

Apropå Socialstyrelsens rapport om ADHD:

Några synpunkter på behandling med centralstimulantia

Utifrån Socialstyrelsens rapport »ADHD hos barn och vuxna« diskuterar Rolf Zetterström olika invändningar mot amfetamin och metylfenidat vid behandling av barn med ADHD. Den väsentligaste kritiken mot ett omfattande bruk av centralstimulantia är att effekten på barnens snabbt utvecklande hjärna är förhållandevis okänd. En ny möjlig behandlingsprincip kan vara tillskott av fiskolja och tran, som visats ha positiva effekter på ADHD-relaterade symtom hos dyslektiska barn.

ROLF ZETTERSTRÖM

Acta Paediatrica, Karolinska sjukhuset, Stockholm
rolf.zetterstrom@actapaediatrica.se

II I flera publikationer har invändningar riktats mot att behandla barn med ADHD med centralstimulerande medel såsom amfetamin och metylfenidat [1, 2]. Trots detta rekommenderar Socialstyrelsen denna terapi i den rapport som gavs ut i maj i år med Björn Kadesjö som författare [3]. Som motiv till behandling anges att den lugnar barn med ADHD som då blir mer lättskötta hemma och i skolan. Rekommendationen om viss restriktivitet i medlets förskrivning tyder dock på en i någon mån ambivalent inställning.

Medicinering som förstagångsåtgärd?

Otvivelaktigt kan behandling med amfetaminpreparat ha en omedelbar gynnsam effekt på svårstyrda barn, vilket framgår av resultaten av den s k MTA-studien [4]. Att det dock är befogat att ställa frågan huruvida farmakoterapi bör vara en förstagångsåtgärd framgår av att några korrekt genomförda randomiserade kontrollerade studier ännu inte publicerats. Resultaten i den grupp som erhållit centralstimulerande medel har således aldrig jämförts med dem som erhållits i en grupp i vilken barnens levnadsförhållanden anpassats till deras psykosociala förhållanden.

Om den bakomliggande orsaken till symtomen är följden av en graviditetskomplikation såsom fetal malnutrition, att kraven på barnet är för stora eller att det förekommer missbruk eller psykisk sjukdom inom familjen, bör åtgärderna i första hand inriktas mot de aktuella förhållandena. De episoder av hypoglykemi som kan förekomma inte bara första dagarna efter födelsen utan också

senare i livet hos barn som är lågviktiga i förhållande till graviditetslängden [5] torde också kunna vara en orsak till ADHD.

Effekten på den växande hjärnan

Den väsentligaste kritiken mot ett omfattande bruk av centralstimulantia vid ADHD är att effekten på barnens snabbt utvecklande hjärna är förhållandevis okänd. Det paradoxala förhållandet att en drog som hos vuxna framkallar eufori, påtändhet, sömnlöshet och inte så sällan hallucinationer har en lugnande inverkan på barn i tidig skolålder måste ha en ännu inte klarlagd biologisk orsak. Det är anmärkningsvärt att anledningen till dessa helt motsatta verkningsätt hos barn och vuxna inte utretts trots att ADHD-liknande tillstånd behandlats med centralstimulerande medel sedan mer än 40 år och med en frekvens, som ökat lavinartat under det senaste decenniet [6].

Bättre förståelse av verkningsättet

Nya forskningsresultat som redovisats av Ashton och medarbetare ökar dock möjligheterna att förstå att amfetaminpreparatens verkningsätt beror på hjärnans mognad [7]. Liksom andra centralstimulantia blockerar metylfenidat expressionen av dopamintransportören DAT, varigenom dopamintransmissionen förstärks [8]. Processen kan följas genom att expressionen av Arc-mRNA ökar, dvs av den snabbverkande gen vilkens mRNA-expression induceras genom stimulering av D₁-receptorer [9].

Hos såväl fullvuxna som juvenila råttor fann Ashton och medarbetare att injicerat metylfenidat ökar genexpressionen för Arc i specifika regioner av hjärnan såsom striatum, orbitala och singulära frontalkortex samt perietalkortex. Hos vuxna råttor framkallar metylfeni-

dat en Arc-expression i CA₁-området av hippocampus under det att en sådan induktion inte kan påvisas hos juvenila djur.

