



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Mulig kardiovaskulær risiko hos børn, unge og voksne ved medicinsk behandling af ADHD

- et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir
2017 . Nr. 3

Mulig kardiovaskulær risiko hos børn, unge og voksne ved medicinsk behandling af ADHD

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2017 Nr. 3

Udgivet august 2017 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Vognmagergade 7, 3. sal
DK-1120 København K
dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg



Mulig kardiovaskulær risiko hos børn, unge og voksne ved medicinsk behandling af ADHD

Kommissorium

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en neuropsykiatrisk lidelse med forstyrrelse af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet. Forstyrrelsen ses hos 2-3 % af alle børn, hyppigst hos drenge, og vedbliver at give problemer ind i voksenalderen hos mere end halvdelen. En mulig risiko for pludselig uventet hjertedød ved behandling af ADHD med det centralstimulerende præparat methylphenidat (fx Ritalin) og noradrenalin-reuptake-inhibitor atomoxetin (Strattera) har været genstand for stor opmærksomhed. Der ønskes en beskrivelse af, om der ud fra randomiserede og/eller epidemiologiske undersøgelser inkluderende både børn og voksne i behandling med ADHD medicin er holdepunkter for en sådan sammenhæng i forhold til baggrundsbeholdningen. Endvidere ønskes beskrevet, om der skal udvises særlig forsigtighed med medicinsk ADHD behandling hos patienter med visse hjertesygdomme.

Skrivegruppens medlemmer:

Dansk Psykiatrisk Selskab: *Anders Fink-Jensen*, Psykiatrisk Center København (Rigshospitalet), Region Hovedstadens Psykiatri
Børne- og Ungdoms Psykiatrisk Selskab: *Per Hove Thomsen*, Aarhus Universitets Hospital
Dansk Pædiatrisk Selskab: *Jesper Bjerre*, Aarhus Universitets Hospital
Dansk Cardiologisk Selskab (»Arytmigruppen«): *Steen Pehrson* fra Rigshospitalet, *Henrik Kjærulf Jensen* fra Aarhus Universitets Hospital og *Emil Fosbøl* fra Rigshospitalet
Dansk Cardiologisk Selskab (»Gruppen for arvelige hjertesygdomme«): *Henning Bundgaard* fra Rigshospitalet og *Jacob Tfelt-Hansen* fra Rigshospitalet
Menigt medlem udpeget af skrivegruppen: *Søren Dalsgaard* (Aarhus og Kragerø, Norge)

Formandskab: *Emil Fosbøl* og *Steen Pehrson*

Korrespondance:

Emil Fosbøl, 1. reservelæge, PhD
Email: elf@heart.dk

DCS' konklusion

Et betydeligt antal børn og voksne er i medicinsk behandling for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD, herunder også ADD) og forbruget af ADHD-medicin er steget markant de sidste 10 år. ADHD-medicin har en »sympaticus-lignende effekt«, hvilket teoretisk set kan medføre en negativ kardiovaskulær effekt. Der ses en mindre stigning i puls og blodtryk under behandling for hovedparten af lægemidlerne, men ingen QTc forlængelse. Arbejdsgruppen har ved litteraturlæsningsgang ikke fundet overbevisende holdepunkter for, at behandling med ADHD-medicin er forbundet med en øget kardiovaskulær risiko. Vidensgrundlaget er dog begrænset, idet der ikke foreligger data om kardiovaskulær sikkerhed i form af randomiserede studier, hvor der indgår hårde kliniske endepunkter (myokardieinfarkt, kardiovaskulær død el. lign.). Ud fra litteraturen kan man ikke identificere særlige patientgrupper med hjertesygdom, der har forøget kardiovaskulær risiko som følge af ADHD-medicin.

Den utilstrækkelige viden om en eventuel sammenhæng mellem hjertesygdom og risiko ved ADHD-medicin berettiger ikke rutinemæssig 12-aflednings EKG undersøgelse hos alle, men anbefales udført på lav tærskel ved anamnestic mistanke om hjertesygdom, hvor der yderligere bør henvises til kardiologisk vurdering. Kardiologisk konsultation forventes nok særligt at kunne komme på tale ved f.eks. kendt ion-kanal sygdom, Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrom/mønster eller for unge/voksne med medfødt hjertesygdom (GUCH) eller andre kendte hjertesygdomme.

