

Kardiovaskulær risikovurdering ved bruk av AD/HD-medikamenter hos barn

BAKGRUNN Medikamentell behandling av AD/HD (attention deficit/hyperactivity disorder) er generelt blitt betraktet som trygt. EKG-screening av friske barn og unge før oppstart av slik behandling synes å være vanlig i Norge, til tross for anbefalinger om at dette kun bør gjøres hos risikoindivider. Formålet med denne artikkelen er å klargjøre gjeldende retningslinjer for kardiovaskulær risikovurdering ved bruk av AD/HD-medikamenter hos barn og unge samt komme med praktiske anbefalinger.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Artikkelen bygger på et litteratursøk i PubMed, avsluttet 1.10. 2013, og forfatternes kliniske erfaringer og skjønsmessige vurderinger.

RESULTATER Bruk av sentralstimulerende medisiner og atomoksetin er assosiert med en lett stigning i blodtrykk og puls samt mindre endringer i QT-tid. Hos en liten andel pasienter (5–10 %) er det klinisk signifikant blodtryks- og pulsstigning. Plutselig død synes ikke å forekomme oftere hos barn og unge som bruker AD/HD-medikamenter i terapeutiske doser enn hos barn og unge som ikke bruker slike medikamenter. Det foreligger lite kunnskap om langtidsvirkninger av AD/HD-medikamenter på hjerte- og karsystemet hos ellers friske individer, ei heller kjenner man risikoen ved bruk av AD/HD-medikamenter hos barn og ungdom med hjertesykdom. Det kan tenkes at medikamentene gir økt risiko for plutselig hjertedød ved enkelte arytmissyndromer.

FORTOLKNING Vår vurdering er at det bør utvises forsiktighet ved bruk av AD/HD-medikamenter hos barn med potensielt farlige hjerterytmeforstyrrelser. Vi anbefaler klinisk undersøkelse og grundig sykehistorie for å fange opp risikoindivider før oppstart av medikamentell behandling. Friske barn trenger ikke undersøkes med EKG før oppstart med AD/HD-medikamenter. Hos barn med kjent hjertesykdom, arytmi eller risikofaktorer for hjertesykdom bør AD/HD-behandling gjøres i samråd med legespesialist med barnekardiologisk kompetanse.

AD/HD (attention deficit/hyperactivity disorder) er en tilstand som kjennetegnes av uoppmerksomhet, konsentrasjonsvansker, impulsivitet og hyperaktivitet (1). Ubehandlet kan tilstanden føre til problemer i arbeidslivet, redusert sosialt samspill, rusmisbruk og alvorlige skader og ulykker. Behandlingen vil som regel være omfattende og innebære ulike spesialpedagogiske, psykologiske/psykiatriske, psykososiale og medisinske tiltak.

Økt kompetanse og tilgjengelighet innen psykisk helsevern har ført til at tilstanden diagnostiseres stadig hyppigere, og i dag finner man en prevalens på 4–8 % hos norske barn (1). AD/HD-medikamenter forskrives til ca. 17 000 barn og unge under 18 år hvert år (2). Siden det i dag er enighet om at AD/HD hos barn, eller resttilstander av lidelsen, ofte vedvarer i voksen alder, ser vi en økende tendens til langvarig medikamentell behandling (1, 2).

AD/HD-medikamentene er effektive, tolereres godt og er generelt blitt betraktet som trygt (3). Imidlertid har enkeltrapporter om alvorlige bivirkninger fra hjerte- og karsystemet hos pasienter behandlet med AD/HD-medikamenter medført økt oppmerksomhet rundt en mulig sammenheng mellom disse medikamentene og alvorlig

hjertesykdom (4, 5). Samtidig med dette var det en betydelig økning i bruken av AD/HD-medikamenter.

Bekymringer knyttet til økt bruk og bivirkningsrapporter førte til at de amerikanske legemiddelmyndigheter (Food and Drug Administration – FDA) i februar 2006 valgte å advare (black box warning) om mulig kardiovaskulær risiko ved bruk av disse preparatene (6). I Norge ble tilsvarende advarsel samtidig publisert av Statens legemiddelverk, og det ble gitt konkrete råd til både leger, pårørende og pasienter. Blant annet ble det anbefalt at et normalt EKG bør foreligge før behandlingsstart. En måned senere fjernet FDA advarselen, etter at deres pediatriiske komité hadde vurdert risikoen ved bruk av AD/HD-legemidler. Fra 2008 har de amerikanske pediatriiske og kardiologiske retningslinjer for behandling av barn med AD/HD vært entydige – EKG-undersøkelse bør kun gjennomføres hos risikoindivider (7). Dette er i tråd med nasjonale anbefalinger fra Helsedirektoratet (1).

