



AD/HD-medisinerings – svakt vitenskapelig grunnlag

KRONIKK

HENRIK VOGT

E-post: vogt.henrik@gmail.com

Henrik Vogt (f. 1977) er lege i spesialisering i allmenntidrett, cand.mag. og ph.d. samt forsker ved Senter for medisinsk etikk, Universitetet i Oslo.

Forfatterne har bidratt likt i utformingen av artikkelen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHARLOTTE LUNDE

Charlotte Lunde (f. 1971) er lege i spesialisering i barne- og ungdomspsykiatri ved Nic Waals Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, cand.mag. og journalist.

Forfatterne har bidratt likt i utformingen av artikkelen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har et ulønnet verv som styreformann i Lundelab, et selskap som utforsker hvordan interaktive løsninger kan hjelpe barn med psykiske helseutfordringer. Selskapet har per nå ingen inntekter.

Nye kunnskapsopsummeringer viser over tid tynt kunnskapsgrunnlag for bruk av metylfenidat og amfetaminer i behandlingen av barn og unge med diagnosen AD/HD. Det bør få konsekvenser for helsetjenestens oppfølging og forståelse av disse pasientene.



Illustrasjon: Ørjan Jensen/Superpop

De siste tre tiårene er det internasjonalt skjedd en omdiskutert, sterk økning av diagnostisering og medisinering av AD/HD (hyperkinetisk forstyrrelse, attention deficit/hyperactivity disorder) (1). Økningen tiltok i Norge i 1990-årene. Antallet barn og unge under 19 år som fikk AD/HD-medisiner her i landet økte videre fra 9 263 i 2004 til 18 681 i 2016 (2). Av disse brukte 16 662 amfetaminderivatet metylfenidat (Ritalin, Concerta m.fl.).

Denne økningen kan ikke forstås uten en underliggende sterk tro på farmakologisk intervensjon som effektivt tiltak. Nye publikasjoner tydeliggjør imidlertid at dokumentasjonen for behandlingseffekten er svak, spesielt når det gjelder langtidsbehandling (3-7).

Den langvarige MTA-studien

Den såkalte MTA-studien (Multimodal Treatment Study of ADHD) er sentral for å forstå dagens kunnskapsstatus (3). Denne studien ble satt i gang i 1994 fordi behandlingen med sentralstimulerende midler var betydelig, mens kvaliteten på behandlingsstudiene var lav og deres varighet kort.

I studiens første fase ble 579 barn (7-10 år) fulgt i 14 måneder etter randomisering til fire ulike behandlingsgrupper (3). Gruppe 1: En spesielt systematisk farmakologisk intervensjon med månedlig spesialistoppfølging. Gruppe 2: En intensiv atferdsrettet behandlingspakke rettet mot hjem og skole. Gruppe 3: En kombinasjon av behandlingen i gruppe 1 og gruppe 2. Gruppe 4: «Treatment as usual» (vanlig behandling) i helsetjenesten, noe som ofte innebar mindre systematisk medisinerings.

De seks endepunktene var voksenrapporterte AD/HD-symptomer, internaliserende og eksternaliserende symptomer og funksjonsmålene akademisk prestasjon, voksen-barn-interaksjon og sosiale ferdigheter overfor jevnaldrende.

De første resultatene fra MTA-studien viste i 1999 større reduksjon i AD/HD-symptomer i gruppe 1 og gruppe 3 (medisinering og kombinasjonsbehandling) enn i gruppe 2 og gruppe 4 (atferdsrettet behandling og «treatment as usual») (3). Tillegget av atferdsrettet behandling i gruppe 3 ga ingen statistisk signifikant bedring av symptomene i forhold til gruppe 1. Dette resultatet førte til stor medieoppmerksomhet og ble sentralt i rettferdiggjøringen av en omfattende medisineringspraksis utover på 2000-tallet (3).