Motsägande om långtidseffekten

Undersökningar av långtidseffekten av behandling med centralstimulantia i barnåldern har givit motsägande resultat. I vissa studier har visats att den är förenad med en ökad risk för psykosor, hallucinationer och sömnrubbnings [10, 11], under det att andra undersökningar inte kunnat påvisa någon ökad risk för psykiska sjukdomar [12].

Nyligen publicerade djurexperimentella undersökningar tyder dock på att metylfenidat, genom en tidig neurologisk adaptation av hjärnans dopaminsystem, ingriper i den neurobiologiska regleringen av hjärnans belöningsystem (reward system). Detta framgår av att fullvuxna råttor som exponerats för metylfenidat under sin utveckling visar tecken på aversion mot kokain under det att kontrolldjur gärna tar emot drogen [13]. Fyndet förklarar också varför ADHD-barn som behandlats med metylfenidat har låg risk för kokainberoende [14].

Om den bakomliggande orsaken till symtomen är följden av en graviditetskomplikation såsom fetal malnutrition, att kraven på barnet är för stora eller att det förekommer missbruk eller psykisk sjukdom inom familjen, bör åtgärderna i första hand inriktas mot de aktuella förhållandena.

De resultat som redovisats av Ashton och medarbetare tyder också på möjligheten av att tidig behandling med andra centralstimulantia kan ge andra eller helt motsatta neurobiologiska följder. I syfte att belysa huruvida amfetamin påverkar fosterutvecklingen har en uppföljningsstudie av barn vilkas mödrar missbrukat amfetamin under graviditeten pågått under snart 20 år. Vid 14 års ålder har en stor andel av dessa barn kognitiva dysfunktioner som är särskilt svåra i de fall då mödrarna dessutom varit alkoholmissbrukare [15].

Fiskolja ger ny behandlingsprincip?

En ny princip för behandling av ADHD-relaterade symtom hos dyslektiska barn har nyligen rapporterats av Alexandra Richardson och medarbetare [16]. Efter ett extra tillskott av fleromättade långkedjiga fettsyror i form av fiskolja och »evening primrose oil« under 12 veckor försvann ADHD-symtomen under det att de var oförändrade hos kontrollerna, som erhöill olivolja.

Resultaten är av intresse med hänsyn till att många av de symtom som förekommer vid ADHD kan bero på att hjärnans mognadsprocess är något försenad [17]. Såväl omega-6- (arakidonsyra) som omega-3(DHA)-fettsyror är essentiella och nödvändiga för normal utveckling av centrala nervsystemet [18]. DHAs effekt kan åtminstone delvis förklaras av att den är ligand till hjärnans nukleära retinoid X-receptor [19].

Om de av Richardson och medarbetare rapporterade resultaten kan bekräftas blir det möjligt att utöka och förbättra behandlingsarsenalen vid ADHD med fiskolja eller tran, som är helt ofarliga och som är mycket uppskattade i Norge för sin goda hälsoeffekt.

Bindningar till läkemedelsindustrin?

För övrigt skulle det vara av intresse att få belyst i vilken utsträckning det förligger bindningar mellan läkemedelsindustrin och författarna till alla artiklar som redovisar Ritalinas goda effekt vid ADHD. Den vetenskapliga reportern vid Chicago Tribune har i en nyligen publicerad artikel angett att mer än 90 procent av alla meddelanden om uppnådda gynnsamma effekter av ett eller annat läkemedel är skrivna av forskare som har någon form av anknytning till den farmaceutiska industrin [20].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Rubia K, Smith A. Attention deficit-hyperactivity disorder: current findings and treat-

- ment. *Curr Opin Psychiatry* 2001;14:309-16.
2. Vastag B. Pay attention: Ritalina acts much like cocaine. *JAMA* 2001;286:905-6.
3. Socialstyrelsen. ADHD hos barn och vuxna. Stockholm: Socialstyrelsen; 2002.
4. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1097-9.
5. Broberger O, Zetterström R. Hypoglycemia with an inability to increase the epinephrine secretion in insulin induced hypoglycemia. A clinical study of seven cases. *J Pediatr* 1961;59:215-22.
6. Zito MJ, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;283:1025-30.
7. Aston JC, Kosar F, Rawji F, Elliott JM, Zetterström TSC. Methylphenidate induces Arc mRNA expression differentially in adult and juvenile rat brain. Abstract to British Pharmacological Society, Glasgow, september 2002. To be published in *Brit J Pharmacol*, December 2002.
8. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94:127-52.
9. Fosnaugh JS, Bhat R, Yamagata K, Worley PF, Baraban JM. Activation of arc, a putative »effector« immediate early gene, by cocaine in rat brain. *J Neurochem* 1995;64:2377-80.
10. Cherland E, Fitzpatrick R. Psychotic side effects of psychostimulants: A 5-year review. *Can J Psychiatry* 1999;44:811-3.
11. Smedje H, Broman JE, Hetta J. Short-term prospective study of sleep disturbances in 5-8 year-old children. *Acta Paediatr* 2001;90:1456-63.
12. Ahmann PA, Theye FW, Berg R, Lindquist AJ, Van Erem AJ, Campbell LR. Placebo-controlled evaluation of amphetamine mixture-dextroamphetamine salts and am-

