

ADHD-MEDICINERING I KLINISKT RELEVANTA POPULATIONER

Linda Halldner Henriksson
docent i barn- och ungdomspsykiatri
Överläkare BUP Umeå



UMEÅ UNIVERSITET

MÅL MED DAGENS PRESENTATION:

- Mål:
 - Väcka tankar kring resultat av adhd-medicinering i olika kliniska kohorter
- Upplägg:
 - Effekt vid adhd-medicinering
 - Biverkningar vid adhd-medicinering
 - Huvudvärk som biverkan till adhd-medicinering
 - Adhd-medicinering vid samtidig autism



HUR MÅNGA BARN HAR EFFEKT AV ADHD-MEDICINERING?

- Response rate för metylfenidat
 - 70-80% hos individer med ”bara” ADHD (MTA, Jensen 1999)
- **Hur ser response rate ut i ett kliniskt relevant material?**
- Hur definieras *response rate*?





UMEA UNIVERSITET

METYLFENIDAT-SVAR BLAND SPANSKA BUP-PATIENTER

Vallejo-Valdivielso et al. 2019

- n=518
- 6-18 år med adhd
 - Ingen tidigare metylfenidat
 - Samsjuklighet tillåten
 - Exklusion: IQ<80, neurologisk sjukdom, annat adhd-läkemedel
- **Complete response: 37,6%**
≥30% minskning i ADHD-RS + CGI-S-förbättring minst 3 månader
- **Partial response: 35,8%**
<30% minskning i ADHD-RS o/el ≥2 poängs minskning av CGI-S
- **Non-response: 26,6%**
ingen förbättring av ADHD-RS eller CGI-S



KLINISKA KARAKTERISTIKA I SPANSKA MATERIALET

- Medelålder 11,4 år
- 79% pojkar
- Ca 50% med komorbiditet:
 - 23,6% ODD
 - 21,4% ångest-symtom
 - 10,8% depressiva symtom
 - 2,1% bipolär sjukdom
 - 0,4% OCD
- MPH-dos:
 - Complete response: 1,23 mg/kg/d
 - Partial response: 1,18 mg/kg/d
 - Non-response: 1,25 mg/kg/d
- Materialet insamlat 2005(2000?)-2015



VILKA FAKTORER VAR ASSOCIERADE MED "COMPLETE RESPONSE"?

- Lägre ADHD-RS-poäng
- Avsaknad av samsjuklighet
- Färre avvikande neuropsykologiska test
- Högre IQ
- Få "commission errors" i CPT-II
(Continuous Performance Test)

Vallejo-Valdivielso et al. 2019



VILKA FAKTORER KUNDE *INTE* FÖRUTSPÅ "TREATMENT RESPONSE"?

- kön
- vikt
- längd
- ålder vid diagnos
- adoption
- adhd subtype (inattentive vs combined)

Vallejo-Valdivielso et al. 2019





UMEA UNIVERSITET

METYLFENIDAT-SVAR EFTER 12 VECKOR BLAND DANSKA BUP-PATIENTER

Kaalund-Brok et al. 2021

- n=207
- 7-12 år med adhd
 - Ingen tidigare metylfenidat
 - Samsjuklighet tillåten
 - Exklusion: IQ<70, kontraindikation för MPH (svår psyk el somatisk sjuk)
- **Normalisation/borderline normalisation: 81,2%**
 - **normalisation** ≤ 60 t-scores on Inattention and/or Hyperactivity-Impusivity subscale of ADHD-RS-C
 - **borderline** 60-70 t-scores on Inattention and/or Hyperactivity-Impusivity subscale of ADHD-RS-C
- **Non-responders: 15,0%**
 - Absence of Normalisation/borderline normalisation or
 - Discontinuation due to adverse reactions
- **Lost to follow-up: 3,8%**