Etter den første, randomiserte delen fortsatte imidlertid MTA-studien som en observasjonsstudie der man fulgte 500 barn og en kontrollgruppe på 300 barn i ytterligere 14 år. Det sentrale funnet her er at den overlegne effekten som systematisk medisinerings hadde hatt de første 14 månedene, forsvant i løpet av de to neste årene (3, 8). Påfølgende analyser viste at kombinasjonsbehandlingen i gruppe 3 var overlegen når det gjaldt et sammensatt endepunkt bestående av symptomer og funksjonsmål samt at kombinasjonsbehandling i gruppe 3 som innebar forbedringer i foreldrenes håndtering av barna, helt kunne normalisere atferdsmønstre (3).

Etter seks år hadde pasientene som fikk atferdsbehandling alene (gruppe 2) lavere hyppighet av angst og depresjon (4,3 %) enn medikamentgruppen (19,1 %), kombinasjonsgruppen (17,7 %) og «treatment as usual»-gruppen (16,4 %) (8). MTA-forskerne påpekte også i en oppsummering at det kun var kombinasjonsbehandlingen som hjalp familiene med lavest sosioøkonomisk status og som reduserte dosebehovet ved medisinerings (3).

Våren 2017 publiserte MTA-forskerne sine siste resultater (4). Konklusjonen 16 år etter oppstarten er at lengre tids bruk av sentralstimulerende medisiner er assosiert med redusert lengdevekst (gjennomsnittlig 1-2 cm) som voksen, men ingen symptomreduksjon. Disse funnene har imidlertid ikke fått samme gjennomslag som de første resultatene fra 1999.

En oppsiktsvekkende kunnskapsoppsummering

På tross av den utbredte medisineringspraksisen ble den første omfattende systematiske kunnskapsoppsummeringen om bruk av metylfenidat hos barn og unge publisert først i 2015 (5). En Cochrane-gruppe inkluderte 185 randomiserte, kontrollerte studier med over 12 000 barn og unge (alder 3-18 år). Konklusjonen var at metylfenidat over et kortere tidsrom kan gi en klinisk signifikant reduksjon i AD/HD-symptomer rapportert av lærere,

lærerevaluerte atferdsproblemer og økt foreldrerapportert livskvalitet. Mens man ikke fant økt risiko for dødsfall eller livstruende bivirkninger, var det betydelig økt risiko for andre bivirkninger. Metylfenidat ga blant annet 60 % høyere relativ risiko for søvnproblemer og 266 % økt risiko for nedsatt appetitt.

Det som imidlertid gjorde Cochrane-studien mest kontroversiell, var at den konkluderte med at de foreliggende studiene alt i alt var av så lav kvalitet at man ikke kan si sikkert om metylfenidat har positiv effekt på barn med AD/HD-diagnose i det hele tatt. Gruppen begrunnet dette med at det i alle de 185 studiene var høy risiko for systematiske feilmålinger (bias) – blant annet fordi legemiddelindustrien hadde finansiert mange av dem og på grunn av svak placebokontroll, da metylfenidat gir kjente bivirkninger som kan avsløre hvem som får aktiv medisin. Spesielt var varigheten av metylfenidatbehandling i studiene så kort (1–425 dager, i gjennomsnitt 75 dager) at man ikke kunne bedømme effekten av langtidsmedisinering.

En ny kunnskapsoppsummering som er kommet etter Cochrane-rapporten, konkluderte også med fravær av kunnskap av høy kvalitet, spesielt med tanke på langtidsvirkninger (6). Samtidig konkluderer en annen oppsummering fra Cochrane med tilsvarende svak kunnskapsstatus for bruk av amfetaminer ved AD/HD (7). Det er i denne sammenheng verdt å merke seg at det på kort tid er skjedd en tilnærmet dobling i bruken av disse legemidlene (Attentin, Elvanse) hos barn og unge i Norge – fra 1 324 brukere i 2015 til 2 145 brukere i 2016 (2).