DCS' konklusion og anbefalinger

- Behandling med ADHD-medicin må generelt betragtes som værende uden øget kardiovaskulær risiko og behandlingen fordrer som hovedregel ikke forudgående kardiologisk undersøgelse, og herunder således heller ikke EKG-undersøgelse¹.
- Der anbefales imidlertid EKG-undersøgelse på lav tærskel, hvis patienten forud

¹ Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der hos voksne tages EKG før der indledes behandling med ADHD-medicin.

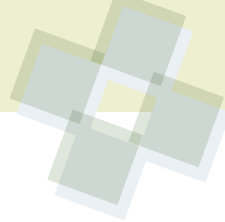
for eller under behandlingen har eller får påvist hjertesygdom, har symptomer tydende på hjertesygdom eller hvis der er arvelig hjertesygdom i familien. Hvis der mistænkes hjertesygdom anbefales henvisning til kardiologisk vurdering.

Da flere af præparaterne kan øge puls og blodtryk, måles blodtrykket før behandling med ADHD-medicin, og hvis patienten har hypertension skal blodtrykket følges mhp. evt. justering af den blodtryksregulerende behandling – alternativt vælges lisdexamtamin, som ikke påvirker blodtrykket.

ADHD – hyperkinetisk forstyrrelse

ADHD er et klinisk syndrom, der karakteriseres ved en forstyrrelse af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet og som medfører adfærd, der ikke svarer til individets intelligens og alder. I ICD-10 er diagnoserne »Hyperkinetisk forstyrrelse«, »Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed« (F90.0) og »Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet« (F98.8C) dækkende. Dog anvendes i daglig tale betegnelsen ADHD fra det amerikanske diagnose-system og DSM-IV kriterierne er i god overensstemmelse med ICD-10-kriterierne. Symptomerne (de såkaldte kernesymptomer) skal være debuteret i førskolealderen, være til stede i flere forskellige situationer, forårsage betydelig funktionshæmning ved sociale, skole- eller beskæftigelsesmæssige aktiviteter, og må ikke udelukkende skyldes andre tilstande, såsom angst og depression, belastning, f.eks. forældres skilsmisse, gennemgribende udviklingsforstyrrelse (autisme-spektrum tilstande) eller skizofreni. Diagnosen skal stilles af en psykiater (børne- og ungdomspsykiater eller voksenpsykiater) inden medicinsk behandling indledes. Behandling af ADHD omfatter ikke kun medicinsk behandling, men omfatter flere tværfaglige modaliteter, som også har vist sig effektive, omend med mindre effekt.

De diagnostiske kriterier er udviklet til at stille diagnosen hos børn, hvilket vanskeliggør diagnostikken hos voksne. Dansk Psykiatrisk Selskab og Børne- og Ungdoms Psykiatrisk Selskab i Danmark har udarbejdet separate retningslinjer på



området i henholdsvis 2013[1] og i 2008 og 2012[2]. Sundhedsstyrelsen har udsendt vejledning om brug af centralt stimulerende lægemidler til ADHD[3-6] og for nylig er der også offentliggjort retningslinjer fra Rådet for Anvendelsen af Dyr Sygehusmedicin (RADS).[7]

Markedsførte ADHD medikamenter – effekt på puls, blodtryk og QTc

De aktuelt godkendte lægemidler til behandling af ADHD omfatter korttidsvirkende og langtidsvirkende methylphenidatformuleringer, det amfetamin-baserede lisdexamfetamin (Elvanse) samt atomoxetin (Strattera) og endeligt det centralvirkende guanfacin (Intuniv). Methylphenidat og dexamfetamin frigør eller hæmmer re-uptake af katekolaminer (fx dopamin og noradrenalin) i synapser; atomoxetin er overvejende en selektiv noradrenalin re-uptake hæmmer. RADS rapporten fra sommeren 2016 anbefaler methylphenidat som førstevalgspræparat.[7] Der henvises til Tabel 1 for sammenfatning af virkninger på det kardiovaskulære system.