På tross av klare anbefalinger finner vi likevel at EKG-screening av friske barn og unge voksne før oppstart av medikamentell AD/HD-behandling i stor utstrekning er etablert praksis i Norge. Formålet med artik-

Ansgar Berg
ansgar.berg@pedi.uib.no
Barneklubben
Haukeland universitetssykehus
og
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen


Emelinn Bråtane
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Hans Henrik Odland
Barneklubben
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Christina Brudvik
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

Björg Rosland
Klinikk psykisk helsevern for barn og unge

Asle Hirth
Barneklubben
Haukeland universitetssykehus

 Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no

> Se lederartikkel side 689

HOVEDBUDSKAP

AD/HD-medikamenter i terapeutiske doser synes ikke å gi økt risiko for alvorlige hendelser eller plutselig død hos ellers friske individer

Somatisk primærutredning med sykehistorie og klinisk undersøkelse hos barnepsykiater eller fastlege kan fange opp risikoindivider som trenger videre utredning hos legespesialist med barnekardiologisk kompetanse

Hos friske barn vurderes ikke EKG-undersøkelse som nødvendig før oppstart av medikamentell AD/HD-behandling

Barn som får AD/HD-medikamenter bør følges opp regelmessig med tanke på endringer i kardiovaskulær tilstand

kelen er å klargjøre gjeldende anbefalinger for kardiovaskulær risikovurdering ved bruk av AD/HD-medikamenter hos barn og unge samt komme med praktiske råd som kan brukes i den kliniske hverdag.

Kunnskapsgrunnlag

Denne oversiktsartikkelen er basert på litteratursøk i PubMed med ulike kombinasjoner av søkebegrepene «attention-deficit», «hyperactivity disorder», «stimulants», «atomoxetine», «cardiovascular events», «cardiac risk» og «drug safety». Søket ble avsluttet 1.10. 2013.

I utvelgelsen har vi gjort skjønnsmessige vurderinger ut fra kompetanse og kliniske erfaringer. I tillegg er det hentet informasjon fra nettsidene til amerikanske, europeiske og norske legemiddelmyndigheter.

Medikamenter ved AD/HD

En randomisert, kontrollert klinisk studie har vist god effekt av farmakoterapi ved AD/HD (8). Godkjente medikamenter i Norge er de sentralstimulerende metylfenidat og racemisk amfetamin samt det ikke-sentralstimulerende midlet atomoksetin, som er en selektiv noradrenalinreopptakshemmer. Deksamfetamin kan i tillegg forskrives på godkjeningsfritak.