GENOMSnittlig Procentuell Symtom-Minskning

- ADHD-RS-C
 - Inattention subscale: 52%
 - Hyperactivity-Impulsivity subscale: 56%
- ADHD-RS-P
 - Inattention subscale: 48,1%
 - Hyperactivity-Impulsivity subscale: 45%
 - Conduct problems subscale: 50,7%

Kaalund-Brok et al. 2021



KLINISKA KARAKTERISTIKA I DANSKA MATERIALET

- Medelålder 9,6 år
- 75,4 % pojkar
- Ca 65,2% med komorbiditet:
 - 8,2% tics
 - 6,8% externalizing disorders
 - 22,2% specifika utvecklingsstörningar av inlärningsfärdigheter
 - 27,1% cognitive deficits
 - 11,6% enkopres/enures
 - 12,6% autism
 - 1,4% anknytningsstörning
 - 13,0% emotional disorders (F32.X, F34.X, F42.X, F43.X, F93.X)
- MPH-dos: 90,8% nådde 1.0 mg/kg/d
- Materialet insamlat maj 2012-augusti 2014

Kaalund-Brok et al. 2021



VILKA FAKTORER VAR ASSOCIERADE MED "NON-RESPONSE"?

- Högre ADHD-RS-C hyperactivity-Impulsivity-poäng
- Global impairment (CGI-S)
- Högre baseline BSSERS-C poäng

Kaalund-Brok et al. 2021



UMEÅ UNIVERSITET

VILKA FAKTORER KUNDE *INTE* FÖRUTSPÅ "TREATMENT RESPONSE"?

- kön
- ålder
- komorbiditet

Kaalund-Brok et al. 2021



VILKA FAKTORER VAR ASSOCIERADE MED "NORMALISATION/BORDERLINE NORMALISATION" PÅ DELSKALORNA?

- Hyperactivity-Impulsivity subscale:
 - komorbiditet

Kaalund-Brok et al. 2021



VILKA FAKTORER VAR ASSOCIERADE MED "NON-RESPONSE" PÅ DELSKALORNA?

- Inattention subscale:
 - kvinnligt kön
 - inferioritas intellectualis
- Hyperactivity-Impulsivity subscale:
 - lägre ålder (7-9 år)
 - inferioritas intellectualis

