättre behandlingsresultat om det ges optimala förutsättningar för utredning och behandling.

16. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Avlastning för andra kliniker när det gäller patienter med plötsligt och våldsamt beteende. Mindre belastning för primärvården.

Ekonomi

Uppgifter hämtade från ekonomiavdelningen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU)

17. Nuvarande kostnader.

Läkemedelskostnader

Tabell 7 Kostnad för läkemedel och antal patienter med F90 diagnos

År	Tkr Im	Ant pat	
2006	2 050	913	Faktiska kostnader
2007	3 535	1 298	Faktiska kostnader
2008	6 096	1 845	Extrapolerat med samma ökning som mellan 2006 och 2007
2009	10 511	2 624	Extrapolerat med samma ökning som mellan 2006 och 2007

Kostnaden för centralstimulerande läkemedel ökade kraftigt mellan 2006 och 2007 i regionen. Om kostnadsökningen fortsätter i samma takt vad gäller både antal patienter och kostnad för läkemedel bedöms kostnaden för centralstimulerande läkemedel bli drygt 6 000 tkr år 2008.

Utredning

Inom VGR genomförs neuropsykiatriska utredningar som i stora drag liknar varandra. Den sammanlagda tiden för en fullständig utredning är ca 40 timmar. Genomsnittlig kostnad beräknat på läkare, psykolog, kurator och arbetsterapeut är 250 kr/tim. Totala lönekostnaden för en neuropsykiatrisk utredning är upp till ca 10 000 kronor/patient. Den optimala tiden för en klinisk användbar utredning ses för närvarande över.

18a. Förväntade kostnader med nya teknologin?

Se Tabell 7 (läkemedelskostnader enbart)

18b. Lägg till eventuella investeringar.

- Kostnad för personalförstärkning inom yrkesgrupperna läkare, kurator, psykolog och arbetsterapeut
- Inköp av utredningsmaterial. Ett internationellt material som ofta används i forskningssyfte är CAARS (Conners Adult ADHD Rating Scales, kostnad 270\$) . För att få använda materialet krävs licens i regionen. Materialet vore värdefullt att inhandla till samtliga enheter som utreder. Det finns ett annat material utarbetat av Russel Barkley gällande själv- och anhörigskattning kan också användas om copyright kan lösas.
- Kostnad för utbildningsinsatser.

18c. Ange startkostnader för apparatur, om-/nybyggnad, utbildning etc för att nya teknologin ska kunna användas.

- Lokaler
- Testdatorer
- Projektorer

18d. Sammanfattade förändringar för sjukvården i drifts- och ekonomiska termer. Effekter på exempelvis vårdtider, diagnostiska kostnader, IVA-tider.

Läkemedelskostnaden är bara en del av den ökande kostnaden . En annan kostnad är de strukturella - och organisatoriska förändringar som krävs för att genomföra utredningar för att klara vårdgarantin. Som exempel kan nämnas nya mottagningar som behöver startas upp för detta ändamål.

19. Totala kostnadsförändringar.

Läkemedelskostnad: Behandlingskostnaden uppgår till 20-25 kronor/dygn, dvs upp till 5 000kr/behandlad patient och år. Vid en (konservativt) uppskattad målpopulation på 10 000 individer i VGR ger detta en årlig läkemedelskostnad av ca 50 milj. kr.

Screening:

Kostnaden för screeningutredning uppskattas till ca 2 000/patient. Om sjukdomsprevalensen är så hög som 4% (se fråga 3) innebär detta en mycket hög utredningskostnad. Vid en konservativt uppskattad målpopulation (10.000, dvs samma som för läkemedelskostnaden) ger detta en "engångskostnad" av 20 miljoner.

Fördjupad utredning:

Upp till 10 000/patient; om detta görs på var 10:e patient generas en engångskostnad av 10 miljoner.

Det saknas idag data gällande effekter av långtidsbehandling, vilket utgör grunden för beräkningen av de årliga läkemedelskostnaderna. Siffrorna vad gäller utredningskostnaderna är mycket osäkra bl.a. pga osäkerhet vad gäller målpopulationens storlek.

20. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget?

Nej

21a. Finns hälsoekonomiska analyser?

Ej analyserat

21b. Ange i så fall kunskapsläge/evidens samt värdering av kostnadseffektiviteten enligt SoS klassifikation.

Kan ej bedömas

Osäkerhet

22. Osäkra bedömningar?

Ja (osäkerhet om effektens kliniska relevans, effekter av långtidsbehandling samt målpopulationens storlek).

23a. Viktiga kunskapsluckor?

Utfallsvariabeln i litteraturen är indirekta (symptom mätta med olika skattningsskalor). Studier baserade på mer direkta och objektiva kliniska utfallsvariabler (t.ex. funktion i familj och arbetsliv) saknas. Det finns också en brist på kunskaper gällande sjukdomens konsekvenser och relationer till andra psykiatriska och socialt dysfunktionella tillstånd.

23b. Föreslå kortfattat eventuellt studieupplägg.

23c. Om en (randomiserad) kontrollerad studie inte anses genomförbar -beskriv kortfattat ett protokoll för prospektiv uppföljning av behandlade patienter (befintligt eller nyskapat protokoll)

23d. Beskriv kortfattat vad ni eventuellt vill ha hjälp med

Sammanfattning

24. Sammanfattning av HTA-projektet.

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att korttidsbehandling med metylfenidat därav lindrar ADHD-symptom, mätta med validerade symptomskalor, hos vuxna ADHD-patienter, jämfört med placebo (evidensgrad 2 enligt SBU:s kriterier).

Det saknas vetenskapligt underlag för att behandling med metylfenidat eller derivat därav påverkar risken för återfall i missbruk vid kokain och/eller opiatmissbruk (evidensgrad 4)

Metod och målgrupp:

Behandling av vuxna patienter med ADHD-symptom med centralstimulerande medel

P I C O

- P =** Vuxna med ADHD, +19 år
I = Metylfenidat (Concerta eller Ritalin)
C = Placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling.
O = Symtomförändring enligt någon form av validerad skala.

Frågeställning:

Påverkas ADHD-symtomen hos vuxna patienter med ADHD positivt av behandling med metylfenidat eller derivat därav, jämfört med placebo?

Studerad patientnytta och risker

ADHD-symtom mätt med validerad skattningsskala. Biverkningar av läkemedlen.

Etiska frågeställningar:

Ev. risk för missbruk. Undanträngningseffekter inom en resursknapp psykiatrisk vård.

Ekonomiska aspekter

Uppskattningen av de årliga kostnaderna för ett brett införande blir i storleksordningen 50 milj/år i VGR. Till detta kommer betydande årliga utredningskostnader som i storleksordningen några tiotals miljoner/år. Siffrorna är mycket osäkra beroende framförallt på frågetecken vad gäller storleken på den population som skulle ha nytta av läkemedelsbehandling vid ett eventuellt införande.

Övrigt

Övriga kommentarer.

Uppemot 77 procent av vuxna med ADHD uppfyller kriterierna för en eller flera andra psykiatriska diagnoser (Biederman 1993). Exempelvis är ångestsyndrom, depression, bipolär sjukdom, personlighetsstörning (framför allt antisocial och borderline) och missbruksproblem betydligt vanligare hos personer med ADHD än i normalbefolkningen.

I framtiden skulle screeningen av de neuropsykiatriska tillstånden kunna förenklas och utföras av primärvård och en fördjupad psykiatrisk utredning göras inom ordinarie specialistpsykiatri. En fördjupad neuropsykiatrisk/psykologisk utredning kan sedan göras på selekterade patienter, t. ex sådana med komplicerad samsjuklighet. Detta skulle dels underlätta handläggningen av de remisser som idag kommer med enbart frågeställningen ADHD och dels hjälpa patienten att i ett tidigare skede få belyst sina svårigheter. Som det är idag kan en patient remitteras till specialistpsykiatri för screening, där det visar sig i screeningen att patienten inte har denna diagnos och då remitteras tillbaka till sin vårdcentral. Det är heller inte sagt vilket GAF- värde en patient med ADHD ska ha för att kvalificera sig för en utredning. För övriga diagnosgrupper (förutom bipolär sjukdom) är GAF-värdet enligt den vertikala prioriteringen mellan specialistpsykiatri och primärvård satt till 50.

Utlåtande från Kvalitetssäkringsgruppen

Behandling av ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) hos vuxna med centralstimulerande medel.

HTA-kvalitetssäkringsgruppens har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin.

Denna HTA-rapport har genomförts på begäran av Jan Svedlund, verksamhetschef psykiatri inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset, med stöd av medicinska sektorsrådet i psykiatri samt områdeschef Hans Holmberg. En arbetsgrupp har utsetts av berörd verksamhetschef, Jan Svedlund. Från HTA -centrum har Henrik Sjövall och Lennart Jivegård fungerat som stödpersoner. HTA-rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Anders Larsson, och Åsa Axelsson. Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2008-10-22.

Frågeställning: Påverkas ADHD-symptom hos vuxna patienter med ADHD positivt av behandling med metylfenidat eller derivat därav, jämfört med placebo?

PICO:

P= Vuxna med ADHD, 19 år -

I= Metylfenidat (Concerta eller Ritalin)

C= Placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling

O= Symptomförändring enligt någon form av validerad skala.