Heftig debatt etter Cochrane-oppsummering

Cochrane-publikasjonen om metylfenidat utløste heftige reaksjoner. Den viktigste kom fra The European ADHD Guidelines Group, som kritiserte Cochrane-forskerne for feil (9, 10). Blant annet mente de at MTA-studien ikke burde vært inkludert i kunnskapsoppsummeringen, da den ikke hadde en gruppe som fikk ren placebo eller ingen behandling (9). Eksklusjon av MTA-studien ville fått behandlingen til å fremstå som mer effektiv. Cochrane-forskerne fikk altså kritikk for å ha tatt med den største studien med lengst varighet.

Retningslinjegruppen mente også at det ikke var riktig å nedgradere kvaliteten på studier på bakgrunn av interessekonflikter i forhold til legemiddelindustrien. Det er i denne sammenhengen verdt å påpeke at en stor andel av retningslinjegruppens medlemmer oppgir sterke bånd til legemiddelindustrien, noen av dem opptil ti ulike forbindelser (9).

I sitt tilsvarende innrømmet Cochrane-gruppen noen mindre feil, men fastholdt sine konklusjoner (10). I et siste utspill hevdet retningslinjegruppen, uten å spesifisere hvorfor, at langtids randomiserte, kontrollerte studier er praktisk og etisk umulig. De viser i stedet til ikke-randomiserte epidemiologiske studier som kan tyde på positive langtidseffekter ved metylfenidatbruk på endepunkter som rusmisbruk, traumer og dødsfall (11). I slike studier kan man imidlertid ikke fullt ta høyde for konfunderende årsaksfaktorer.

Cochrane-gruppen etterlyser på sin side langvarige randomiserte, kontrollerte studier og hevder at fortsatt bruk av medikamenter uten tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag kan være uetisk (12).

En kunnskapskrise i AD/HD-feltet

Etter vår mening står vi overfor en kunnskapskrise på AD/HD-feltet. I klartekst: Man har medisineret et stort antall barn – i Norge titusener – over lang tid på sviktende kunnskapsgrunnlag. Samtidig er bivirkningene betydelige (3, 5), og medisinene medfører et potensial for misbruk (13). Medisineringen må også ses i lys av mulige bivirkninger som ikke har vært tilstrekkelig utforsket, for eksempel negative psykososiale effekter (14).

Både forskning og klinisk erfaring tilsier at effekten av sentralstimulerende midler kan være signifikant i starten. Dette kan gi en skjevhet i synet på medisineringseffekten, da man

regner med at den vil vare ved. Det er det ikke noe grunnlag for å tro. Dette er alvorlig – fordi negative langtidskonsekvenser, som kriminalitet, arbeidsløshet og sosial dysfunksjon, ofte nevnes som en viktig årsak til at AD/HD bør behandles. Langtidsmedisinering over år er vanlig (3, 15).

Også i Helsedirektoratets retningslinje om AD/HD/hyperkinetisk forstyrrelse bemerker man at det er usikker nytte av langtidsbehandling (16). Ifølge retningslinjen bør effekter og bivirkninger derfor vurderes regelmessig, minst årlig (16). Det står imidlertid ingenting om hvem som har ansvaret når barna ikke lenger følges opp av spesialist. Dermed risikerer mange å bli stående på disse medikamentene i årevis uten at noen evaluerer effekter og bivirkninger – eller om de fortsatt bør ha diagnosen.

Konsekvenser for synet på tilstanden

Kunnskapsoppsummeringene fører ikke bare til diskusjon om medisinering, men også om hvordan man forstår lidelsen. Den økende diagnostiseringen og medisineringen i 1990-årene sammenfalt historisk med en biologisk-reduksjonistisk forståelse av AD/HD som en nevrobiologisk utviklingsforstyrrelse med sterke genetiske determinanter som krever farmakologisk intervensjon (17). Stadig omtales tilstanden med referanse til svikt i dopaminmetabolismen (18).

Men etter flere tiårs forskning står man i dag uten noen spesifikke nevrobiologiske mekanismer som symptomene kan reduseres til (15). Sentrale fagfolk erkjenner i dag at man umulig kan forstå tilstanden som noe annet enn et multifaktorielt, kontekstavhengig problem (15). At fødselsmåned (modenhet) er en risikofaktor for å få diagnosen, understreker poenget (19).