Blodtryk og puls

De fleste lægemidler, der anvendes til behandling af ADHD, er rapporteret at øge

hjerterefrekvensen med gennemsnitlig 4 slag per minut og at øge det systoliske og det diastoliske blodtryk ca. 3-4 mmHg. Der er ikke sikre holdepunkter for påvirkning af repolariseringsvarigheden (QT og korrigeret QT (QTc)) (Tabel 1). Tabellen er en grovskitse over lægemidlerne, og skrivegruppen henviser til pro.medicin.dk/produktresumeeer for yderligere oplysninger. Methylphenidat (Ritalin) er det mest anvendte præparat og forbruget er stigende i Danmark både blandt børn og voksne.[8]

ADHD-medicin og QTc

Undersøgelser af ADHD-medicins effekt på QTc tyder ikke på, at stofferne påvirker hjertets repolariseringsvarighed.[9, 10] Produktresumeeet for atomoxetin skiller sig dog ud fra de andre lægemidler ved, at der er angivet »forsigtighed« ved samtidig brug af QTc forlængende lægemidler. Baggrunden for dette er et QTc-studie, hvor producenten fandt, at QTc intervallet ikke blev forlænget mere end ved placebo i maksimalt forventede plasma-koncentrationer, men ved højere serum-koncentrationer af atomoxetin var der en lille øgning i QTc-intervallet.[11] Det er vigtigt at understrege, at øgningen kun blev observeret ved supramaksimale koncentrationer, dvs. ved en dosis, som overskrider den maksimalt anbefalede daglige dosis. Det er skrivegruppens vurdering, at QTc forlængelse ikke optræder ved stan-

dard-behandling med atomoxetin i monoterapi. Hvis atomoxetin kombineres med QTc forlængende lægemidler eller hvis behandlingen kræver doser over det maksimalt anbefalede, bør man overveje skift til et andet ADHD lægemiddel.

ADHD-medicin og kardiovaskulær risiko

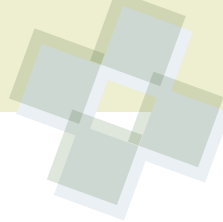
ADHD og behandlingen heraf har fået stor opmærksomhed fra myndigheder og medier i de seneste år. Det skyldes bl.a., at undersøgelser tyder på, at forekomsten af ADHD er stigende og samtidig relativ høj (1-2 % af børn ved brug af ICD-10 kriterierne eller 4-8% ved brug af DSM-IV).[12] Desuden er der registreret en betydelig stigning i anvendelsen af ADHD-medicin både blandt børn og voksne – dog med nationale variationer. I Danmark behandles omkring 1,5 % af alle børn og unge med ADHD-medicin. Dette har bl.a. medført udformningen af nationale retningslinjer, som har til formål at »harmonisere« ADHD-diagnostikken og behandlingen i Danmark.

I Danmark har Lægemiddelstyrelsen gennemgået alle indberetninger om formodede kardiovaskulære bivirkninger relateret til ADHD-medicin og dette er publiceret i »Nyt om Bivirkninger«[13] fra januar 2016. Her gennemgik man i alt 103 hændelser (66 modtaget inden for de sidste 5 år) og konkluderede, at langt de fleste indbe-

Tabel 1: ADHD medicin i Danmark og farmakologisk profil

Lægemiddel	Virkning	BT syst mmHg	BT diast	Pulsstigning BPM	QTc forlængelse?
Atomoxetin (Strattera)	Selektiv NA re-uptake hæmmer	Ca. 2	Ca. 3	Ca. 7-8	Nej*
Lisdexamfetamin/ Amfetamin-baseret (Aduvanz, Elvanse)	Faciliteret extracell. release af dopamin og NA	Nej	Nej	Ca. 2-3	Nej
Methylphenidat, korttidsvirk. (Ritalin, Medikinet, Motiron, Equasym)	Blok af NA og dopamin re-uptake	Ca 3-3,5	1,5 (børn) 4,0 (voksne)	Ca. 4-4,5	Nej
Methylphenidat, Langtidsvirk. (Concerta)	Blok af NA og dopamin re-uptake	Ca 3-3,5	1,5 (børn) 4,0 (voksne)	Ca. 4-4,5	Nej
Guanfacin (Intuniv) NA, noradrenalin	Selektiv α 2A-receptoragonist	Ca -2 til -4	Ca -1 til -3	Ca. -4 til -5	Nej