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp:

ADHD betecknar ett symptomkomplex som innebär en betydande risk för sociala funktionsstörningar, missbruk och nedsatt arbetsförmåga. Utredningen gäller korttidsbehandling med metylfenidat eller derivat därav på vuxna patienter med diagnos ADHD enligt gällande diagnoskriterier, jämfört med placebobehandling. Utfallsvariabeln har varit ADHD-symptom mätt med validerade symptomskalor. Separat analys har gjorts av studier på oselektade ADHD-populationer och renodlade missbrukarpopulationer. Eftersom det finns ett betydande antal RCT (randomiserade, kontrollerade studier) med denna frågeställning har analysen begränsats till denna studietyp. En detaljerad kartläggning av biverkningsmönstret har inte bedömts ingå i uppdraget, eftersom läkemedlen redan är registrerade för användning på barn och ungdomar med ADHD-diagnos. Till Läkemedelsverket inrapporterade biverkningar för preparaten anges i separat bilaga.

Evidensläge för studerad utfallsvariabel (ADHD-symptom mätt med validerad skala) :

12 av 13 funna artiklar baserade på oselektade ADHD-patienter redovisade en signifikant gynnsam effekt av metylfenidat (eller derivat därav) på ADHD-symptom, jämfört med placebo. Effektens storlek bedöms som måttlig. Sex av dessa arbeten bedöms vara av medelhög kvalitet och sju var av låg kvalitet. Samtliga arbeten av medelhög kvalitet visade entydiga resultat till fördel för metylfenidat. Evidensgraden för slutsatsen blir därför enligt SBU:s riktlinjer 2 (= **måttligt starkt vetenskapligt underlag**). Slutsatsen gäller enbart för korttidsstudier (enstaka veckor) och utfallsmått ADHD-symptom mätt med validerade skalor. Vetenskapligt underlag saknas gällande både långtidseffekter och objektiva funktionsrelaterade utfallsvariabler (social funktion, arbetsförmåga etc).

Vad gäller isolerade missbrukspopulationer med utfallsmått ADHD-symptom respektive återfall i missbruk identifierades tre studier. Samtliga dessa studier bedömdes vara av låg kvalitet och i ingen studie påvisades någon effekt av metylfenidat på återfall i missbruk, jämfört med placebo. Bara en av dessa tre studier visade en signifikant gynnsam effekt av metylfenidat på ADHD-symptom, jämfört med placebo. Evidensgraden för en effekt av metylfenidat eller derivat därav på missbruk blir därför 4, dvs. **otillräckligt vetenskapligt underlag**.

Risker

Risker har inte detaljanalyserats inom ramen för projektet, eftersom läkemedlen redan är godkända för användning på barn och ungdomar med ADHD. Rapporterade biverkningar för preparaten bifogas rapporten som bilaga. Vid användning hos vuxna finns dessutom en risk för missbruk som av psykiatrisk expertis bedöms som ringa.

Etiska aspekter:

Det är ett etiskt dilemma att en terapiform är införd i klinisk praxis utan att en samlad bedömning av evidensläget föreligger.

Eftersom den vuxna ADHD-populationen beräknas vara stor (upp till 4% av befolkningen) skulle en utbredd användning av läkemedlen kunna skapa betydande risker för undanträngningseffekter inom psykiatrisk vård

Ekonomiska aspekter

Det finns en stor osäkerhet om målpopulationens storlek. Eftersom data gällande långtidseffekter saknas är det dessutom osäkert hur länge behandlingen skall pågå. En konservativ uppskattning av målpopulationen till 10.000 individer i VGR skulle vid kontinuerlig behandling ge en årlig läkemedelskostnad om ca 50 milj kr. Till detta kommer en betydande utredningskostnad för att identifiera lämpliga patienter.

Sammanfattning och slutsats

Korttidsbehandling med metylfenidat eller derivat därav har en signifikant bättre effekt än placebo på ADHD-symptom hos vuxna patienter med diagnos ADHD (evidensgrad 2, måttligt starkt vetenskapligt underlag). Effektens storlek bedöms som måttlig och data gällande långtidseffekter saknas. Biverkningarna bedöms som rimliga med ett frågetecken gällande missbruksrisk. Målpopulationen anses vara stor, läkemedlen är relativt dyra och identifiering av rätt patienter för behandling kommer att kräva en omfattande och kostsam utredning. Införande av behandlingen beräknas generera årliga kostnader av 50-70 milj kronor/år vilket kan skapa betydande undanträngningseffekter inom psykiatrin. Det finns ett stort behov av långtidsstudier.

Göteborg 2008-10-22
För HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Christina Bergh
Ordförande
Litteraturlista: enligt redovisning i HTA-protokoll

HTA-kvalitetssäkringsgruppens:

Eva Alopaeus	Ola Samuelsson
Åsa Axelsson	Henrik Sjövall
Björn Fagerberg	Annika Strandell
Hans Hedelin	Therese Svahnberg
Lennart Jivegård	Mikael Nilsson
Anders Larsson	
Peter Lingström	

Statement from the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden

Treatment of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults with central stimulants

Question at issue:

Are ADHD symptoms positively affected, in adult patients with ADHD, treated with methylphenidate or its derivatives, compared with placebo?

PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P= Adults with ADHD.
- I= Methylphenidate (Concerta or Ritalin).
- C= Placebo, other pharmacological treatment, no treatment.
- O= Symptom alteration according to any validated scale.

Summary of the health technology assessment:

Method and target group:

ADHD represents a symptom complex that involves a substantial risk of social dysfunction, substance abuse and reduced capacity to work. The HTA addresses short-term treatment with methylphenidate or derivatives thereof, in adult patients with diagnosed ADHD, according to current diagnostic criteria, compared with placebo treatment. The outcome variable was ADHD symptoms measured with validated symptom scales. Separate analyses were made for studies on unselected ADHD populations, as well as on abusing populations. Since there was a significant number of RCTs (randomized controlled studies) addressing the issued question, the analyses were limited to include only studies with RCT design. A detailed mapping of the adverse events was not included in the project, since these drugs already are registered for use in children and adolescents with ADHD diagnosis. The side effects that have been reported to the Medical Products Agency, Sweden (Läkemedelsverket) are listed in an enclosed document.

Level of evidence for studied patient benefit (ADHD symptoms measured with a validated scale):

12 out of 13 identified articles, that were based on unselected ADHD patients, reported a significant beneficial effect of methylphenidate (or its derivatives) on ADHD symptoms, compared with placebo. Effect size is considered as moderate. Six of these studies are considered of moderate quality, and seven of low quality. All studies of moderate quality showed unequivocal results in favor of methylphenidate. Level of evidence for the conclusion is thus in accordance with SBU's guidelines 2 (= **moderately strong scientific evidence**). The conclusion applies only to short-term studies (a few weeks) and for the outcome ADHD symptoms measured with validated scales. Scientific support is lacking regarding both long-term effects and objective, function-related outcome variables (social function, work, etc.).

With regard to isolated abusing populations, with outcome ADHD symptoms and/or relapse into abuse, three studies were identified. All of these studies were considered to be of low quality, and none of the studies revealed any effect of methylphenidate on relapse into abuse, compared with placebo. Only one of these three studies showed a significant favorable effect of methylphenidate on ADHD symptoms compared to placebo. The level of evidence for the effect of methylphenidate or its derivatives on abuse will therefore be 4, ie. **insufficient scientific evidence**.

Risks:

Risks have not been analyzed in detail within the framework of the current project, since these drugs are already approved for use in children and adolescents with ADHD. Reported side effects of the substances are appended to the report. When used in adults there is also a risk for abuse that is considered as low by psychiatric expertise.

Ethical aspects:

It is an ethical dilemma that a therapeutic approach is introduced into clinical practice without a prior assessment of the scientific evidence. Since the adult ADHD population is expected to be large (up to 4% of the population) a widespread use of these drugs may create significant displacement risks within psychiatric care.

Economical aspects

There is a great degree of uncertainty regarding the magnitude of the target population. Because data on long-term effects is missing, it is also uncertain how long the treatment should last. A conservative estimate is that with a target population to 10,000 individuals in the Västra Götaland Region, Sweden, continuous treatment with central stimulants would result in an annual drug cost of around 50 million SEK. To this amount should be added a substantial investigation cost to identify suitable patients.

Concluding remarks

Short-term treatment with methylphenidate or its derivatives has a significantly better effect than placebo on ADHD symptoms, in adult patients with ADHD diagnosis (evidence level 2, moderately strong scientific evidence). Effect size is considered moderate and data on long-term effects are lacking. Side effects are considered to be acceptable, with a question mark regarding abuse risk. The target population is considered to be large, and the drugs are relatively expensive. Moreover, the identification of the right patients for treatment will require an extensive and costly diagnostic workup. Introduction of the treatment is expected to generate an annual cost of 50-70 million SEK, which may create significant risks of displacement within psychiatry. There is a great need for long-term studies.

On behalf of the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Göteborg, Sweden, 2008-10-22.

Christina Bergh, Professor, MD.