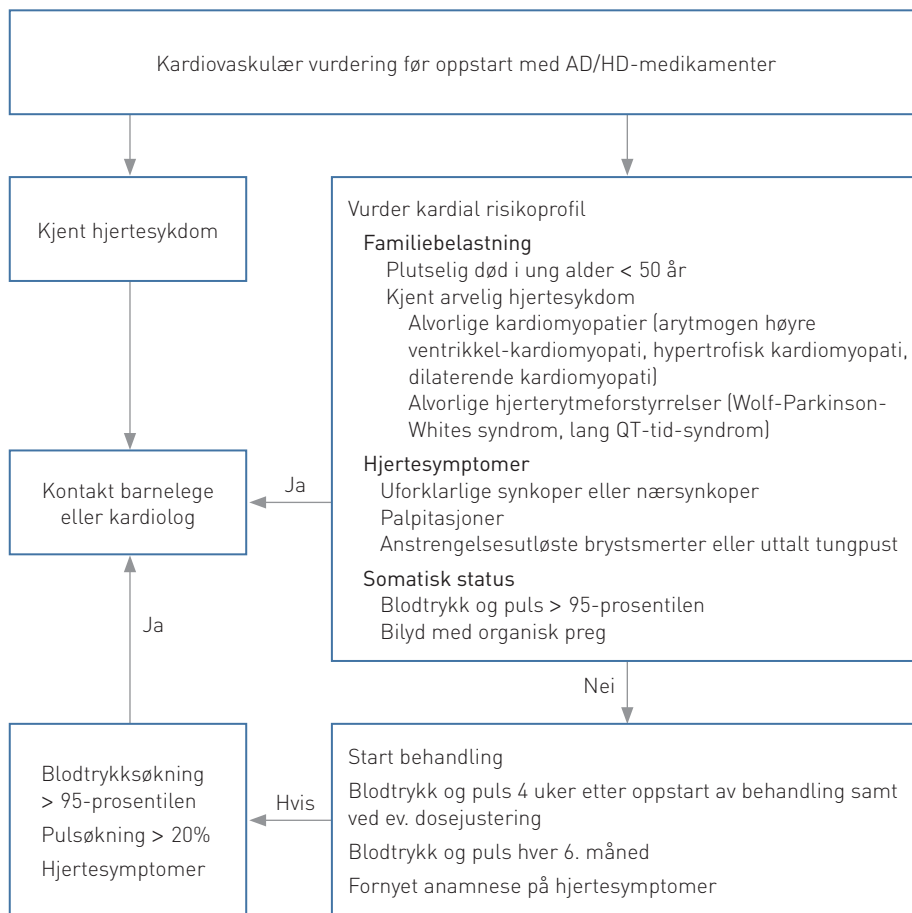
Her i landet er bruken av langtidsvirkende metylfenidat og atomoksetin økende, mens bruken av korttidsvirkende metylfenidat går ned (2). Metylfenidat er fremdeles førstevalget i norske og internasjonale retningslinjer, mens atomoksetin forskrives som førstevalg ved markante bivirkninger av metylfenidat, der det er komorbiditet som tics og angst eller ved høyt misbrukspotensial hos pasienten (1).

Forskrivning av sentralstimulerende AD/HD-medikamenter krever særskilt godkjenning, og det er først og fremst spesialister i barnepsykiatri som utreder tilstanden og initierer behandling (1). Til tross for dette ser man en økning i antall fastleger og barneleger som forskriver slike sentralstimulerende AD/HD-medikamenter (2). Særskilt godkjenning kreves ikke for forskrivning av atomoksetin.

Kardiovaskulære effekter

Blodtrykk og puls

Sentralstimulerende medikamenter og atomoksetin har sentrale og perifere sympatomimetiske effekter som kan påvirke kardiovaskulære funksjoner. Studier har vist at disse medikamentene er assosiert med en lett økning i systolisk (3,3–8 mm Hg) og diastolisk (1,5–14 mm Hg) blodtrykk samt puls (6 slag/min) (9–13), og at denne økningen ofte vedvarer under behandling (11, 12). En mindre gruppe pasienter (5–10%) vil få en klinisk signifikant økning i blodtrykk (> 20 mm Hg) og hjerterytme (> 20 slag/min) (14,15). Dette kan forklare at man i en



Figur 1 Vårt forslag til algoritme for vurdering av kardiovaskulær risikoprofil ved bruk av AD/HD-medikamenter hos barn og unge

amerikansk studie fant 20% høyere forekomst i kontakt med helsevesenet for uspesifikke kardiale symptomer hos pasienter med AD/HD som sto på AD/HD-medikamenter sammenliknet med dem som ikke gjorde det (16).

Atomoksetin metaboliseres via CYP2D6-systemet, og mutasjoner i CYP2D6-genet kan gi langsom nedbrytning og dermed økt serumkonsentrasjon (17). Dette øker risikoen for alvorlige bivirkninger som takykardi og hypertensjon. I samråd med Legemiddelverket publiserte legemiddelprodusenten Lilly i desember 2011 ny sikkerhetsinformasjon ut fra egne studier som indikerer at 6–12% av brukerne får klinisk signifikant endring av hjerterefrekvens (> 20 slag/min eller blodtrykk (> 15–20 mm Hg). Hos inntil en tredel av disse pasientene er plagene vedvarende og progredierende (18).

Betydningen av den relativt beskjedne puls- og blodtrykksstigningen når det gjelder kardiovaskulær sykkelighet eller dødelighet hos friske individer i vekst og utvikling, er ikke undersøkt i et lengre tidsperspektiv. Dette gjelder også barn med hjertesykdom.

Økt hvilepuls er en uavhengig risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdom hos voksne, og det kan tenkes at påvirkning av hjerterefrekvensen med sentralstimulerende medikamenter har liknende effekter (19).