MTA-gruppen skriver i en oppsummering: «Paradokset er at til tross for den beviste korttidsnytte, finnes det foreløpig ingen klinisk signifikant og vedvarende virksom intervensjon (eller kombinasjon av intervensjoner) for denne tilstanden. Kanskje dette faktum ikke burde komme som en stor overraskelse, gitt de komplekse etiologiske årsakskjedene som er knyttet til tilstandens utvikling og opprettholdelse» (3, s. 14, vår oversettelse).

I klartekst – behandlingsstudier styrker altså erkjennelsen at man egentlig ikke kunne forvente at en enkel farmakologisk intervensjon skulle ha noen betydelig effekt, gitt de sammensatte årsakene. På denne bakgrunnen argumenterer MTA-gruppen for en fundamental rekonseptualisering av hva slags behandlingstilnærming som trengs. Denne innebærer en mer vidtfavnende og sosialt orientert behandlingspraksis enn dagens (3).

Det er ingen tvil om at barn med AD/HD har reelle og alvorlige problemer. Vi kan likevel ikke se bort fra at vi har svakt forskningsmessig grunnlag for dagens omfattende medisineringspraksis. Den nåværende kunnskapsstatus bør utløse en fornyet offentlig og faglig diskusjon om medikamentell behandling av AD/HD hos barn og unge.

LITTERATUR:

1. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? *BMJ* 2013; 347: f6172. [PubMed][CrossRef]
2. Reseptregisteret. Antall brukere av metylfenidat 0-19 år. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.
3. Hinshaw SP, Arnold LE. Attention-deficit hyperactivity disorder, multimodal treatment, and longitudinal outcome: evidence, paradox, and challenge. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2015; 6: 39 - 52. [CrossRef]
4. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58: 663 - 78. [PubMed][CrossRef]

5. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD009885. [PubMed]
6. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017; 12: e0180355. [PubMed][CrossRef]
7. Punja S, Shamseer L, Hartling L et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009996. [PubMed]
8. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 484 - 500. [PubMed][CrossRef]
9. Banaschewski T, Buitelaar J, Chui CS et al. Methylphenidate for ADHD in children and adolescents: throwing the baby out with the bathwater. *Evid Based Ment Health* 2016; 19: 97 - 9. [PubMed][CrossRef]
10. Storebø OJ, Zwi M, Krogh HB et al. Evidence on methylphenidate in children and adolescents with ADHD is in fact of 'very low quality'. *Evid Based Ment Health* 2016; 19: 100 - 2. [PubMed][CrossRef]
11. Gerlach M, Banaschewski T, Coghill D et al. What are the benefits of methylphenidate as a treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Atten Defic Hyperact Disord* 2017; 9: 1 - 3. [PubMed][CrossRef]
12. Storebø OJ, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Reply. *JAMA* 2016; 316: 995. [PubMed][CrossRef]
13. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME et al. Prescription stimulant medication misuse: Where are we and where do we go from here? *Exp Clin Psychopharmacol* 2016; 24: 400 - 14. [PubMed][CrossRef]
14. Olsvold A. En psykososial undersøkelse av barns, mødres og fedres forståelse og opplevelse av ADHD-diagnose og medisinerer. Oslo: Universitetet i Oslo, 2012.
15. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020. [PubMed][CrossRef]
16. Midtlyng E, Zeiner P, Prietz R et al. ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse – Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging. Publisert 4.12.2014, sist endret 12.10.2016. Oslo: Helsedirektoratet, 2014.
17. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 951 - 8. [PubMed][CrossRef]
18. . Hva er ADHD? Oslo: ADHD Norge, 2016. <http://adhdnorge.no/voksen/hva-er-adhd/>(23.10.2017).
19. Karlstad Ø, Furu K, Stoltenberg C et al. ADHD treatment and diagnosis in relation to children's birth month: Nationwide cohort study from Norway. *Scand J Public Health* 2017; 45: 343 - 9. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 22. januar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0917

Mottatt 23.10.2017, første revisjon innsendt 7.11.2017, godkjent 13.11.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no