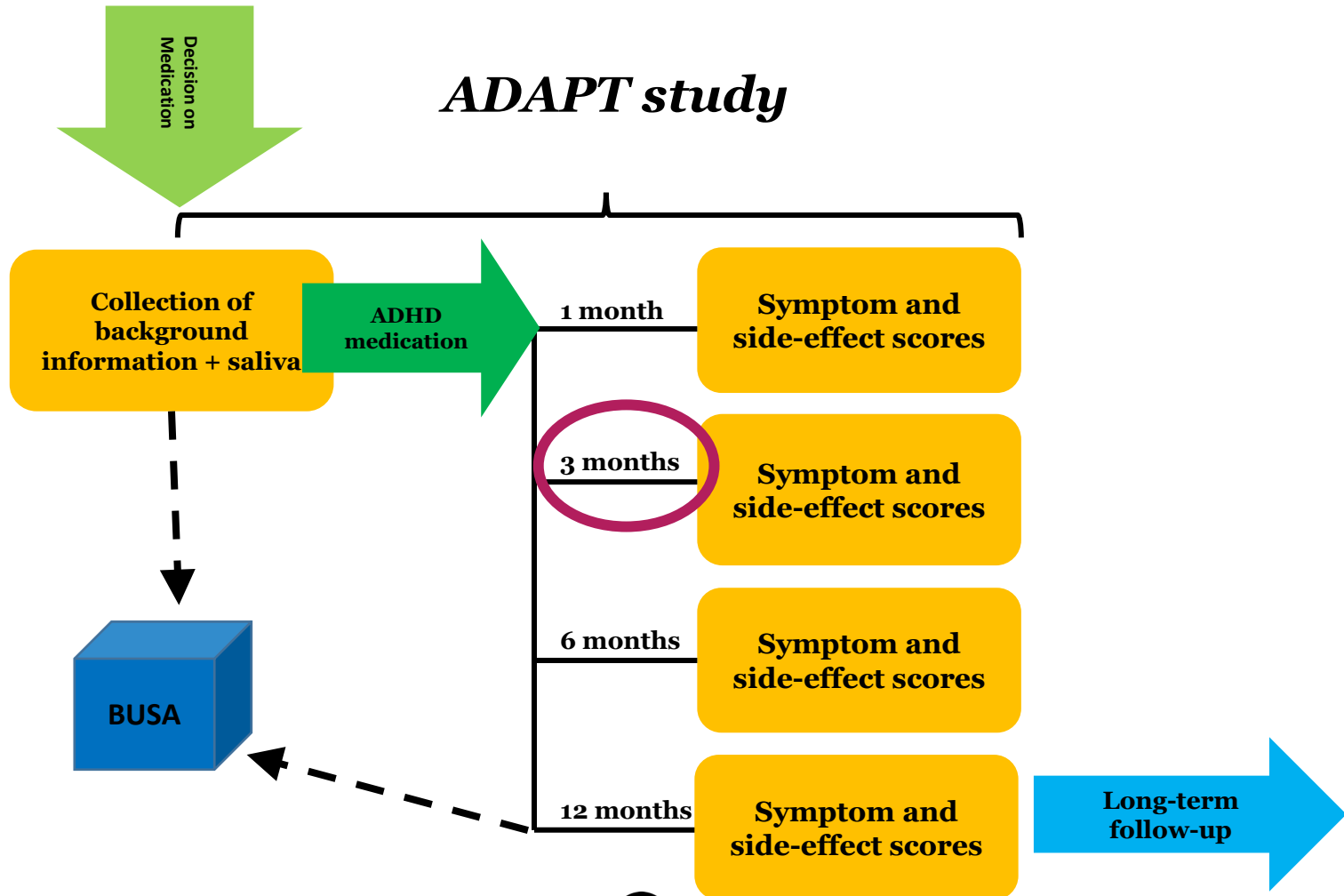
Kaalund-Brok et al. 2021





UMEÅ UNIVERSITET

6-17 year-olds with ADHD



RESPONDER-STATUS VID 3 MÅNADER

N=362		
Non-responder	140	38,7%
Partial responder	105	29,0%
Responder	117	32,3%

Responder: $\geq 40\%$ minskning i SNAP-IV

Non-responder: $< 20\%$ minskning i SNAP-IV



RESPONDER-STATUS VID 3 MÅNADER

N=362		
Non-responder	140	38,7%
Partial responder	50	13,8%
Responder	172	47,5%

Responder: $\geq 30\%$ minskning i SNAP-IV

Non-responder: $< 20\%$ minskning i SNAP-IV





UMEA UNIVERSITET

HUR SER BIVERKNINGS-PANORAMAT UT I KLINISKT RELEVANTA MATERIAL?



UMEÅ UNIVERSITET

BIVERKNINGAR I DANSKA KOHORTEN

- Barkley's Stimulant Side Effect Rating Scale (BSSERS-C)
 - 17 items
 - 10-gradig Likert-skala (0=problem absent...9=problem evokes serious impairment)
 - Kliniker-skattad
 - Mätning före *och* efter MPH-insättning
- Totalpoäng lägre(!) efter 12 veckor
 - Endast aptitnedsättning ökade
 - Övriga problem oförändrade eller minskade
 - Eufori minskade mest
- Inga signifikanta förändringar i puls eller blodtryck
- Genomsnittlig vikt: -0,9kg
- Genomsnittlig längd: + 1,2 cm
- Högre CGI-S vid start associerat med aptitnedsättning



ÄR HUVUDVÄRK EN BIVERKAN VID ADHD-MEDICINERING?