EKG-forandringer

Medikamentell påvirkning av hjertets repolariseringsevne (målt som QT-tid korrigert med Bazetts formel, QTc) er assosiert med økt risiko for plutselig død. Det foreligger flere studier der påvirkning av QT-tid ved bruk av sentralstimulerende medikamenter er vurdert. I én studie er det rapportert økning i QTc hos barn og ungdom, mens man i andre studier ikke har sett noen økning (11, 20, 21). Langtidsstudier viser tilsvarende sprikende funn (13, 22). Økningen ligger i området 2–10 ms. Det er derfor ikke grunnlag for å tro at disse medikamentene vil påvirke risikoen assosiert med lang QT-tid hos hjerterefriske individer (11, 12, 15). Atomoksetin i terapeutiske doser påvirker ikke EKG-variabler av klinisk betydning, men det er vist at QT-tiden blir forlenget ved overdosering (22).

Hos pasienter med medfødt lang QT-tid er risikoen for alvorlig arytmi (torsades de pointes) økende jo lengre QT-intervallet er. Risikoen øker med en faktor på 2–3 ved QTc > 500 ms (23). Noen medikamenter, brukt mot angina, som forlenger QT-tiden kan likevel beskytte mot alvorlige ventrikulære arytmier (24). Det finnes ingen kjent terskelverdi for QTc for når torsades de pointes kan oppstå. Hos pasienter med lang QT-syndrom type 1 forlenges QT-tiden med sympatomi-metika, og det kan tenkes at bruk av AD/HD-medikamenter gir økt risiko for torsades de pointes (25). Den samme risikoøkningen kan gjelde for pasienter med katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi, hvor katekolaminer kan trigge utviklingen av ventrikkeltakykardi/ventrikkelflimmer (26).

Vedvarende takykardi kan i visse tilfeller utløse akutt hjertesvikt, og dette er beskrevet ved overdosering av sentralstimulerende medikamenter (27). American Heart Association anbefaler derfor at pasienter med unormalt høy puls utredes med tanke på bakenforliggende årsaker før man starter behandling av AD/HD (5). Hvordan AD/HD-medikamenter påvirker elektrofysiologiske variabler hos barn med medfødte eller ervervede hjertesykdommer, er fremdeles lite kjent (5).

Plutselig død

Ved begynnelsen av dette årtusen fikk amerikanske helsemyndigheter meldinger om en rekke alvorlige og fatale kardiovaskulære hendelser assosiert med bruk av sentralstimulerende midler hos barn med AD/HD. Produsentene ble pålagt å merke produktene med informasjon om den kardiovaskulære risikoen samt legge ved en instruksjon om vurdering av kardiovaskulær predisposisjon før oppstart (28).

Større populasjonsbaserte studier ble initiert. De offentlig finansierte retrospektive kohortstudiene fra 2007–12, der over 25 % av den amerikanske barnepopulasjonen er undersøkt, viste ingen statistisk signifikant sammenheng mellom bruk av AD/HD-medikamenter og plutselige hjertedød hos barn og unge (29–32). Tilsvarende studier i Danmark har gitt samme resultat (33). FDA bekreftet denne mangelen på sammenheng med en uttalelse i 2012, samtidig som det ble påpekt ufullstendige data for kardiovaskulære langtidseffekter og fortsatt viktighet av fortløpende risikovurdering og monitorering ved bruk av AD/HD-medisiner (34).

I flere av studiene som refereres i denne artikkelen, var ikke atomoksetin inkludert i analysene. Selv om den hemodynamiske effekten av midlet antas å være den samme som for metylfenidat og dekstroamfetamin (1, 18), er det åpenbare forskjeller i omsetning og metabolisme som kan kreve særskilt årvåkenhet. Vi har ikke funnet publiserte

studier der atomoksetin er assosiert med plutselig død.