Head of Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Bilaga 1

Redovisa inkluderade artiklar

Utfallsmått: ADHD-symptom, kokainkonsumtion (fetstil)

nr	Författare,år	Land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions-resp. kontrollgrupp	Bevis värde
5	Biedermann, 2006	US	Outpatients, University Hospital. Placebo/Oros-MPH w. titration. 6 week study, two parallel arms. 204 patients assessed, 149 included, 141 completed.	Initial symptom score 35; at 6 weeks placebo 20, MPH 14 (MPH>placebo).	medel
7	Boonstra, 2005	Netherlands	Referral cases, University Hospital Two 3-week periods w placebo/Mph, 1 week washout (crossover). Titration of dose. 43 randomized, 43 completed.	Outcome continuous performance test. Modestly improved performance (10-20%) with MPH versus plac (MPH>placebo)	lågt
8	Bouffard, 2003	Canada	Referral cases, University Hospital MPH/placebo 10/15 mg x 3. 4+4 weeks with Crossover. 93 assessed, 38 included, 30 completed.	15-30% improved performance with MPH>placebo.	lågt
9	Carpentier, 2005	Netherlands	Inpatients in open addiction treatment facility Four treatment periods of 2 weeks each. No titration, increased dosage to 45 mg/d. Crossover. Assessed not stated, randomized not stated, 25 completed.	Outcome Dutch version of ADHD rating scale IV, clinical observation. 30% improvement on three different scales (MPH>placebo)	lågt
18	Jain, 2007	Canada	Referral cases, multicenter, University Hospitals. MLR MPH 10-80 mg once daily/placebo with crossover. Dose titration during 1-3 weeks. 54 assessed, 50 randomized, 39 completed.	Outcome CGI global improvement scale, Conners ADHD index. 48% "very much improved" on MPH, versus 23% on placebo (MPH>plac)	medel

nr	Författare,år	Land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions-resp. kontrollgrupp	Bevis värde
20	Kooij, 2004	Netherlands	University Hospital. MPH/placebo, two 3-week periods, one week washout in between. Dose titration. 108 assessed, 45 randomized, 45 completed.	Outcome CGI ADHD severity scale, 30% improvement required. 38% improved with MPH, 7% with placebo (MPH>placebo)	medel
22	Kuperman, 2001	US	Advertisements, University Hospital MPH/bupropion/placebo, 8 weeks, parallel arms, no crossover. Assessed not stated, randomized 37, completed 30.	Outcome improval on CGI scale for ADHD symptoms. No significant difference in primary outcome (MPH=placebo).	lågt
24	Levin, 2007	US	Cocaine addicts, advertisement, Community Hospitals (NY) Sustained release MPH/placebo. Titration up to 40 mg/d. 14 week study. 1125 assessed (!), 106 randomized, 47 completed (!).	Outcome >30% improvement of AARS scores, cocaine positive weeks. No significant differences (MPH=plac)	lågt
25	Levin, 2006	US	University Hospital, cocaine addicts in methadone treatment programmes Plac/MPH/bupropion. 2 week titration, 8 week maintenance. Dose titration. 2715 assessed, 115 randomized, 98 completed.	> 30% improvement of AARS scores, cocaine consumption. No significant difference in AARS scores or cocaine use. (MPH=placebo)	lågt
50	Medori, 2008	Europe	Multicenter, 51 sites in 13 European Countries Plac/Oros MPH, fixed dose w. titration at 72 mg. Parallel arms, 5 weeks observation. 448 assessed, 402 randomized, 401 completed.	Outcome change in CAARS main or subscales. Improved score versus placebo but only if all MPH pooled (delta score – 13.7 vs -11.5; MPH>placebo)	medel

nr	Författare,år	Land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions-resp. kontrollgrupp	Bevis värde
31	Reimherr, 2007	US	University Hospital Plac/Oros MPH, titration. Crossover. 2+2 weeks. 47 randomized, 41 completed.	Outcome WRAAADSS, ADHD-RS, CGI-I. 42% decrease with MPH, 13% with placebo (MPH>plac)	lågt
34	Schubiner, 2002	US	Cocaine use+ADHD symptoms, Advertisements, cocaine users, University Hospital. 1 week of runin, 12 weeks treatment. Plac/MTP, titration. 932 assessed, 59 randomized (!), 48 completed.	Outcomes self-rated efficacy index, ADHD symptom check list, Global improvement scale, cocaine craving index. Physician and patient estimate : 77% with moderate improvement of ADHD symptoms, versus 21% in placebo group (MPH>placebo). No significant difference in cocaine use (MPH=placebo)	lågt
36	Spencer, 2005	US	Outpatients (referrals, advertisements), University Hospital Plac/MPH, titration up to 1 mgxkgxday. Parallel arms, 6 weeks. 289 assessed, 146 randomized, 136 completed.	Outcome: CGI, AISR scales. MPH: symptom reduction 34 to 13, placebo 36 to 28). MPH>plac	lågt
37	Spencer, 1995	US	Outpatients, University Hospital Plac/MTP, titration to 1mgxkgxday. Crossover. Two times 3 weeks. 85 assessed, 25 randomized, 23 completed.	Outcome CGI-ADHD, ADHD rating scale. Significantly less symptoms in MPH group (12 versus 30 with placebo). 78% versus 4% responders. (MPH>placebo)	medel

nr	Författare,år	Land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions-resp. kontrollgrupp	Bevis värde
38	Spencer, 2007	US	Multicenter. Plac/dexamethylphenidate (20-40 mg/d, titration). Parallel arms, 5 weeks. 295 assessed, 221 randomized, 184 completed.	Outcome ADHD rating scale, CGI scale. Modests but significant improvement (23.1 versus 29.6 with placebo) (MPH>plac)	medel
43	Wender, 1985	US	Community Mental Health Centre. Older version of DSM-criteria (modified DSM-III+Utah). Crossover, plac/MPH. 2+2 weeks. 37 randomized, 37 completed.	Outcome physician rating, global assessment scale. Significant improvement in ADHD symptoms (MPH>plac).	lågt

Metaanalyser

nr	Författare,år	Land	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions-resp. kontrollgrupp	Bevis värde
	Faraone, 2004	US	RCT only. 6 articles, non-systematic review, selection process not described. Two very small studies included (n=8).	MPH better than placebo, no evidence for publication bias.	Lågt
	Peterson, 2008	US	Systematic review with quality criteria for internal validity only. Quality criteria not used in analysis. Mixture of MPH (rapid and slow release), atomoxetine, amphetamine, bupropion. Mixed populations (ADHD, addicts). Other patient groups and low quality articles included in metaanalysis.	MPH (particularly rapid release) better than placebo.	Lågt

Bilaga 2

Tabell 10c. **Redovisa exkluderade artiklar** efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell. Bilaga 2

nr	Studie	Anledning till exklusion
1	Aharonovich, 2006	Cannabis is not a medical product! Outcome measure: cocaine use
2	Aron, 2003	Comparison patients on medication with patients without medication (i.e. open study, non-intervention)
3	Barkley, 2005	36% already on central stimulants!
4	Biedermann, 2007	Double publication?
6	Boonstra, 2007	Wrong outcome (actigraphic recording)
11	Cox, 2000	Double publication, very small study (n=7)
10	Cox, 2006	Age 16-19 years
16	Gehrike, 2006	Four different medications (n=2-3/drug), nicotine patch main intervention.
17	Jadad, 1999	Outdated HTA-report, mainly concerning children.
27	Mick, 2006	Response related to DAT1 polymorphism, wrong population.
35	Schweizer, 2004	Small, negative study, main outcome PET scan.
51	Selby, 1989	Drug treatment in cancer patients, potential complications
40	Turner, 2005	Single dose MTP only
46	Wilens, 2005	Retrospective re-analysis of studies previously published
47	Wilson, 2006	Double publication?

Bilaga 3: Litteratursökningsprocessen

PICO:

P= Vuxna med ADHD, +19 år

I= Metylfenidat (Concerta eller Ritalin)

C= Placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling

O= Symtomförändring enligt någon form av validerad skala

Fokuserad fråga:

Påverkas ADHD-symtomen hos vuxna patienter med ADHD positivt av behandling med metylfenidat eller derivat därav, jämfört med placebo?

9a) Sökstrategi

Pubmed uppdaterad 2008-10-06

```
control OR controlled OR random* OR placebo OR reference OR standard OR compar* OR
"systematic review" OR meta-analysis)
AND
(((ritalin) OR (concerta) OR (methylphenidate)) AND ((ADHD) OR ("Attention Deficit and Disruptive
Behavior Disorders"[Mesh]) OR (attention deficit disorder) OR (deficit attention motor control
perception) OR ("minimal brain dysfunction")))
AND
((adult[MeSH]))
```

ger **231** träffar

Efter den första sökningen skickades 080116 49 abstracts till gruppen efter en generös sällning. Resterande utsällning gjordes av gruppen i samråd med Henrik och Lennart.

Uppdaterad sökning med en ny term för kontrollgrupp som upptäcktes i Embase:
Sammanlagt 231 träffar, (inklusive tidigare sökresultat)

Sökning efter komplikationer

```
Senast uppdaterad 2008-10-06
(complications OR adverse events OR adverse effects)
AND
(((ritalin) OR (concerta) OR (methylphenidate)) AND ((ADHD) OR ("Attention Deficit and Disruptive
Behavior Disorders"[Mesh]) OR (attention deficit disorder) OR (deficit attention motor control
perception) OR ("minimal brain dysfunction")))
AND
((adult[MeSH]))
```

ger **161** träffar

Cochrane 2008-01-11

Attention deficit AND adult*

En bred sökning på ovanstående termer ger 3 träffar i *Cochrane reviews*, 10 träffar i *Other reviews*, 411 träffar i *Clinical trials* samt 1 träff i *Technology Assessments*.