UMEÅ UNIVERSITET

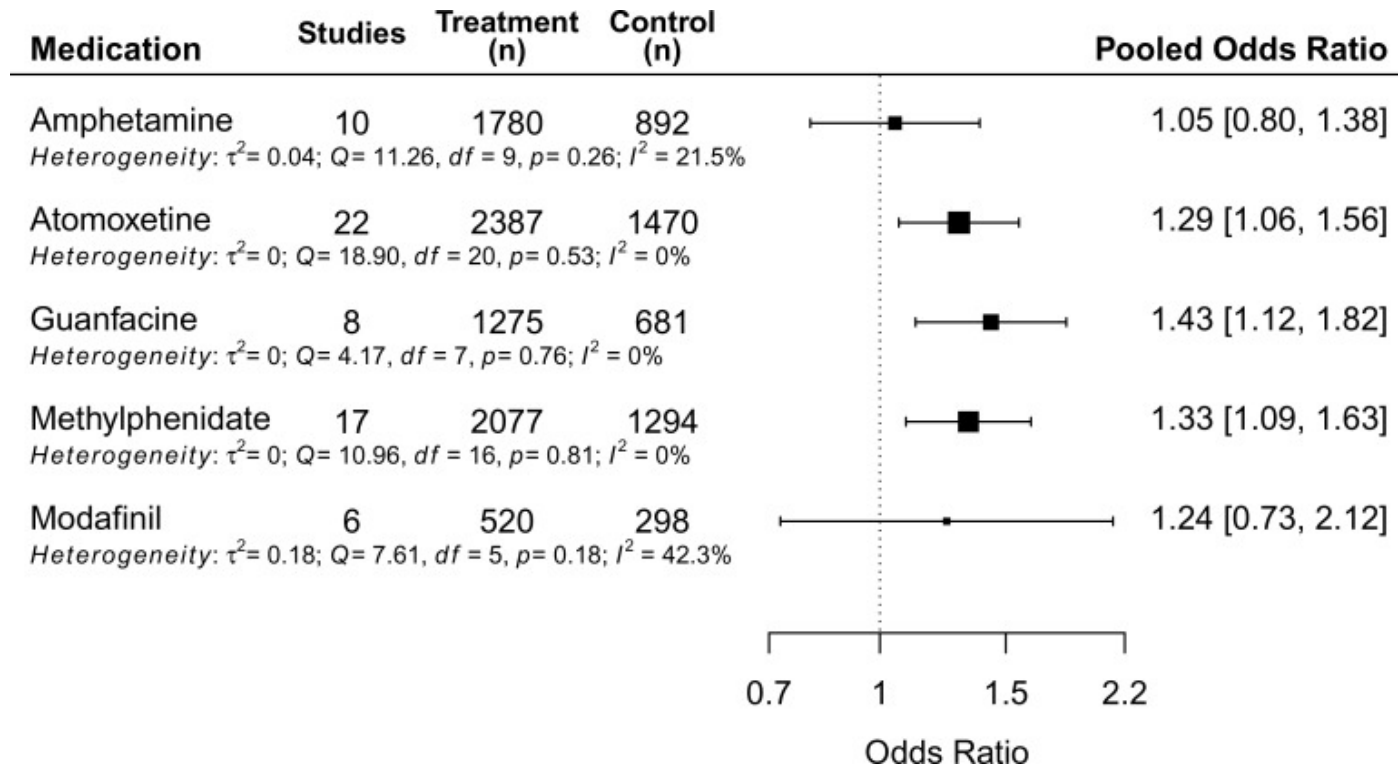
HUVUDVÄRK VID ADHD

- Pan et al 2021:
 - Prevalens hos barn med ADHD 26,6%
 - Vanligare med huvudvärk hos individer med ADHD jämfört med kontroller utan ADHD (OR= 2.01, 95% CI = 1.63-2.46)



HUVUDVÄRK VID ADHD-MEDICINERNG

Pan et al. Psychol Med. 2022 Jan; 52(1): 14–25.