Betydning av EKG-screening før oppstart

I 2008 foreslo American Heart Association generell EKG-screening før oppstart av medikamentell AD/HD-behandling (5). Academy of Pediatrics avviste forslaget på grunn av manglende evidens for at slik screening vil kunne identifisere risikoindivider og forhindre plutselig død. I en felles publisasjon senere samme år ble uttalelsen fra American Heart Association justert slik at EKG-undersøkelse ikke inngår obligatorisk, men på indikasjon etter klinisk undersøkelse og evaluering av risikofaktorer (35). Dette er i tråd med gjeldende retningslinjer fra Helsedirektoratet fra 2007 (1), sist revidert i 2013, som nå ligger til høring (36). På tross av klare anbefalinger har internasjonale studier vist at EKG-screening ved oppstart av AD/HD-behandling har økt betydelig siden 2008 (37). Norske studier finnes ikke, men vi erfarer tilsvarende tendens her i landet.

De vanligste årsakene til plutselig hjerteslans hos antatt friske barn er hypertrofisk kardiomyopati, lang QT-tid-syndrom og Wolf-Parkinson-Whites syndrom (ventikulær preeksitasjon). Arytmogen kardiomyopati og familiær hypertrofisk kardiomyopati manifesteres stort sett etter barneårene, men dødsfallene relatert til hypertrofisk kardiomyopati hos barn når en topp i alderen 12–16 år (38). Alvorlige kardiiale hendelser forbundet med lang QT-tid-syndrom er relatert til lav alder, og tilstanden er derfor viktig å fange opp tidlig (25). Disse tilstandene kan diagnostiseres ved EKG, men metoden er forbundet med fortolkningsproblemer hos barn og vil gi både falskt positive og falskt negative tester og ofte utløse behov for videre utredning (39).

Vi har ikke funnet populasjonsbaserte studier der man har undersøkt nytten av rutinescreening med EKG hos barn og unge før oppstart av AD/HD-behandling. I en mindre, retrospektiv studie der det ble gjort EKG-undersøkelse av asymptomatiske barn med AD/HD, ble resultatet hos 8,1 % oppfattet som patologisk, med behov for kardiologisk utredning (40). Hos tre ble det funnet strukturell hjertesykdom (bikuspid aorta og atrie-septumdefekt), mens to hadde Wolf-Parkinson-Whites syndrom, som gir en positiv prediktiv verdi på 4,2 %.

I større populasjonsbaserte EKG-studier med idrettsutøvere for å finne hjertesykdom som predisponerer for plutselig død, er andelen falskt positive 2–40 %, avhengig av kompetanse og EKG-kriterier (41, 42). Nyten av grundig sykehistorie og klinisk undersøkelse for å oppdage okkult hjertesykdom som predisponerer for plutselig død

hos ellers friske barn er lite kjent. I studier med asymptomatiske idrettsutøvere er det vist at målrettet sykehistorie og klinisk undersøkelse avdekker hjertesykdom hos 0–33 % (43). Nyten av EKG-undersøkelse i tillegg er liten (44). Tilsvarende studier hos barn og unge med AD/HD finnes ikke.

Kliniske anbefalinger og forslag til praktisk håndtering

Hver pasient må vurderes individuelt med henblikk på kardiovaskulær risiko før man starter behandling med AD/HD-medikamenter. Slik risikovurdering inkluderer anamnese, med tidligere sykehistorie og familie-anamnese, og klinisk undersøkelse. Tilstander, symptomer og funn som angitt i figur 1 må vies ekstra oppmerksomhet.

Hos barn med kardiovaskulære risikofaktorer eller kjent hjertesykdom bør initierting av behandling skje i samråd med spesialist med barnekardiologisk kompetanse (15, 45, 46). I de europeiske retningslinjene fra 2010 anbefales henvisning til kardiolog dersom man observerer vedvarende puls over 120 slag per minutt, uavhengig av alder (46). For øvrig anbefales henvisning/rådføring med kardiolog eller barnelege ved klinisk observasjon av puls over 95-prosentilen (45, 46).

Blodtrykkspresenterer hos barn er relatert til høydepresentil, alder og kjønn (47), som enkelt kan plottes i ulike kalkulatorer man finner på internett (48). Barn som har et blodtrykk over 95-prosentilen før oppstart av AD/HD-behandling bør utredes av barnelege etter gjeldende retningslinjer (47). I denne risikovurderingen kan man også benytte sjekklister før oppstart av medikamentell AD/HD-behandling (49). På grunn av manglende data om langtidseffekter anbefaler vi kontroll av blodtrykk og puls samt ny anamnese på hjertesymptomer fire uker etter oppstart og ved eventuell dosejustering, og ikke sjeldnere enn hvert halvår.