Det tillförde inget utöver PubMed-sökningen, och redovisas heller inte i sökträdet.

Noterbart är dock att det är en Cochrane-översikt på väg, och protokollet ligger utlagt i Cochrane reviews:

Weiser M, Epstein T. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD005041. DOI: 10.1002/14651858.CD005041.

Kompletterande sökning i CRD's databaser gav heller inget nytt.

PsycINFO

exp Hyperkinesis/ or exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or exp Attention Deficit Disorder/ or attention deficit.mp.

adult*.mp.

exp METHYLPHENIDATE/ or methylphenidate.mp.

266 träffar, inget nytt som är relevant. Ej med i sökträdet.

EMBASE 2008-10-03

Då biblioteket fick tillgång till en testperiod på databasen EMBASE gjordes en kompletterande sökning även där. Resultatet blev 481 träffar, varav de allra flesta kunde sorteras bort redan på titelnivå. 19 abstracts granskades – ett av dessa var relevant, men redovisas som en del av den uppdaterade PubMed-sökningen och räknas här som dubblett. Av övriga 18 var 13 av fel studietyp och 5 tittade på fel outcome.

9b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar

Studietyp: Någon form av kontrollgrupp ska finnas.

Undantag: Studier som enbart är med för att titta på ev. komplikationer och biverkningar behöver EJ ha någon kontrollgrupp, men däremot minst 50 deltagare.

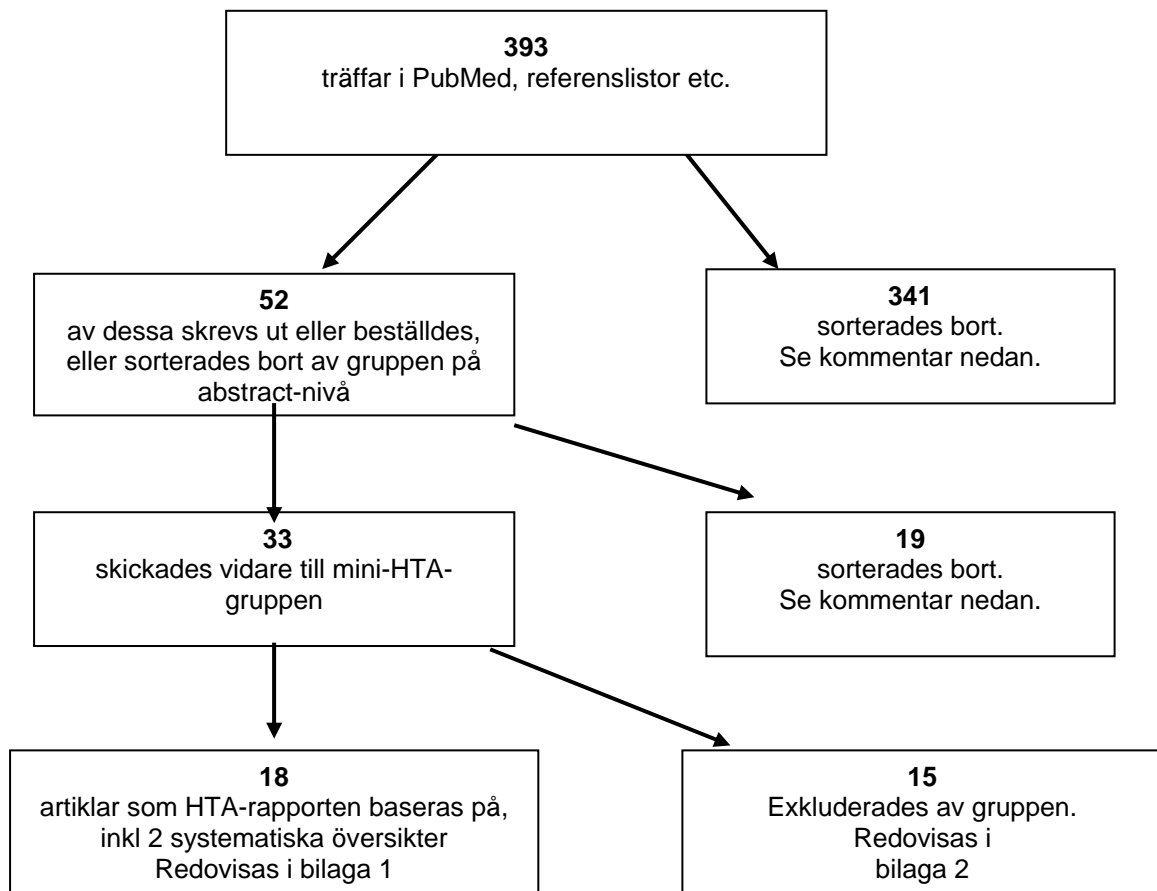
Inga fallstudier, letters, comments, editorials eller vanliga reviews.

9c) Limitering

Språk: Engelska, svenska, norska, danska

Publiceringsår: Ingen tidsbegränsning bakåt. Datum då sista sökning gjordes: 081006

9d) Urvalsprocessen:



Kommentar till bortsortering/exkludering:

Här ligger sådant som har sorterats bort både på abstractnivå (341) av biblioteket samt abstract- och artikelnivå (19) av projektledare. En mer detaljerad lista över exklusionsorsak på denna artikelnivå finns att tillgå på förfrågan.

Fel P: **30+3**

Fel I: **5+1**

Fel C: **0+1**

Fel O: **18+3**

Fel studietyp/metod: **95+8**

Fel inriktning: **52**

(kan handla om metylfenidat & ADHD, men fel infallsvinkel)

Övrigt (inkl fel ämne, dubbletter): **122+3**

Språk: **19**

9e) Referenslista

Inkluderade artiklar

- 5: **Biederman J**, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T.
A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Biol Psychiatry. 2006 May 1;59(9):829-35. Epub 2005 Dec 20. Erratum in: Biol Psychiatry. 2007 Jun 15;61(12):1402.
- 7: **Boonstra AM**, Kooij JJ, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK.
Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD?
J Clin Exp Neuropsychol. 2005 Apr;27(3):278-98.
- 8: **Bouffard R**, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F.
The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder.
Can J Psychiatry. 2003 Sep;48(8):546-54.
- 9: **Carpentier PJ**, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF.
A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders.
Addiction. 2005 Dec;100(12):1868-74.
- 14: **Faraone SV**, Spencer T, Aleari M, Pagano C, Biederman J.
Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder.
J Clin Psychopharmacol. 2004 Feb;24(1):24-9.
- 18: **Jain U**, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GA, Harsanyi Z, Darke AC.
Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study.
J Clin Psychiatry. 2007 Feb;68(2):268-77.
- 20: **Kooij JJ**, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK.
Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial.
Psychol Med. 2004 Aug;34(6):973-82.
- 22: **Kuperman S**, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS.
Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults.
Ann Clin Psychiatry. 2001 Sep;13(3):129-34.
- 24: **Levin FR**, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F.
Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo.
Drug Alcohol Depend. 2007 Feb 23;87(1):20-9. Epub 2006 Aug 22.
- 25: **Levin FR**, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV.
Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo.
Drug Alcohol Depend. 2006 Feb 1;81(2):137-48. Epub 2005 Aug 15.

50: **Medori R**, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK.

A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Biol Psychiatry. 2008 May 15;63(10):981-9. Epub 2008 Jan 22.

52: **Peterson K**, McDonagh MS, Fu R.

Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis.

Psychopharmacology (Berl). 2008 Mar;197(1):1-11. Epub 2007 Nov 17.

31: **Reimherr FW**, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK.

A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder.

J Clin Psychiatry. 2007 Jan;68(1):93-101.

34: **Schubiner H**, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E.

Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence.

Exp Clin Psychopharmacol. 2002 Aug;10(3):286-94.

36: **Spencer T**, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S.

A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Biol Psychiatry. 2005 Mar 1;57(5):456-63.

37: **Spencer T**, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K.

A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder.

Arch Gen Psychiatry. 1995 Jun;52(6):434-43.

38: **Spencer TJ**, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L; Adult ADHD Research Group.

Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.

Biol Psychiatry. 2007 Jun 15;61(12):1380-7. Epub 2006 Nov 29.

43: **Wender PH**, Reimherr FW, Wood D, Ward M.

A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults.

Am J Psychiatry. 1985 May;142(5):547-52.

Exkluderade artiklar

1: **Aharonovich E**, Garawi F, Bisaga A, Brooks D, Raby WN, Rubin E, Nunes EV, Levin FR.

Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome.

Am J Drug Alcohol Abuse. 2006;32(4):629-35.