PREL DATA! UTVECKLING AV HUVUDVÄRK I ADAPT

- **Mått:** the Pediatric Side Effects Checklist (P-SEC)
 - inga besvär (0)
 - milda besvär (1)
 - måttliga besvär (2)
 - svåra besvär (3)

	Ingen N=206 (100)	Mild N=78 (100)	Måttlig N=39 (100)	Svår N=5 (100)	Total N= 328 (100)
Minskad	0	38 (48.7)	29 (74.4)	5 (100)	72 (22)
Oförändrad	154(74.8)	34 (43.6)	7 (17.9)	0	195 (59.5)
Ökad	52 (25.2)	6 (7.7)	3 (7.7)	0	61 (18.6)

Carlsson et al. unpublished



ADHD-MEDICINERING VID AUTISM

- Response rate för metylfenidat
 - 70-80% hos individer med ”bara” ADHD (MTA, Jensen 1999)
 - 50% hos individer med autism och ADHD (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (RUPP) 2005)
- ➔ ~~“...evidence that the response rate to methylphenidate in individuals with ASD and ADHD is lower than in individuals with ADHD without ASD.” (Howes et al 2018)~~



BIVERKNINGAR VID AUTISM

- ”Children and adolescents with ASD are more vulnerable to side effects of psychopharmacological interventions” (Accordino et al 2016 Expert Opinion on pharmacotherapy)



- Avbruten behandling pga biverkningar av metylfenidat:
 - Barn med ASD: 18% (RUPP, 2005)
 - Barn med endast ADHD: 1.4% (Jensen et al., 1999)
- Hur mäts biverkningar?



FÖRSKRIVNINGSMÖNSTER AV ADHD-LÄKEMEDEL VID SAMTIDIG AUTISM

Johansson *et al.* *Journal of Neurodevelopmental Disorders* (2020) 12:44
<https://doi.org/10.1186/s11689-020-09352-z>

Journal of
Neurodevelopmental Disorders

RESEARCH

Open Access

Medications for attention-deficit/
hyperactivity disorder in individuals with or
without coexisting autism spectrum
disorder: analysis of data from the Swedish
prescribed drug register



Viktoria Johansson^{1,2*} , Sven Sandin^{1,3,4}, Zheng Chang¹, Mark J. Taylor¹, Paul Lichtenstein¹, Brian M. D'Onofrio^{1,5},
Henrik Larsson^{1,6}, Clara Hellner² and Linda Halldner^{1,7}



UMEÅ UNIVERSITET

MEDICATIONS FOR ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER
IN INDIVIDUALS WITH OR WITHOUT COEXISTING AUTISM SPECTRUM DISORDER:
ANALYSIS OF DATA FROM THE SWEDISH PRESCRIBED DRUG REGISTER
(JOHANSSON ET AL. 2020)

- Läkemedelsregistret:
 - åldrar: 3-80 år
 - individer med ADHD + ASD, n=5,012
 - individer med ADHD - ASD, n= 34,374
- Individer med ADHD + ASD:
 - Startade i lägre utsträckning behandling med ADHD-läkemedel
 - ADHD - ASD: 80.5%
 - ADHD+ ASD: 76.2%,
 - OR 0.80 (95%CI: 0.75-0.86)
 - Förskrevs i lägre utsträckning metylfenidat
 - Förskrevs i större utsträckning andra hands -läkemedel



Genomsnittsdoser av metylfenidat under en 3-års-period

- ~5mg lägre dags-genomsnitts doser för ADHD+ASD
 - Huvudsakligen skillnader i barn- respektive vuxen-delen av populationen



**IMPACT OF COMORBID AUTISM SPECTRUM DISORDERS ON
STIMULANT RESPONSE IN CHILDREN WITH ATTENTION
DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: A RETROSPECTIVE
AND PROSPECTIVE EFFECTIVENESS STUDY
(*SANTOSH ET AL. 2006*)**