phetamine salts (Adderall): Efficacy rate and side effects. *Pediatrics* 2001;107:U66-U76.

13. Andersen SL, Arvanitogiannis A, Pliakas AM, LeBlanc C, Carlezon WA Jr. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 2002;5:13-14.
14. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104 (e20):1-5.
15. Eriksson M, Jonsson B, Zetterström R. Children of mothers abusing amphetamine: head circumference during infancy and psychosocial development until 14 years of age. *Acta Paediatr* 2000;89:1474-9.
16. Richardson AJ, Cyhlarova E, Calvin CM, Higgins CJ, Puri BK. Reduction in ADHD-related symptoms in dyslexic children following supplementation with highly unsaturated fatty acids: a randomised controlled trial [abstract]. Dietary fats and health. 5th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). Montreal, 2002:7-11 May.
17. El-Sayed E. May a genetically determined slow maturational rate explain AD/HD and hyperkinetic disorders: a proposal of an alternative hypothesis and methodological aspects [licentiatuppsats]. Stockholm: Karolinska institutet; 1999.
18. Clandinin MT, Jumpsen J. Fatty acid metabolism in brain in relation to development, membrane structure, and signaling. In: Yehuda S, Mostofsky DI, editors. *Handbook of essential fatty acid biology: biochemistry, physiology, and behavioral neurobiology*. Totowa NJ: Humana Press; 1997. p. 15-65.
19. Mata de Urquiza A, Liu S, Sjöberg M, Zetterström RH, Griffiths W, Sjövall J, et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000;290:2140-4.
20. Gerner P. Top medical journal eases ethics policy. *Chicago Tribune*. 2002, June 13.

Replik:

Förhoppningen är att dokumentet ska bidra till metodutvecklingen

Socialstyrelsens dokument är en kunskapsöversikt och ger som sådant inga rekommendationer om en viss behandling. Däremot kan det förhoppningsvis ligga till grund för metodutveckling, lokala och nationella handläggningsrutiner och ge stöd för utformandet av en kunskapsbaserad vård, svarar Björn Kadesjö, som varit huvudansvarig för skrivningen av dokumentet »ADHD hos barn och vuxna«.

BJÖRN KADESJÖ

överläkare, barnneuropsykiatri, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
bjorn.kadesjo@vgregion.se

■ Rolf Zetterström påstår att det av Socialstyrelsen utgivna dokumentet »ADHD hos barn och vuxna« [1] re-

kommenderar behandling med centralstimulantia vid ADHD hos barn. Dokumentet, för vars skrivning jag varit huvudansvarig, är en kunskapsöversikt och ger som sådant inga rekommendationer om viss behandling. Däremot kan översikten förhoppningsvis ligga till grund för metodutveckling, lokala och nationella handläggningsrutiner och ge stöd

för utformandet av en kunskapsbaserad vård.

Redovisar det aktuella kunskapsläget

Utifrån drygt tusentalet referenser ger dokumentet en sammanställning av det aktuella kunskapsläget om ADHD. Mot bakgrund av senaste årens debatt om ADHD är redovisningen av psykosociala förhållandens betydelse för barns psykiska hälsa och beteende särskilt omfattande och redovisar olika preventions- och behandlingsstrategier som har sådan utgångspunkt.

När det gäller behandling av barn och ungdomar med ADHD konstateras att det finns påtagligt många välkontrollerade studier av såväl psykosociala insatser som farmakologisk behandling. Detta finns dokumenterat i flera översikter av behandlingsstudier, t ex Carrs [2]. Inriktningen på behandlingsmetoder som i dessa studier har visats vara effektiva finns, liksom erfarenheter av preventiva program, beskrivna i översikten.