- 2: **Aron AR**, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW.
Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Biol Psychiatry. 2003 Dec 15;54(12):1465-8.
- 3: **Barkley RA**, Murphy KR, O'Connell T, Connor DF.
Effects of two doses of methylphenidate on simulator driving performance in adults with attention deficit hyperactivity disorder.
J Safety Res. 2005;36(2):121-31. Epub 2005 Apr 18.
- 4: **Biederman J**, Mick EO, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Michel E, Martin J, Spencer TJ.
Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.
BMC Psychiatry. 2007 Sep 14;7:49.
- 6: **Boonstra AM**, Kooij JJ, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJ.
Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate.
Sleep. 2007 Apr 1;30(4):433-42.
- 10: **Cox DJ**, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B.
Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder.
Pediatrics. 2006 Sep;118(3):e704-10.
- 11: **Cox DJ**, Merkel RL, Kovatchev B, Seward R.
Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial.
J Nerv Ment Dis. 2000 Apr;188(4):230-4.
- 16: **Gehricke JG**, Whalen CK, Jamner LD, Wigal TL, Steinhoff K.
The reinforcing effects of nicotine and stimulant medication in the everyday lives of adult smokers with ADHD: A preliminary examination.
Nicotine Tob Res. 2006 Feb;8(1):37-47.
- 17: **Jadad AR**, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R.
Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder.
Evid Rep Technol Assess (Summ). 1999 Nov;(11):i-viii, 1-341.
- 27: **Mick E**, Biederman J, Spencer T, Faraone SV, Sklar P.
Absence of association with DAT1 polymorphism and response to methylphenidate in a sample of adults with ADHD.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Dec 5;141(8):890-4.
- 35: **Schweitzer JB**, Lee DO, Hanford RB, Zink CF, Ely TD, Tagamets MA, Hoffman JM, Grafton ST, Kilts CD.
Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity.
Biol Psychiatry. 2004 Oct 15;56(8):597-606.
- 51: **Selby JV**, Friedman GD, Fireman BH.
Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up.
Cancer Res. 1989 Oct 15;49(20):5736-47.

40: **Turner DC**, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ.
Neurocognitive effects of methylphenidate in adult
attention-deficit/hyperactivity disorder.
Psychopharmacology (Berl). 2005 Mar;178(2-3):286-95. Epub 2004 Aug 27.

46: **Wilens TE**, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, Scott M,
Podolski A, Ditterline JW, Morris MC, Moore H.
Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with
attention-deficit/hyperactivity disorder.
J Clin Psychiatry. 2005 Feb;66(2):253-9.

47: **Wilson HK**, Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Coghill D.
Effect of extended release stimulant-based medications on neuropsychological
functioning among adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.
Arch Clin Neuropsychol. 2006 Dec;21(8):797-807. Epub 2006 Oct 17.

Övrigt

Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, et al.
Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention
deficit hyperactivity disorder.
Am J Psychiatry. 1993;150(12):1792-8.

Brar A, Flyckt L.
Vuxna med neuropsykiatrisk diagnos får inte tillräcklig hjälp. Kartläggning visar på omfattande behov
av behandling och stöd
Lakartidningen. 2006 May 10-16;103(19):1516-8, 1520-2.

Kadesjö, Björn (red.) (2002). *ADHD hos barn och vuxna*. Stockholm: Socialstyr.

Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al.
The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National
Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2006;163(4):716-23.

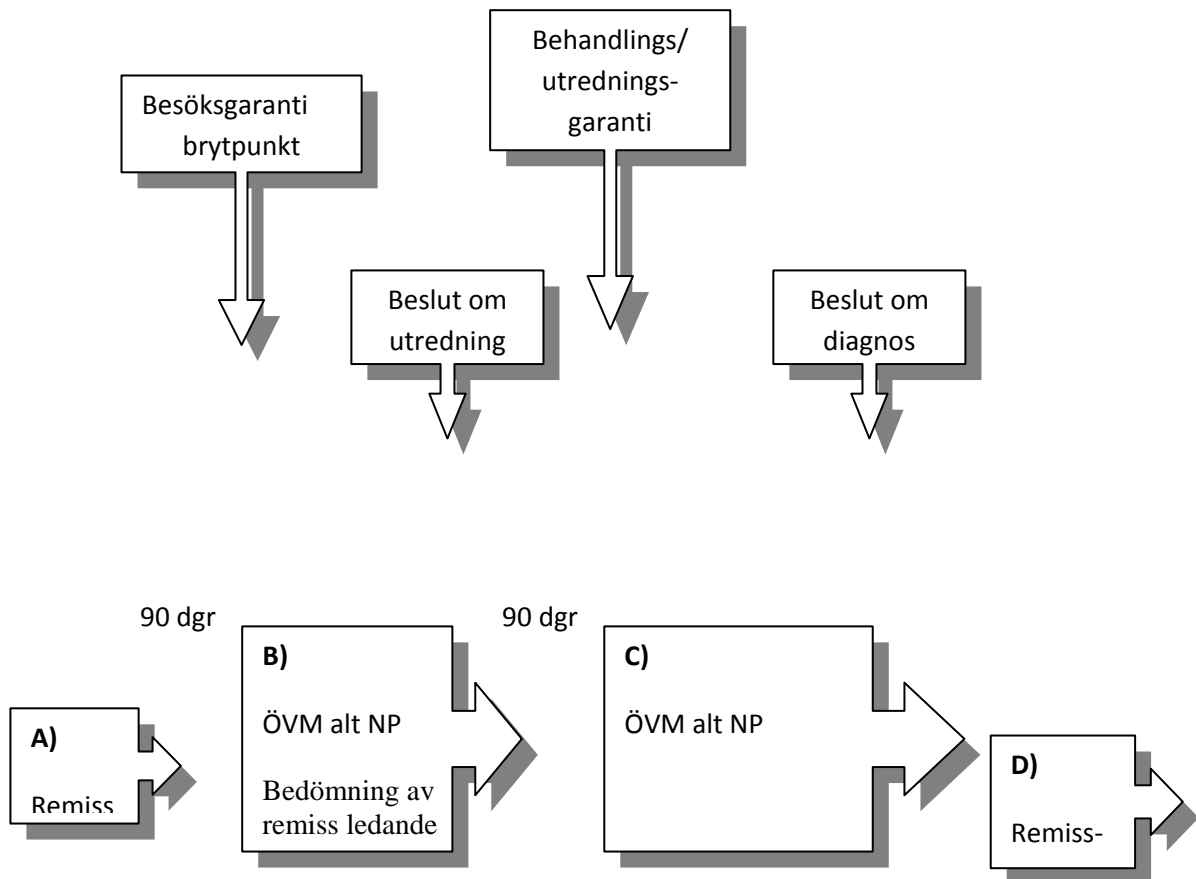
Kort om ADHD hos barn och vuxna: en sammanfattning av Socialstyrelsens kunskapsöversikt. (2004).
Stockholm: Socialstyr.

Rodriguez A, Ginsberg Y, Fernholm A, Nyberg L.
ADHD svårt att diagnostisera hos vuxna. Skattningsinstrumentet ASRS v1.1 ger värdefull hjälp nu
översatt till svenska
Lakartidningen. 2007 May 2-8;104(18):1398-400.

Teeter, Phyllis Anne (2004). *Behandling av AD/HD: ett utvecklingspsykologiskt perspektiv*. Lund:
Studentlitteratur

Bilaga 4

Rekommenderad utredningsmodell av neuropsykiatriska funktionshinder hos vuxna inom VG-regionen.



A) Remiss

Med remiss avses:

Egenremiss.

Remiss från primärvård, försäkringskassa, arbetsförmedling, privata utredningsinstanser, socialtjänst, skolhälsovård, m fl.

”Internremiss”, dvs när misstanke uppstår inom psykiatri (kring känd patient).

I remiss angående neuropsykiatrisk frågeställning bör följande uppgifter framgå:

Om det finns någon känd hereditet för neuropsykiatriskt funktionshinder.

Kort uppgift om det funnits problem under barndomen.

Hur patienten fungerat i skola och arbete.

Sociala förhållanden.

Om det finns eller tidigare funnits någon form av missbruk.

Den aktuella symptombilden eller besvären som föranleder misstanke om neuropsykiatriskt funktionshinder.

Uppgifter om andra psykiatriska problem, och ev differentialdiagnostiska tankegångar.

Vid misstanke om ADHD kan screeninginstrumentet ASRS v1.1 användas som komplement.

<http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftplib/adhd/18Q-Swedish%20FINAL.pdf>

Remisser från primärvård och andra verksamheter utanför psykiatri, bör gå till allmänpsykiatrisk öppenvårdsmottagning för en första bedömning och differentialdiagnostisk värdering.

För SU gäller för närvarande att remisser ställs direkt till ”Enheten för Autism och ADHD” (EAA). Vid remisser från andra psykiatriska enheter inom SU till EAA följ anvisningar för allmänpsykiatrisk mottagning nedan under punkt B.

B) Bedömning av remiss, beslut om utredning av neuropsykiatriskt funktionshinder

Inledande bedömning om remissinformationerna är tillräckliga eller kräver komplettering.