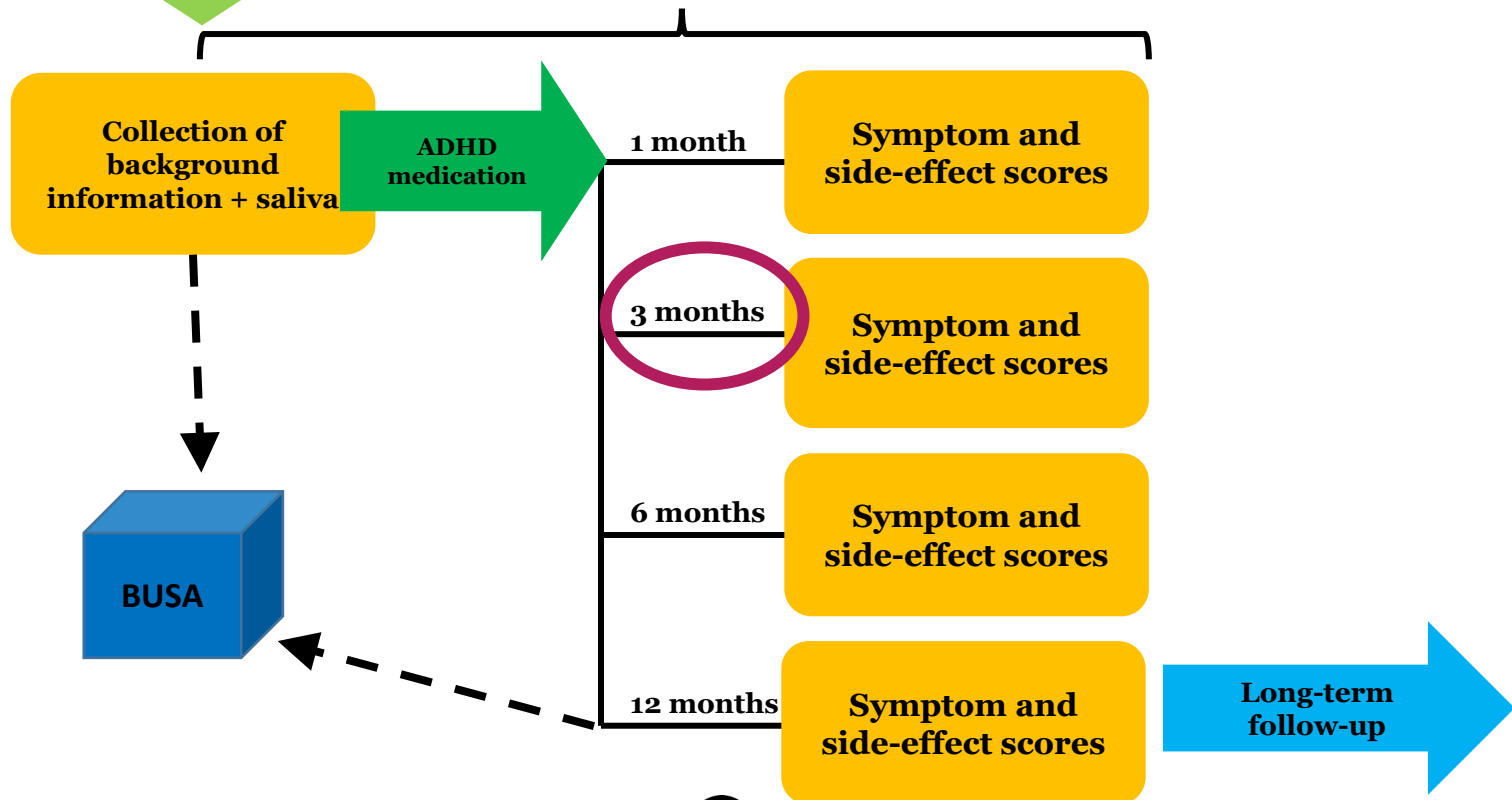
- Retrospektiv journalgranskning, n=174 (ADHD = 113, ADHD+ASD = 61)
- Prospektive studie, n=52 (ADHD = 25, ADHD+ASD = 27)
- Inga skillnader mellan grupperna avseende
 - improvement (Clinical Global Impression)
 - nytillkomna biverkningar