Behandling av barn med erkjent hjertesykdom

Hos barn med medfødte hjertelidelser er det økt forekomst av AD/HD (50). Det finnes få studier der man har sett på risiko for plutselig død eller andre alvorlige hjerte- og karhendelser hos denne gruppen av barn ved bruk av AD/HD-medikamenter (51). Erkjent hjertesykdom er ingen kontraindikasjon for behandling og må veies opp mot forventet nytte.

Hjertesykdommer som hypertrofisk, dilatert eller arytmogon kardiomyopati og Wolf-Parkinson-Whites syndrom er relatert til økt risiko for plutselig død hos barn og unge voksne. Preeksitasjon uten symptomer bør utredes med risikostratifisering hos barnekardiolog, da tilstanden er assosiert med økt risiko for plutselig død. Det er ukjent hvor-

vidt AD/HD-medikamenter øker denne risikoen. Ved alvorlig hjertesykdom der økt hjerterytmte og blodtrykk i mindre grad kan tolereres, bør sentralstimulerende medikamenter og atomoksetin unngås (5). Dersom en pasient med erkjent risiko for plutselig død synkoperer, får hjerterytmeforstyrrelser eller det er mistanke om dette, må behandlingen stanses umiddelbart. Slike tilfeller må vurderes av spesialist med særskilt kunnskap om den aktuelle tilstanden.

Sammenfattende vurdering

Bruk av AD/HD-medikamenter i terapeutiske doser gir moderat påvirkning av puls og blodtrykk, dessuten er det potensiell påvirkning på elektrofysiologiske variabler. Det er lite sannsynlig at disse forandringene har klinisk betydning hos friske barn, men relevante longitudinelle data mangler.

Hos barn med erkjent hjertesykdom og arytmiyndromer er det grunnlag for særskilt varsomhet ved oppstart og bruk av AD/HD-medikamenter. Ved oppstart av medikamentell behandling anbefaler vi sykehistorie og klinisk undersøkelse for å identifisere risikoindividene som trenger videre utredning og vurdering hos barnelege eller kardiolog. Hos friske barn er vår vurdering at EKG-undersøkelse før behandlingsstart ikke er nødvendig, i tråd med internasjonale retningslinjer. Hos barn med kjent hjertesykdom eller risikofaktorer i sykehistorien bør oppstart av medikamentell AD/HD-behandling gjøres i samråd med barnekardiolog. Kardiovaskulære effekter ved langvarig bruk er lite undersøkt, og behandlingen krever regelmessig oppfølging med tanke på endringer i kardiovaskulære variabler.

Ansgar Berg (f. 1967)

er spesialist i barnesykdommer, med spesialkompetanse i barnekardiologi, seksjonsoverlege og professor II.

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

Emelinn Bråtane (f. 1979)

er turnuslege. Hun er også utdannet sykepleier. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hans Henrik Odland (f. 1972)

er ph.d. og overlege ved barnehjerteseksjonen og arytmi-seksjonen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra St. Jude medical.

Christina Brudvik (f. 1962)

er førsteamanuensis og fastlege ved Fana Legeklinikk. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Björg Rosland (f. 1968)

er spesialist i barne- og ungdomspsykiatri ved BUP Åsane.

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

Asle Hirth (f. 1963)