*Ved øget atomoxetinkoncentration var der en lille øgning i QTc-intervallet i supramaksimale doser RADS rapport fra 2016 anbefaler methylphenidat som førstevalgspræparat.



rettede bivirkninger var kendte (primært reversible puls og blodtryksændringer) og reversible. »Nyt om Bivirkninger« nævner kort, at Lægemiddelstyrelsen i perioden for gennemgangen har modtaget tre fatale indberetninger. Skrivegruppen rettede under udfærdigelsen af dette holdningspapir henvendelse til Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen for at diskutere de indberettede tilfælde. Lægemiddelstyrelsen sendte yderligere oplysninger vedr. de tre fatale tilfælde, idet disse ikke var beskrevet nærmere i »Nyt om bivirkninger.« Det er skrivegruppens vurdering, at der ikke er oplagt sammenhæng mellem dødsfaldene og brug af ADHD medicin. Skrivegruppens vurdering samt den skriftlige tilbagemelding fra Lægemiddelstyrelsen var, at der ikke findes grund til at rejse mistanke om et sikkerhedsproblem ved anvendelse af ADHD-medicin overfor det Europæiske Medicin Agentur (EMA). Sundhedsstyrelsen meddelte endvidere, at man vil opretholde den tidligere anbefaling om EKG kontrol før behandlingsstart med ADHD-medicin hos voksne, hvori- mod der ikke er en tilsvarende anbefaling hos børn.

Kliniske og epidemiologiske studier

Rapportgruppen har konstateret, at der ikke findes randomiserede undersøgelser, som har statistisk styrke til at vurdere den kardiovaskulære sikkerhed (med hårde kliniske endepunkter f.eks. i form af myokardieinfarkt, mortalitet, pludselig hjertedød, m.v.). Evidensniveauet for vores viden på området er lavt og vor viden er primært baseret på observationelle studier og case-reports.

FDA's arbejde omkring ADHD medicin og kardiovaskulær risiko foranledigede bl.a. to store amerikanske epidemiologiske studier, som skulle klarlægge risikoen for kardiovaskulære hændelser blandt både børn (N=1.200.438) og unge/voksne (N=150.359) under behandling med ADHD-medicin. Den mediane follow-up var ca. 2,5 år. Resultatet af studierne var, at der ikke var nogen sammenhæng mellem brug af ADHD-medicin og kardiovaskulær risiko.[14, 15] Ud fra de foreliggende case-reports om emnet var konklusionen den samme som

i de epidemiologiske studier, men at øget kardiovaskulær risiko dog ikke kan udelukkes med de observerede vide konfidensgrænser. I de epidemiologiske studier var de absolutte tal (antal events) små. Andre studier har fundet lignende resultater.[16, 17] Et dansk studie fra 2014 (N=8.300 børn med ADHD) fandt, at behandling med ADHD-medicin var forbundet med øget risiko for kardiovaskulære hændelser.[18] Denne risikoforøgelse blev fundet blandt patienter registreret med ADHD diagnosen (medicinsk behandlede overfor ikke medicinsk behandlede ADHD patienter; hazard ratio for kardiovaskulære hændelser var 2.2) og tilsvarende fandtes også for den brede skare af brugere af medicinen overfor ikke brugere (personer ikke nødvendigvis med ADHD; hazard ratio 1.8). Der var dog en modsatrettet dosis-respons sammenhæng og outcome-målet var defineret som alle I-diagnoser (alle kardiovaskulære kontakter) i Landspatientregistret og inkluderede ikke kun indlæggelser, men også ambulante besøg og skadestuebesøg. Ca. 40 % af patienterne, som havde en kardiovaskulær hændelse var kodet som »andre og ikke nærmere specificerede kardiovaskulære sygdomme«. Middel follow-up var mere end 9 år, men der var ingen sammenhæng mellem tid og risiko. Ud fra en amerikansk forsikringsdatabase[19] fandt Schelleman et al. lignende resultater blandt voksne, som initierede methylphenidat-behandling. Forfatterne konkluderede selv, at deres resultater formentligt ikke var et udtryk for en reel sammenhæng (død associeret med ADHD-medicin, men ikke for AMI eller stroke) og lagde især vægt på, at deres resultater ikke viste en dosis-respons sammenhæng (faktisk modsat). Lignende resultater blev desuden fornyligt publiceret i BMJ.[20]