6-17 year-olds with ADHD

Decision on Medication

ADAPT study




RESEARCH

Open Access



The effect of autistic traits on response to and side-effects of pharmacological ADHD treatment in children with ADHD: results from a prospective clinical cohort

Maria M. Lilja^{1,2*} , Emil Sandblom^{1,2}, Paul Lichtenstein³, Eva Serlachius^{4,5}, Clara Hellner^{4,5}, Jyoti Bhagia⁶ and Linda Halldner^{1,2,3}

Abstract

Background: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common childhood behavioral condition that globally affects an average of around 5% of children and is associated with several adverse life outcomes. Comorbidity with autism spectrum disorder (ASD) is highly prevalent. Pharmacological treatment for ADHD symptoms has been shown to be effective. However, the prevailing perception is that children with ADHD and concomitant ASD symptoms report poorer efficacy and more side effects. This has been supported by studies on this population, but prospective studies directly comparing children with ADHD and different levels of ASD symptoms are lacking. We



**THE EFFECT OF AUTISTIC TRAITS ON RESPONSE TO AND SIDE-EFFECTS OF
PHARMACOLOGICAL ADHD TREATMENT IN CHILDREN WITH ADHD:
RESULTS FROM A PROSPECTIVE CLINICAL COHORT
(LILJA ET AL. 2022)**

- n= 323
 - ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire) ≥ 17
 - under cut-off: n= 252 (ADHD)
 - över cut-off: n= 71 (ADHD + ASD)