Det finns välgjorda behandlingsstudier

Zetterström menar att det inte finns några korrekt genomförda studier och inte heller resultat av studier där behandling med centralstimulantia »jämförts med dem som erhållits i en grupp i vilken barnens levnadsförhållanden anpassats till deras psykosociala förhållanden«. Som exempel på vad denna svårförståeliga behandlingsutformning kan innebära förklarar Zetterström att »om den bakomliggande orsaken till symtomen är en graviditetskomplikation, att kraven på barnet är för stora ... bör åtgärderna i första hand inriktas mot de aktuella förhållandena«. Att ett barn måste få hjälp om det utsätts för orimliga psykosociala belastningar, oavsett vad det visar för symtom, är en självklar utgångspunkt i dokumentet. Men hur inriktas åtgärder mot graviditetskomplikationer?

Handläggningsrekommendationer

Internationellt finns det ett stort antal handläggningsrekommendationer (clinical guidelines) och konsensusdokument. Det finns de som är utarbetade av professionen, t ex av amerikanska barnläkarföreningen [3] och amerikanska barnpsykiatriska föreningen [4]. Andra är publicerade av medicinska organisationer, t ex av The Agency for Healthcare, Research and Quality i USA och Kanada [5], National Institute for Excellence i England [6] och National Institutes of Health i USA [7].

Det finns även sådana som är utformade av internationellt välrenommerade forskare, t ex av hundratalet av de ledande inom området [8], och av europeiska forskare som Eric Taylor, Joseph

Men det får inte innebära att barn och ungdomar (lika lite som vuxna) förvägras möjligheten att få väldokumenterad farmakabehandling som kan ha avgörande betydelse för utveckling och välbefinnande.

Sergeant, H G Eisert [9]. Flera av dessa refereras i dokumentet. I alla som jag tagit del av rekommenderas, under något olika förutsättningar, behandling med centralstimulantia vid ADHD.

Med hänvisning till en amerikansk dagstidningsartikel antyder Zetterström att bindning till den farmaceutiska industrin förklarar rekommendationerna. Det är förstas mycket anmärkningsvärt att redaktören för Acta Paediatrica endast har en dagstidningsartikel som underlag för sådana insinuationer.

Zetterström menar att det är paradoxalt att en medicin som när den av missbrukaren tas i en dos som är 50–100 gånger större än vad behandlingsdosen är, framkallar helt andra reaktioner än de avsedda. Är det inte precis vad den förskrivande läkaren alltid måste räkna med vid överdosering?

Avslutning

Det finns skäl att vara oroad över utvecklingen i USA (i varje fall i vissa delar av USA) där, utifrån våra erfarenheter, idag en mycket stor andel av barn ges behandling med centralstimulantia.

Pediatrisk och barnpsykiatri har i Sverige en tradition av att vara återhållsamma med att behandla psykiska störningar och beteendeproblem med farmaka för att istället betona stöd och tillrättlägganden i barnens miljö. Det är en tradition som det är angeläget att slå vakt om i tider då resurserna för stöd tycks krympa.

Men det får inte innebära att barn och ungdomar (lika lite som vuxna) förvägras möjligheten att få väldokumenterad farmakabehandling som kan ha avgörande betydelse för utveckling och välbefinnande.

Referenser

1. Socialstyrelsen. ADHD hos barn och vuxna. Stockholm: Socialstyrelsen; 2002. <http://www.sos.se/plus/skrift.htm>
2. Carr A. What works with children and adolescents? A critical review of psychological interventions with children, adolescents and their families. London: Routledge; 2000.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2001;108:1033-44. www.aap.org/policy/
4. The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Official Action. Practice parameters for the use of stimulants medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41 Suppl:26S-49S.
5. Agency for Healthcare Research and Quality. Treatment of ADHD. Evidence report; 2002. <http://www.ahrq.gov/>
6. National Institute for Clinical Excellence. The clinical effectiveness and cost effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood; 2000. www.nice.org.uk/
7. National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. NIH Consensus Statement Online 1998 Nov 16-18;16(2):1-37. http://consensus.nih.gov/cons/110/110_statement.htm
8. Consensus statement on ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2002 Apr;11:96-8.
9. Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Möbius HJ, Eisert HG. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 1998;7:184-200.