I en landsdækkende dansk undersøgelse gennemgik man 10 års dødsattester og registrerede 1039 pludseligt døde i alderen 1-49 år. Ud af de 1039 pludseligt døde fik 477 foretaget toksikologisk undersøgelse, hvoraf 270 var positive. Studiet viste ikke en overrepræsentation af ADHD patienter, idet der kun var en patient med ADHD blandt de 270 pludseligt døde med positiv toksikologi. Den pågældende ADHD patient var behandlet med methylphenidat fundet i terapeutisk niveau.[21]

Skrivegruppen vurderer, at resultaterne

samlet set ikke taler for en sammenhæng mellem behandling med ADHD-medicin og kardiovaskulær risiko omend der ikke eksisterer data fra randomiserede studier. Især studier med langtidsopfølgning er begrænsede.

Faktaboks 1: ADHD medicin og kardiovaskulær risiko

Skrivegruppen har ikke identificeret en dokumenteret sammenhæng mellem anvendelse af ADHD-medicin og en øget risiko for betydelige kardiovaskulære hændelser.

ADHD-medicin påvirker generelt det kardiovaskulære system ved at:

Øge blodtrykket ca. 3 mmHg
Øge hjertefrekvensen ca. 4-7 bpm
men påvirker ikke QTc intervallet

Blandt patienter med hypertension eller takykardi anbefales standardudredning og behandling og evt. skift af ADHD-medicin

ADHD-medicin og subgrupper af patienter med hjertesygdom

Nogle få mindre studier tyder på, at ADHD muligvis kan være mere prævalent blandt patienter med kongenit hjertesygdom, men resultaterne er usikre (2 studier inkluderende hhv. 115 patienter med hypoplastisk venstre ventrikel og 30 patienter med abnormt indmundende lungevener).[22, 23] Disse mulige sammenhænge er yderligere baseret på opgørelser, hvor ADHD kernesymptomer ikke har været direkte undersøgt.

Elektroakrdiografisk Wolff-Parkinson-White (WPW) mønster udgør en konkret klinisk problemstilling. Ved WPW mønster med deltatak er der en ekstra, lille muskel-forbindelse – udover AV-knuden/lednings-systemet – mellem atrier og ventrikler. En sjældent men frygtet arytmie kan opstå, hvis en person med WPW syndrom får atrieflimren og den abnorme ledningsbane samtidig formår at overlede mange af de højfrekvente impulser fra atrierne til ventriklerne (såkaldt præexciteret atrieflimren). Ventrikelfrekvensen kan derved blive katastrofal hurtig og arytmien kan degenerere til ventrikelflimren med hjertestop til følge. Ud fra teoretiske betragtninger kan det tænkes, at lægemidler med »adrenerg«



virksom vil kunne øge risikoen for en sådan malign arytmie. Elektrokardiografisk WPW-mønster forekommer hos ca. 1-3 promille af befolkningen. Ca. 2/3 af disse personer har ikke arytmisymptomer.[24] Risikoen for pludselig død ved WPW syndrom er anført til 4,5 dødsfald per 1000 patient år, men risikoangivelsen er usikker pga. små patientmaterialer. Det har i mange år været et kontroversielt emne indenfor den invasive elektrofysiologi, om personer med elektrokardiografisk WPW-mønster (uden symptomer) bør tilbydes forebyggende ablationsbehandling – og i givet fald hvornår. I FDAs Adverse Reporting System er der aktuelt (per juni 2016) ikke blevet indrapporteret pludselig død ved WPW-syndrom under brug af ADHD-medicin.