Tre beslut att fatta:

1. Ska patienten utredas eller ska remissen avskrivas? Ska den neuropsykiatriska frågeställningen eventuellt avskrivas och remissen behandlas som en allmänpsykiatrisk remissfråga?
2. Finns det ett allmänpsykiatriskt/somatiskt vårdbehov som bör tillgodoses av ÖVM alternativt primärvården i första hand? Behövs kontakt med ÖVM/PV i väntan på neuropsykiatrisk utredning?
3. På vilken vårdnivå ska patienten utredas, ÖVM eller NP? Komplicerade ADHD-utredningar samt Autismspektrumtillstånd och Tourettes syndrom bör utredas inom NP. Okomplicerade ADHD-fall utreds lämpligen inom ÖVM (se checklista komplicerande faktorer nedan). ÖVM överlåter till NP att fatta beslut om utredningar som ska utföras på NP. Datum för beslut om utredning dokumenteras och köttid för utredningsgaranti beräknas utifrån detta datum.

Utredning av komplicerade fall av ADHD bör ske på neuropsykiatriska utredningsenheter (NP) t.ex.

- Vid anamnestiskt gravt missbruk som komplicerande faktor, till exempel misstanke om alkoholskador.
- Problem vid differentialdiagnostik gentemot andra psykiatriska tillstånd.
- Patient med begåvningshandikapp.
- Vid misstanke om samtidigt autismspektrumtillstånd

Patient med anamnes på missbruk skall vara dokumenterat missbruksfri minst 3 mån före utredningstart. Inremitterande ansvarar för regelbunden kontroll.

Vid ADHD-frågeställning i inkommen remiss:

- Skattningsskalor:
 - nu-symtom ASRS v1.1 (versionen med 18 items)
<http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftplib/adhd/18Q-Swedish%20FINAL.pdf>
 - barndomssymtom WURS 25 items
(om copyright kan lösas byts ASRS och WURS ut mot: ADHD-enkät enl Russel Barkley – självbedömningsformulär samt anhörigskattning av barndomssymtom + aktuella symtom)
 - missbruksscreening: AUDIT, DUDIT.
- Kliniskt bedömningssamtal, inkluderande värdering av ADHD-symtom, samt allmänpsykiatrisk bedömning. Formulär "Screening för autismspektrumstörning", Akademiska sjukhuset Uppsala används för inventering av komplicerande autismspektrumsymtom.

Vid autismspektrummisstanke i inkommen remiss:

- Självskattningsskalor:
 - AQ, EQ (avser avspeglade attityder som är vanligt förekommande vid autismspektrumtillstånd)
 - missbruksscreening: AUDIT, DUDIT.

- Anhörigskattningsformulär: ASSQ (med patientens skriftliga medgivande).
- Klinikerbedömningsformulär:
"Screening för autismspektrumstörning", Akademiska sjukhuset Uppsala
ASDASQ
- Kliniskt bedömningssamtal, inkluderande inventering av autismspektrum-symtom, uppmärksamhet på förekomst av ADHD-symtom samt allmänpsykiatrisk bedömning.
- Internremittering till NP med redovisning av symtomiakttagelser inom autismområdet.

Vid Tourettesmisstanke i remissen:

- Självskattningsskala:
-missbruksscreening: AUDIT, DUDIT.
- Kliniskt bedömningssamtal, inkluderande inventering av motoriska och verbala tics under nutid och barndom, uppmärksamhet på förekomst av ADHD- eller autismspektrumssymtom samt allmänpsykiatrisk bedömning.
- Internremittering till NP med redovisning av symtomiakttagelser inom ticsspektrum.

C) Verkställande av utredning för att fastställa diagnos

ADHD-utredning

-Vid ÖVM

Nedan redovisas samtliga rekommenderade moment i ADHD-utredning på ÖVM-nivå. Moment som redan utförts under momentet B görs ej om här:

- Genomgång av tidigare journaler från nutid och barndom.
- Skattningsskalor:
 - nu-symtom ASRS v1.1 (versionen med 18 items)
<http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpd/ahd/18Q-Swedish%20FINAL.pdf>
 - barndomssymtom WURS 25 items
(om copyright kan lösas byts ASRS och WURS ut mot: ADHD-enkät enl Russel Barkley – självbedömningsformulär samt anhörigskattning av barndomssymtom + aktuella symtom)
- Riktad patientintervju av ADHD-symtom nutid och barndom utgående från DSM-IV-kriterier.
(om copyright kan lösas ger intervjuinstrumentet CAADID avsevärt bättre beslutsstöd för DSM-IV-diagnos)
- Anhöriganamnes inhämtas efter patientens skriftliga medgivande.
Anhörigskattningsskala: 5-15.
Anhörigintervju av ADHD-symtom under uppväxt och nu-tid utgående från DSM-IV-kriterier och svar på skattningsformulär.
(om copyright kan lösas kompletteras med: ADHD-enkät enl Russel Barkley – självbedömningsformulär samt anhörigskattning av barndomssymtom + aktuella symtom)
(om copyright kan lösas ger intervjuinstrumentet CAADID avsevärt bättre beslutsstöd)
- Anhörigskattning ASSQ –barndomssymtom inom Aspergerområdet (endast för fångande av överlappande autismspektrumssymtom, används som underlag vid beslut om vårdnivå för utredning, ÖVM eller NP).
- Klinisk intervju för symtomvärdering och differentialdiagnostik ev med hjälp av screeninginstrument, t ex MINI alt SCID I.
- Somatisk undersökning inkl neurologstatus.
Rutinlab inkl CDT och toxprover.
- Psykologutredning inklusive begåvningsnivå (i första hand WAIS-III) samt riktade test för symtom inom ADHD-området (t ex CPT-II/IVA+, FAS, TMT, Rey CFT/BQSS). Vid behov tillägg av testning för bredare kognitiv profil med minnestest, exekutiva test (t ex Rey AVLT/Claesson-Dahl, D-KEFS). Kvalitativa observationer av ADHD-relaterade beteenden i testsituationen (enligt särskild mall samt utdrag ur Nationella vägledningsdokumentet ADHD).
- Sammanställning av utredningsresultat och diagnostisk bedömning i teamkonferens.

- Återföringssamtal med patient och anhörig enligt patientens val. Diskussion om behandlingsåtgärder.
- Skriftligt remissvar till inremitterande.

-Vid NP

- Genomgång av ev ÖVM-utredning och planering av fördjupad utredning vid NP.
- Genomgång av tidigare journaler från nutid och barndom.
- Skattningsskalor ADHD-symtom nutid och barndom, t ex: ASRS, WURS, WRASS, Barkley (om copyright finns), CAARS (om copyright finns) m fl.
- Dyslexiscreening med hjälp av enkelt frågeformulär.
- Autismspektrumscreening:
Anhörigskattning ASSQ, 5-15.
Självskattning AQ, EQ
Klinikerskattning ASDASQ
Intervjuinstrument ASDI
- Anhörigskattningsskalor:
- 5-15, WRASS
Anhörigintervju av ADHD-symtom under uppväxt och nu-tid utgående från DSM-IV-kriterier och svar på skattningsformulär. Genomgång av milstolpar och avvikelser i utvecklingen med stöd av mall från Kungälvspärmen.
(om copyright kan lösas kompletteras med: ADHD-enkät enl Russel Barkley –självbedömningsformulär samt anhörigskattning av barndomssymtom + aktuella symtom)
- Riktad patientintervju av ADHD-symtom nutid och barndom utgående från DSM-IV-kriterier.
(om copyright kan lösas ger intervjuinstrumentet CAADID avsevärt bättre beslutsstöd för DSM-IV-diagnos)
- Klinisk patientintervju med allmän utvecklingsanamnes och allmänpsykiatrisk differentialdiagnostik, ev med hjälp av strukturerade formulär t ex MINI alt SCID I, SCID-II-screen, DIP-Q, HAD, MADRS, BAI, Y-BOCS, Touretteskala, social fobi-skala m fl.
- Somatisk undersökning inkl neurologstatus.
Rutinlab inkl CDT och toxprover.
Ställningstagande till ev ytterligare medicinsk utredning ex CT, MR, EEG, SPECT.
- Psykologutredning inklusive begåvningsnivå (i första hand WAIS-III med användande av NI-metodik) samt riktade test för symtom inom ADHD-området (t ex CPT-II/IVA+, FAS, TMT, Rey CFT). Testning av arbetsminne (t ex Blockrepetition, Duvan Arbetsminne, Consonant Trigrams m fl), verbalt och visuellt minne (t ex Rey AVLT/Claesson-Dahl, Benton VRT, WMS Logiskt minne, Visuellt Reproduktion m fl), psykomotoriska funktioner (t ex Fingertapping, D-KEFS Trail Making betingelse 5, WAIS-III Symboler-Kopiering, reaktionstidsmätning m fl) uppmärksamhetsfunktioner (utöver CPT-II/IVA+, FAS, TMT, PASAT), exekutiva funktioner (t ex Rey BQSS, D-KEFS alt Tower of London, Stroop, mönsterflöde). Ev om misstanke finns vidgad utredning av dyslexi/dyskalkuli. Personlighetsbedömning (t ex MMPI-2, SSP, TCI, NEO-PI m fl). Kvalitativa observationer av ADHD-relaterade beteenden i testsituationen.

- Ev arbetsterapeutisk funktionsbedömning.
- Sammanställning av utredningsresultat och diagnostisk bedömning i teamkonferens.
- Återföringssamtal med patient och anhörig, ev behandlare, enligt patientens val. Diskussion om behandlingsåtgärder.
- Skriftligt remissvar till inremitterande. Ev vidareremittering för stöd eller behandling.