er ph.d. og spesialist i barnesykdommer, med spesialkompetanse i barnekardiologi. Han er seksjonsoverlege og leder for barnekardiologisk interessegruppe i Norsk barnelegeforening. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD. IS-1244. 2005, revidert 2007. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, 2007.
2. Lillemoen PK, Kjosavik SR, Hunskaar S et al. Førskrivning av legemiddel mot AD/HD 2004–08. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1856–60.
3. Brown RT, Amler RW, Freeman WS et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. Pediatrics 2005; 115: e749–57.
4. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006; 354: 1445–8.
5. Vetter VL, Elia J, Erickson C 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: 2407–23.
6. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Drug. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107918.htm> [1.5.2013].
7. Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK et al. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2008; 122: 451–3.
8. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 1073–86.
9. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 776–84.
10. Wernicke JF, Faries D, Girod D et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. Drug Saf 2003; 26: 729–40.
11. Findling RL, Biederman J, Wilens TE et al. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. J Pediatr 2005; 147: 348–54.
12. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended-release in adolescents with ADHD. CNS Spectr 2005; 10 (suppl 15): 22–30.
13. Donner R, Michaels MA, Ambrosini PJ. Cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in the treatment of school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2007; 61: 706–12.
14. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. Am J Psychiatry 2012; 169: 167–77.
15. Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R et al. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011; 50: 978–90.
16. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J et al. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2007; 120: e1494–501.
17. Michelson D, Read HA, Ruff DD et al. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 242–51.
18. Sikkerhetsinformasjon Eli Lilly. Oslo: Statens legemiddelverk, 2011. www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/helsepersonell-brev/helsepersonell-brev_utsendt/Documents/2011/Strattera_DHCP_letter_incl.attachments_06.12.2011.pdf [6.12.2011].
19. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. Am Heart J 2010; 159: 612–9.
20. Biederman J, Mick E, Surman C et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2006; 59: 829–35.
21. Spencer T, Biederman J, Wilens T et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57: 456–63.
22. Stiefel G, Besag FMC. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. Drug Saf 2010; 33: 821–42.
23. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. Am J Cardiol 1993; 72: 23B–25B.
24. Singh BN, Wadhani N. Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004; 9 (suppl 1): S85–97.
25. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1709–14.
26. Napolitano C, Bloise R, Memmi M et al. Clinical utility gene card for: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). Eur J Hum Genet 2014; 22.
27. Wikström G, Kvidal P, Hagström E. Livshotande hjertesvikt av ADHD medisiner. Fem patientfall beskrivs. Läkartidningen 2012; 109: 2016–8.
28. Food and drug administration. FDA Directs ADHD Drug Manufacturers to Notify Patients about Cardiovascular Adverse Events and Psychiatric Adverse Events. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108849.htm [1.5.2013].
29. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. Pediatrics 2011; 127: 1102–10.
30. Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. N Engl J Med 2011; 365: 1896–904.
31. Habel LA, Cooper WO, Sox CM et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA 2011; 306: 2673–83.
32. Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. BMJ 2012; 345: e4627.
33. Olsson M, Huang C, Gerhard T et al. Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012; 51: 147–56.
34. FDA. ADHD medications and risk of stroke in young and middle-aged adults. www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM279877.pdf [1.5.2013].
35. American Academy of Pediatrics/American Heart Association clarification of statement on cardiovascular evaluation and monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for ADHD. Circulation. <http://newsroom.heart.org/news/american-academy-of-pediatrics-218228> [1.5.2013].

36. AD/HD – Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging. <http://helsedirektoratet.no/Om/hoyringar/Documents/ADHD/Retningslinje%2013%20februar%202013.pdf> [1.5.2013].
37. Thomas PE, Carlo WF, Decker JA et al. Impact of the American Heart Association scientific statement on screening electrocardiograms and stimulant medications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 166–70.
38. McKenna WJ, Deanfield JE. Hypertrophic cardiomyopathy: an important cause of sudden death. *Arch Dis Child* 1984; 59: 971–5.
39. Dougherty KR, Friedman RA, Link MS et al. Prediction and prevention of sudden death in young populations: the role of ECG screening. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 36: 167–75.
40. Mahle WT, Hebson C, Strieper MJ. Electrocardiographic screening in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1296–9.
41. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102: 278–84.
42. Weiner RB, Hutter AM, Wang F et al. Performance of the 2010 European Society of Cardiology criteria for ECG interpretation in athletes. *Heart* 2011; 97: 1573–7.
43. Asif IM, Rao AL, Drezner JA. Sudden cardiac death in young athletes: what is the role of screening? *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 55–62.
44. Corrado D, Basso C, Pavei A et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296: 1593–601.
45. Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M et al. Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: a report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiol Young* 2012; 22: 63–70.
46. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17–37.
47. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649–58.
48. USDA/ARS Children's Nutrition Research Center. Houston, Texas. Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts. www.bmc.edu/bodycomplab/flashapps/BPVAgeChartpage.html [1.5.2013].
49. Hamilton R, Gray C, Bélanger SA et al. Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth: A joint position statement by the Canadian Paediatric Society, the Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 349–55.
50. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF et al. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; 121: e759–67.
51. Batra AS, Alexander ME, Silka MJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder, stimulant therapy, and the patient with congenital heart disease: evidence and reason. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 394–401.

Mottatt 8.5. 2013, første revisjon innsendt 22.9. 2013, godkjent 29.1. 2014. Redaktør: Tor Rosness.