Andre kliniske retningslinjer: Initiering af ADHD medicin og hjertesygdom

Sundhedsstyrelsen har offentliggjort anbefalinger om forholdsregler ved indledning af ADHD-medicin, hvor det for voksne anbefales, at der tages EKG inden behandlingsstart og der angives, at regelmæssig monitoring er indiceret.[4] Samme anbefaling hvad angår EKG er ikke gældende for børn (jf VEJ nr. 9194 af 11/04/2013).[3] I publikationer fra den amerikanske hjerteforening (AHA) i 2008[25] og fra det amerikanske Heart Rhythm Society (HRS)[24] udtrykkes modsatrettede holdninger: AHA anbefaler, at der tages EKG inden behandlingsstart som et led i screening for kardiell lidelse (fx WPW), hvorimod HRS ikke anbefaler det. Sundhedsstyrelsen skriver, at for voksne gælder at »inden speciallægen starter den medikamentelle behandling, skal han sikre, at der er foretaget en somatisk undersøgelse, der som minimum omfatter hjertestetoskopi. Speciallægen skal sikre, at der foreligger et aktuelt EKG, som speciallægen skal have taget stilling til.« Det er dog skrivegruppens holdning, at EKG før opstart af ADHD-medicin udelukkende tjener til formål at screene for uerkendt hjertesygdom og at dette ikke er indiceret med mindre der er forhold i den somatiske anamnese, som rejser mistanke om hjertesygdom (se Faktaboks 2). I andre kliniske vejledninger er det anført, at ADHD-medicin er sikkert at anvende blandt patienter

med medfødt lang QT syndrom samt ved WPW syndrom.[24, 26]

Faktaboks 2: Anamnesticke faktorer som skal afklares inden initiering af ADHD medicin

12-afsl EKG anbefales inden start af behandling ved:

Svimmelhedsanfald
Uforklarede eller mistænkt kardielle besvimelser eller nærbesvimelser
Symptomatisk hjertebanken
Brystsmerter
Åndenød
Familie-historie for pludselig død <50 år eller forhindret pludselig død
Arvelig hjertesygdom i familien (ionkanal sygdom)

Til orientering henvises til, at SST anbefaler EKG før opstart af ADHD-medicin blandt voksne

Indførelse af rutinemæssig EKG screening før indledning af behandling med ADHD-medicin opfylder ikke Wilsons kriterier for relevant screening, helt analogt til, at EKG undersøgelsen ikke opfylder Wilsons kriterier for screening for pludselig død blandt atleter.[27] Skrivegruppen vurderer derfor ikke, at det er påkrævet, at samtlige ADHD-patienter skal have optaget EKG forud for medicin-initiering mhp. screening for fx ionkanal sygdom, kardiomyopati, WPW-mønster m.m. Det anbefales dog, at der optages EKG på lav tærskel såfremt patienten beskriver relevante anamnesticke oplysninger og/eller symptomer (se Faktaboks 2) og at der i sådanne tilfælde henvises til kardiologisk vurdering. Ved fund af deltatak eller mistanke herom anbefales, at patienten henvises til kardiolog, hvor beslutning om evt. ablation træffes ud fra symptomer, patientens alder, resultat af arbejdstest, lokalisering af ledningsbane (bl.a. nærhed til det normale ledningssystem) vurderet ud fra EKG samt patientens præference.

Praktisk fremgangsmåde ved kendt hjertesygdom

Såfremt behandling med ADHD-medicin skal indledes hos en person med kendt hjertesygdom, anbefaler skrivegruppen, at atomoxetin undgås, hvis patienten i forvejen behandles med QTc forlængende lægemid-