Utredning av autismspektrumtillstånd

-Vid ÖVM

- Utredning av autismspektrumtillstånd utföres i normalfallet ej vid ÖVM

-Vid NP

- Genomgång av ev ÖVM-utredning och planering av fördjupad utredning vid NP.
- Genomgång av tidigare journaler från nutid och barndom.
- Skattningsskalor: AQ, EQ
- Skattningsskalor för samtidig förekomst av ADHD-symtom (enl ovan)
- Dyslexiscreening med hjälp av enkelt frågeformulär.
- Riktad patientintervju av autismspektrumsymtom nutid och barndom utgående från DSM-IV-kriterier. Strukturerade intervjuformulär: ASDI, AAA
- Klinisk patientintervju med allmän utvecklingsanamnes och allmänpsykiatrisk differentialdiagnostik, ev med hjälp av strukturerade formulär t ex MINI alt SCID I, SCID-II-screen, DIP-Q, HAD, MADRS, BAI, Y-BOCS/BOCS, Touretteskala, social fobi-skala m fl.
- Somatisk undersökning inkl neurologstatus.
Rutinlab, vid behov CDT och toxprover.
Ställningstagande till ev ytterligare medicinsk utredning ex CT, MR, EEG, SPECT, kromosomanalys, annan genetisk utredning.
- Anhörigskattningsskalor:
-5-15, ASSQ
Anhörigintervju av autismspektrumsymtom under uppväxt och nu-tid utgående från DSM-IV-kriterier och svar på skattningsformulär. Strukturerat intervjuformulär: ASDI, vid behov DISCO. Genomgång av milstolpar och avvikelser i utvecklingen med stöd av mall från Kungälvspärmen.
- Psykologutredning inklusive begåvningsnivå, neuropsykologiska funktioner (se ovan under ADHD-utredning NP) samt riktade test för symtom inom autismspektrum (t ex Ögontestet, Sociala Berättelser, Kalds berättelser från vardagslivet, Happés bilder, Märkliga Berättelser).

- Ev arbetsterapeutisk funktionsbedömning.
- Sammanställning av utredningsresultat och diagnostisk bedömning i teamkonferens.
- Återföringssamtal med patient och anhörig, ev behandlare, enligt patientens val. Diskussion kring behandlingsåtgärder, information om funktionshindret, möjligheter till habiliteringsinsatser m m.
- Skriftligt remissvar till inremitterande. Ev vidareremittering för stöd eller behandling.

Tics och Tourettes syndrom

-Vid ÖVM

- Utredning av ticsspektrumtillstånd utföres i normalfallet ej vid ÖVM

-Vid NP

- Klinisk intervju enl DSM IV. Symtomvärdering.
- Utredning av eventuellt komorbida tillstånd t.ex DAMP/ADHD, OCD, autistiska drag.
- Somatiskt status inkl neurologstatus.
Rutinlab.
Ställningstagande till ev ytterligare medicinsk utredning ex CT, MR, EEG.
- Klinisk intervju enl Yale Tic Severity Scale (YGTSS) eller enl Leckman.
- Y-BOCS/BOCS för tvångssymtom eller enl klinisk intervju (OCD).
- Anhörigskattningsformulär 5-15. Anhörigintervju av ticsspektrumsymtom under uppväxt och nu-tid utgående från DSM-IV-kriterier och svar på skattningsformulär. Genomgång av milstolpar och avvikelser i utvecklingen med stöd av mall från Kungälvspärmen.
- Ev psykologutredning vid behov av kognitiv resursprofil.
- Sammanställning av utredningsresultat och diagnostisk bedömning i teamkonferens.
- Återföringssamtal med patient och anhörig, ev behandlare, enligt patientens val. Diskussion kring behandlingsåtgärder, information om funktionshindret, möjligheter till habiliteringsinsatser m m.
- Skriftligt remissvar till inremitterande. Ev vidareremittering för stöd eller behandling.

D) Remissvar

Remissvar ska innehålla sammanställning av utredningsresultat, differentialdiagnostiska överväganden, redovisning av diagnos samt rekommendation om behandling och andra insatser.

Bilaga 5.

Biverkningsrapporter för metylfenidat

Totalt har 79 rapporter inkommit under perioden 20060101-20081013 varav 71 bedömts ha minst möjligt samband. I dessa 71 rapporter förekom 94 reaktioner, se tabell 1.

Av de 71 rapporterna bedömdes 15 vara allvarliga. I de 15 rapporterna som bedömts som allvarliga förekom 19 reaktioner.

Inga fatala biverkningar rapporterades under perioden 20060101 tom 20081013.

Bifogat finns data för totala perioden samt uppdelat på 2006, 2007, 2008 och för allvarliga biverkningar.

Reaktion	2006	2007	2008 tom 13/10	Totalt 2006 tom 13/10 2008
Kardiovaskulär	6	2	1	9
Hud	6	1	2	9
Blod	3	0	1	4
Gastrointestinal	2	2	0	2
Psykiatrisk	2	25	7	34
Allmän	4	4	1	9
Manlig infertilitet	1	1	1	3
Lever och galla	1	0	1	2
Neurologiska	1	6	5	12
Ögon	1	0	1	2
Muskel-skeletal	0	3	0	3
Farmakokinetisk	0	0	1	1
Kvinnlig infertilitet	0	0	1	1
Hörsel/vestibulär	0	0	1	1
Totalt	27	44	23	94

Tabell 1 – Sammanställning av biverkningar med minst möjligt samband för metylfenidat.

Sammanställning av alla biverkningsrapporter för metylfenidat 20060101 - 20081013

Total number of reports: 79
Number of reports, possible relationship: (f: 28% m: 72%) 71
Number of reactions, possible relationship: 94
Number of reactions, not likely: 13
Number of reactions, not assessed: 0
Number of fatal cases: 0
Number of fatal cases possible relationship: 0

Number of ADR:s, possible relation (not likely within parenthesis)

CARDIOVASCULAR DISORDERS 9 (1)
TACHYCARDIA 2
PALPITATIONS 2
MYOCARDITIS 0 (1)
BRADYCARDIA 1
ACUTE HYPOTENSIVE REACTION 1
HYPERTENSION 1
ARRHYTHMIA AND ECG CHANGES 1
MYOCARDIAL INFARCTION 1
SKIN DISORDERS 9
ALOPECIA 2
URTICARIA/ANGIOEDEMA 1
URTICARIA 2
FLUSHING 1
ACNE 1
RASH 1
PRURITUS 1
BLOOD DISORDERS 4
EPISTAXIS 3
THROMBOCYTOPENIA 1
GASTRO-INTESTINAL DIS 4 (1)
XEROSTOMIA 1
ABDOMINAL PAIN 0 (1)
TONGUE OEDEMA 1
DIARRHOEA 2
ENDOCRINE DISORDERS 0 (1)
HYPOTHYROIDISM 0 (1)
PSYCHIATRIC DISORDERS 34 (1)
PSYCHOSIS 6
THOUGHTS OF SUICIDE 1
HYPOMANIA 1
DEPRESSION 5
HYPERACTIVITY 3
OBSESSION 1
PERSONALITY DISORDER 2
HALLUCINATION 5
MANIA 3
SLEEP DISORDER 3
AGGRESSIVENESS 1
CONFUSION 1
PANIC DISORDER 1

	PATHOLOGIC INEBRIATION	0 (1)
	EXCITEMENT EXCESSIVE	1
BODY AS A WHOLE	9 (4)	
	OEDEMA	1
	MALAISE	2 (1)
	ANOREXIA	0 (1)
	FEVER	3 (1)
	ESR INCREASED	0 (1)
	CHILLS	1
	ANAPHYLACTIC REACTION	1
	SOMNOLENCE	1
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	3	
	ERECTION DISTURBANCE	3
LIVER/BILIARY SYST DIS	2 (1)	
	BILIRUBINAEMIA	1
	TRANSAMINASES ELEVATED	1 (1)
NEUROLOGIC DISORDERS	12	
	TREMOR	1
	TICS	4
	MUSCLE STIFFNESS	1
	CONVULSIONS	1
	SEIZURES GENERALIZED	1
	MUSCLE CRAMPS	1
	DYSKINESIA	1
	SENSORY DISTURBANCE	1
	TASTE LOSS	1
EYE DISORDERS	2 (2)	
	ACCOMMODATION ABNORMAL	1
	UVEITIS	0 (1)
	VISION DECREASED	0 (1)
	DIPLOPIA	1
MUSCULO-SKELETAL DISORDERS	3	
	ARTHRALGIA	3
METABOLIC DISORDER	0 (2)	
	PORPHYRIA	0 (1)
	HYPERGLYCAEMIA	0 (1)
PHARMACOKINETIC EFFECTS	1	
	THERAP RESP DECREASED	1
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE	1	
	MENSTRUAL DISORDER	1
HEARING/VESTIBULAR DIS	1	
	HYPERACUSIS	1

Sammanställning av alla biverkningsrapporter för metylfenidat 2006

Total number of reports: 26
Number of reports, possible relationship: (f: 23% m: 77%) 22
Number of reactions, possible relationship: 27
Number of reactions, not likely: 7
Number of reactions, not assessed: 0
Number of fatal cases: 0
Number of fatal cases possible relationship: 0