Definition av Response: $\geq 40\%$ minskning i SNAP-IV

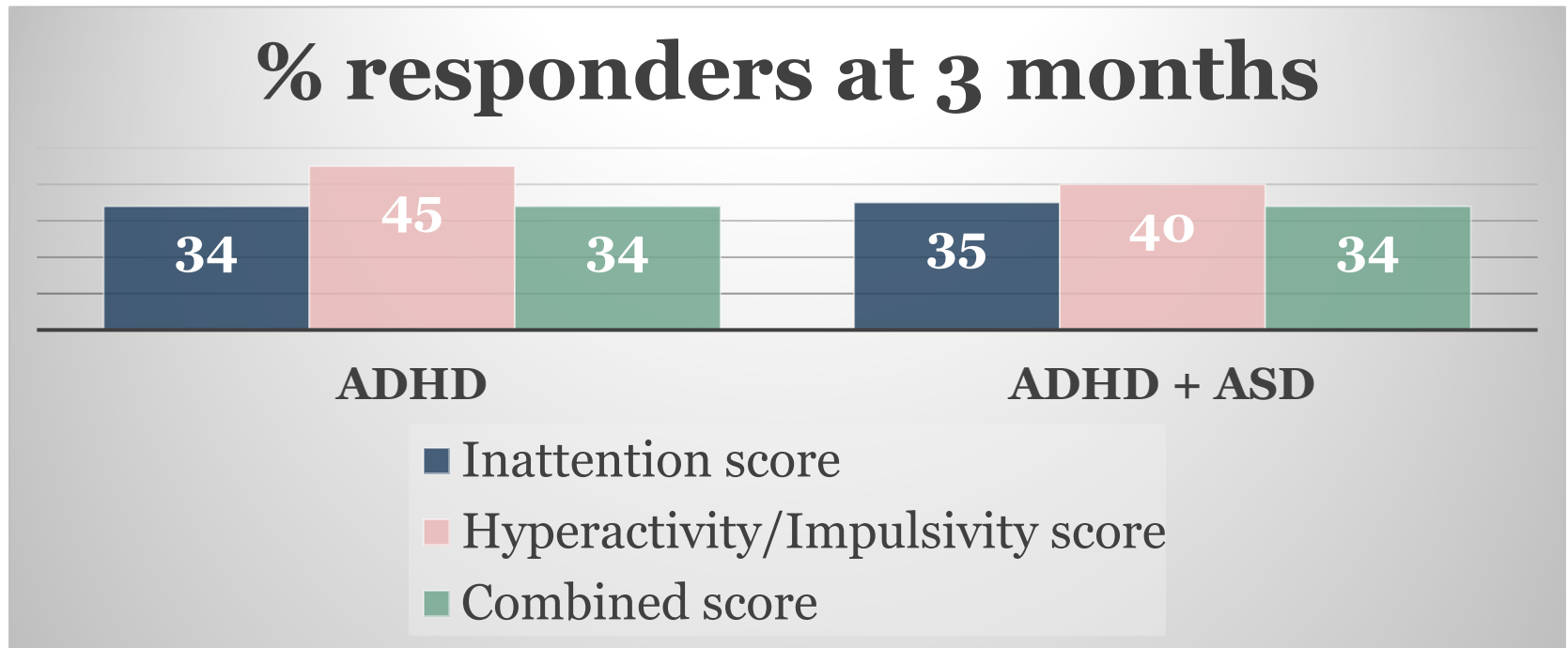


BASELINE CHARACTERISTICS

	ADHD (N=252)	ADHD + ASD (N=71)	P-value
Age. yr. mean	11.75	10.26	0.001
Male sex. No. (%)	157 (62.3)	46 (64.8)	0.65
SNAP-IV scores (mean)			
Total score	43.1	57.1	<0.001
inattention	17.7	20.1	0.001
hyperactivity/ impulsivity	12.4	17.7	<0.001
ODD	9.6	10.2	<0.001



**INGA SIGNIFIKANTA SKILLNADER I:
- I UTFALLET PÅ SNAP-IV-SKALAN
- RESPONSE RATE MELLAN GRUPPERNA**



**THE EFFECT OF AUTISTIC TRAITS ON RESPONSE TO AND SIDE-EFFECTS OF
PHARMACOLOGICAL ADHD TREATMENT IN CHILDREN WITH ADHD:
RESULTS FROM A PROSPECTIVE CLINICAL COHORT
(LILJA ET AL. 2022)**

- n= 323
 - ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire) ≥ 17
 - under cut-off: n= 252 (ADHD)
 - över cut-off: n= 71 (ADHD + ASD)
- **Mått:** the Pediatric Side Effects Checklist (P-SEC)
 - inga besvär (0)
 - milda besvär (1)
 - måttliga besvär (2)
 - svåra besvär (3)
- Signifikanta biverkningar =
 - minst värdet 2 eller 3 på P-SEC
 - > startvärdet



ANTALET KLINISKT SIGNIFIKANTA BIVERKNINGAR

	ADHD (n=257) % (n)	ADHD + ASD (n=66) % (n)	P-Value
Gastrointestinal system	46 (119)	39 (26)	0.39
Central nervous system	49 (127)	50 (33)	1.0
Endocrine system	24 (61)	27 (18)	0.66
Mood /Behavior changes	12 (32)	21 (14)	0.11
Cardiovascular system	4 (10)	8 (5)	0.35
Immune system	2 (4)	1.5 (1)	1.0
Skin	5 (14)	5 (3)	1.0
Renal system	3 (7)	3 (2)	1.0
Sexual concerns/problems	0.4 (1)	0 (0)	1.0
Allergic reaction	15 (38)	17 (11)	0.85



MINA SLUTSATSER

- Hur många barn som får effekt av adhd-läkemedel beror på hur man mäter
- Lågt IQ och mer adhd-symtom verkar bidra till sämre effekt av adhd-läkemedel
- Varierande resultat avseende huruvida komorbiditet påverkar effekten
- Adhd-läkemedel har INTE sämre effekt på barn med samtidig autism
- Många barn får minskade somatiska symtom istället för ökade av adhd-läkemedel
- Aptit-påverkan är en vanlig biverkan
- Adhd-läkemedel ger INTE *fler* biverkningar hos barn med samtidig autism