del eller hvis patienten er kendt med kongenit lang QT syndrom. Skrivegruppen har ved litteratur-gennemgang ikke fundet association mellem store grupper af hjertesygdom (iskæmisk hjertesygdom, atrieflimren, kardiomyopati eller kongenit hjertesygdom) og mortalitet under behandling med ADHD-medicin. I produktresuméer for lægemidlerne og på pro.medicin.dk er disse tilstande listet som kontraindikationer, men disse er ikke baserede på konkrete undersøgelser, eftersom patienter med disse lidelser ikke har været inkluderet i de få randomiserede studier. Det skal desuden understreges, at patienter med hjertesygdom kun er repræsenteret i et lille antal i de epidemiologiske undersøgelser. For patienter med kongenit hjertesygdom eller med kardiomyopati er det ikke muligt at give præcise anbefalinger. Kardiolog/børnekardiolog kan eventuelt »tages med på råd,« men patienten må vurderes individuelt afhængigt af den specifikke hjertesygdom. Desuden må der i vurderingen tages hensyn til sværhedsgraden af patientens ADHD-tilstand, som i nogle tilfælde kan være særdeles invaliderende – ikke kun for patienten, men også for familien.



Referencer

1. Arngrim, T., et al., Retningslinjer for diagnostik og behandling af ADHD hos voksne. http://dpsnet.dk/wp-content/uploads/2014/12/2013-11-29_retningslinjer_adhd_ok.pdf, 2013.
2. Houmann, T., et al., Faglig retningslinje vedr. udredning og behandling af ADHD hos børn og unge. http://www.bupnet.dk/media/ADHD_faglige_retningslinier_revideret_26.06.12.pdf, 2012.
3. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om medicamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=146409> 2013 [cited 2016].
4. Sundhedsstyrelsen and A.M. Dons. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler til voksne. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=160914> 2013 [cited 2016].
5. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje For udredning og behandling af ADHD hos voksne 2016.
6. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge. 2016 [cited 2016].
7. Sygehusmedicin, R.f.A.a.D. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ADHD. 2016 [cited 2016].
8. Dalsgaard, S., H.S. Nielsen, and M. Simonsen, Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013. **23**(7): p. 432-9.
9. Findling, R.L., et al., Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr*, 2005. **147**(3): p. 348-54.
10. Tanidir, I.C., et al., Effects of atomoxetine on heart rhythm in children and adolescents. *Pediatr Int*, 2015.
11. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for atomoxetin. <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10> 2015 [cited 2016].
12. BUP-NET. BUP-NET årsrapport. http://www.bupnet.dk/media/%C3%85rsrapport_bup_2010.pdf 2011 [cited 2016].
13. Lægemiddelstyrelsen. Nyhedsbrev fra Lægemiddelstyrelsen. Nyt om bivirkninger 2016 [cited 2016].
14. Habel, L.A., et al., ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*, 2011. **306**(24): p. 2673-83.
15. Cooper, W.O., et al., ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*, 2011. **365**(20): p. 1896-904.
16. Olfson, M., et al., Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012. **51**(2): p. 147-56.
17. Winterstein, A.G., Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse events compared with non-use. *Evid Based Ment Health*, 2012. **15**(2): p. 43.
18. Dalsgaard, S., et al., Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014. **24**(6): p. 302-10.
19. Schelleman, H., et al., Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry*, 2012. **169**(2): p. 178-85.
20. Shin, J.Y., et al., Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*, 2016. **353**: p. i2550.
21. Grøteig, T.B., et al., POST-MORTEM TOXICOLOGY IN YOUNG SUDDEN CARDIAC DEATH VICTIMS – A NATIONWIDE COHORT STUDY IN DENMARK. Abstract, 2016.
22. Kirshbom, P.M., et al., Late neurodevelopmental outcome after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **129**(5): p. 1091-7.
23. Mahle, W.T., et al., Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*, 2000. **105**(5): p. 1082-9.
24. Cohen, M.I., et al., PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm*, 2012. **9**(6): p. 1006-24.
25. Vetter, V.L., et al., Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 2008. **117**(18): p. 2407-23.
26. Rohatgi, R.K., J.M. Bos, and M.J. Ackerman, Stimulant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and concomitant long QT syndrome: A safe combination? *Heart Rhythm*, 2015. **12**(8): p. 1807-12.
27. Risgaard, B., J. Tfelt-Hansen, and B.G. Winkel, Sports-related sudden cardiac death: How to prove an effect of preparticipation screening? *Heart Rhythm*, 2016. **13**(7): p. 1560-2.