Number of ADR:s, possible relation (not likely within parenthesis)

CARDIOVASCULAR DISORDERS	6 (1)
TACHYCARDIA	2
PALPITATIONS	2
MYOCARDITIS	0 (1)
BRADYCARDIA	1
ACUTE HYPOTENSIVE REACTION	1
SKIN DISORDERS	6
ALOPECIA	2
URTICARIA/ANGIOEDEMA	1
URTICARIA	1
FLUSHING	1
ACNE	1
BLOOD DISORDERS	3
EPISTAXIS	3
GASTRO-INTESTINAL DIS	2 (1)
XEROSTOMIA	1
ABDOMINAL PAIN	0 (1)
TONGUE OEDEMA	1
ENDOCRINE DISORDERS	0 (1)
HYPOTHYROIDISM	0 (1)
PSYCHIATRIC DISORDERS	2
PSYCHOSIS	1
THOUGHTS OF SUICIDE	1
BODY AS A WHOLE	4 (4)
OEDEMA	1
MALAISE	2 (1)
ANOREXIA	0 (1)
FEVER	1 (1)
ESR INCREASED	0 (1)
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	1
ERECTION DISTURBANCE	1
LIVER/BILIARY SYST DIS	1
BILIRUBINAEMIA	1
NEUROLOGIC DISORDERS	1
TREMOR	1
EYE DISORDERS	1
ACCOMMODATION ABNORMAL	1

Sammanställning av alla biverkningsrapporter för metylfenidat 2007

Total number of reports: 35
Number of reports, possible relationship: (f: 27% m: 73%) 33
Number of reactions, possible relationship: 44
Number of reactions, not likely: 3
Number of reactions, not assessed: 0
Number of fatal cases: 0
Number of fatal cases possible relationship: 0

Number of ADR:s, possible relation (not likely within parenthesis)

PSYCHIATRIC DISORDERS	25	
HYPOMANIA	1	
DEPRESSION	5	
HYPERACTIVITY	2	
OBSESSION	1	
PERSONALITY DISORDER		2
HALLUCINATION	3	
MANIA	3	
PSYCHOSIS	3	
SLEEP DISORDER	3	
AGGRESSIVENESS		1
CONFUSION	1	
MUSCULO-SKELETAL DISORDERS	3	
ARTHRALGIA	3	
METABOLIC DISORDER	0 (1)	
PORPHYRIA	0 (1)	
NEUROLOGIC DISORDERS	6	
TICS	3	
MUSCLE STIFFNESS		1
CONVULSIONS	1	
SEIZURES GENERALIZED		1
BODY AS A WHOLE	4	
FEVER	2	
CHILLS	1	
ANAPHYLACTIC REACTION		1
SKIN DISORDERS	1	
RASH	1	
CARDIOVASCULAR DISORDERS	2	
HYPERTENSION	1	
ARRHYTHMIA AND ECG CHANGES		1
LIVER/BILIARY SYST DIS	0 (1)	
TRANSAMINASES ELEVATED		0 (1)
EYE DISORDERS	0 (1)	
UVEITIS	0 (1)	
GASTRO-INTESTINAL DIS	2	
DIARRHOEA	2	
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	1	
ERECTION DISTURBANCE		1

Sammanställning av alla biverkningsrapporter för metylfenidat 20080101 - 20081013

Total number of reports: 18
Number of reports, possible relationship: (f: 38% m: 62%) 16
Number of reactions, possible relationship: 23
Number of reactions, not likely: 3
Number of reactions, not assessed: 0
Number of fatal cases: 0
Number of fatal cases possible relationship: 0

Number of ADR:s, possible relation (not likely within parenthesis)

SKIN DISORDERS 2
 URTICARIA 1
 PRURITUS 1
PHARMACOKINETIC EFFECTS 1
 THERAP RESP DECREASED 1
PSYCHIATRIC DISORDERS 7 (1)
 PSYCHOSIS 2
 HYPERACTIVITY 1
 HALLUCINATION 2
 PANIC DISORDER 1
 PATHOLOGIC INEBRIATION 0 (1)
 EXCITEMENT EXCESSIVE 1
METABOLIC DISORDER 0 (1)
 HYPERGLYCAEMIA 0 (1)
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE 1
 ERECTION DISTURBANCE 1
NEUROLOGIC DISORDERS 5
 MUSCLE CRAMPS 1
 TICS 1
 DYSKINESIA 1
 SENSORY DISTURBANCE 1
 TASTE LOSS 1
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE 1
 MENSTRUAL DISORDER 1
CARDIOVASCULAR DISORDERS 1
 MYOCARDIAL INFARCTION 1
BODY AS A WHOLE 1
 SOMNOLENCE 1
BLOOD DISORDERS 1
 THROMBOCYTOPENIA 1
LIVER/BILIARY SYST DIS 1
 TRANSAMINASES ELEVATED 1
EYE DISORDERS 1 (1)
 VISION DECREASED 0 (1)
 DIPLOPIA 1
HEARING/VESTIBULAR DIS 1
 HYPERACUSIS 1

Sammanställning av allvarliga biverkningar för metylfenidat under perioden 20060101-20081013

Total number of reports: 20
 Number of reports, possible relationship: (f: 27% m: 73%) 15
 Number of reactions, possible relationship: 19
 Number of reactions, not likely: 11
 Number of reactions, not assessed: 0
 Number of fatal cases: 0
 Number of fatal cases possible relationship: 0

View age/sex distribution

Total number of reactions for 10 most common reactions

Total number of reactions for 10 most common drugs

Number of ADR:s, possible relation (not likely within parenthesis)

System Organ Class	Number	Diagnose
ENDOCRINE DISORDERS	0 (1)	
HYPOTHYROIDISM	0 (1)	
CARDIOVASCULAR DISORDERS	3 (1)	
MYOCARDITIS	0 (1)	
PALPITATIONS	1	
ARRHYTHMIA AND ECG CHANGES	1	
MYOCARDIAL INFARCTION	1	
BODY AS A WHOLE	2 (4)	
ANOREXIA	0 (1)	
FEVER	1 (1)	
MALAISE	0 (1)	
ESR INCREASED	0 (1)	
ANAPHYLACTIC REACTION	1	
GASTRO-INTESTINAL DIS	0 (1)	
ABDOMINAL PAIN	0 (1)	
PSYCHIATRIC DISORDERS	9 (1)	
THOUGHTS OF SUICIDE	1	
MANIA	3	
PSYCHOSIS	5	
PATHOLOGIC INEBRIATION	0 (1)	
EYE DISORDERS	1	
ACCOMMODATION ABNORMAL	1	
METABOLIC DISORDER	0 (2)	
PORPHYRIA	0 (1)	
HYPERGLYCAEMIA	0 (1)	
NEUROLOGIC DISORDERS	3	
CONVULSIONS	1	
SEIZURES GENERALIZED	1	
MUSCLE CRAMPS	1	
LIVER/BILIARY SYST DIS	0 (1)	
TRANSAMINASES ELEVATED	0 (1)	
PHARMACOKINETIC EFFECTS	1	
THERAP RESP DECREASED	1	

Studie	Design CO/PG	Antal pat.	Primär utfallsvariabel	Relativ riskreduktion (RRR) Odds Ratio (OR)
Spencer 1995	CO	23	CGI-ADHD skala ⁱ	RRR = -36 % p < 0,001
Kooij 2004	CO	45	a. CGI-ADHD skala ⁱ b. CGI-ADHD skala: "Responders" ⁱⁱ	a. RRR = - 14 % p < 0.03 b. OR = 8,5 [2,3 – 31,7]
Jain 2007	CO	50	a. CGI-ADHD skala: "Responders" ⁱⁱ b. CAARS-skala (Observerad) ⁱ c. CAARS-skala (Självrapporterad)	a. OR = 3,2 [1,2 – 8,4] b. RRR = -6,5 % p = 0,14 c. RRR = -10,0 % p < 0,02
Biederman 2006	PG	149 A = 67 P = 74	a. AISRS-skala ⁱ b. AISRS-skala "Responders" ⁱⁱ	a. RRR = - 30 % p < 0,001 b. OR = 3,3 [1,6 – 6,6]
Spencer 2007	PG	221 A ₁ = 58 A ₂ = 55 A ₃ = 55 P = 53	DSM-IV "rating scale" ⁱ (2 nd utfallsvariabel "Responders" ⁱⁱ)	RRR = - 25 % p < 0,01 A ₃ vs P: OR = 3,4 [1,6 – 7,7] A ₁₊₂₊₃ vs P: OR = 2,4 [1,2 – 4,7]
Medori 2008	PG	401 A ₁ = 101 A ₂ = 102 A ₃ = 102 P = 96	a. CAARS-skala (Observerad) ⁱ b. CAARS-skala (Observerad): "Responders" ⁱⁱ	a. A ₃ vs P: RRR = - 22,6 % p < 0,02 b. A ₃ vs P: OR = 3,3 [1,8 – 6,0] A ₁₊₂₊₃ vs P: OR = 2,8 [1,7 – 4,7]

i. Skalorna mycket lika varandra – bygger på kriterierna i DSM-IV för diagnosen ADHD

ii. "Responders": > 30% förbättring på skalan = Much improved

