

Publisert: 9.2.2006

## Atomoksetin i behandling av AD/HD

Atomoksetin er en selektiv hemmer av noradrenalinreopptak og har i kontrollerte studier vist bedre effekt enn placebo og sammenliknbar effekt med metylfenidat ved AD/HD (attention deficit/hyperactivity disorder). Det er ikke dokumentert at atomoksetin er mer effektivt eller har en bedre sikkerhetsprofil enn de legemidlene som brukes i dag.

AD/HD (attention deficit hyperactivity disorder) er den hyppigste nevrologiske atferdsforstyrrelsen hos barn. Diagnostikken kan være vanskelig og behandling med amfetamin eller metylfenidat problematisk fordi en del pasienter (20 – 30 %) ikke tåler eller ikke har effekt av førstehåndsmidlene amfetamin og metylfenidat (1, 2). Disse to er klassifisert i reseptgruppe A pga. antatt misbrukspotensial, selv om dette er dårlig dokumentert som problem i denne pasientgruppen (2). Det hevdes derfor at det er behov for alternative midler. Atomoksetin er et nytt middel ved AD/HD og er i noen grad tatt i bruk i Norge. I USA har det vært på markedet i vel to år og blir tungt markedsført (fig 1) (3).

### Figur 1



I 1970-årene identifiserte forskere hos Eli Lilly flere beslektede stoffer som var selektive hemmere av serotonin og noradrenalin. Tre av disse var atomoksetin (tomoksetin), duloksetin og fluoksetin. Atomoksetin ble den gang valgt bort som antidepressivum til fordel for fluoksetin. Senere ble duloksetin og atomoksetin funnet frem igjen. Duloksetin er markedsført som antidepressiv og som middel mot stressinkontinens. Modifisert etter Garland & Kirkpatrick (3)

Atomoksetin (tidligere kalt tomoksetin) er lansert til behandling av AD/HD under navnet Strattera. Det kom på markedet i Norge i april 2005 til bruk hos barn over seks år og ungdom (4). Maksimal utsalgspris er kr 37 per kapsel uansett styrke. Atomoksetin er bedre enn placebo, og effekten ved AD/HD er sammenliknbar med effekten av metylfenidat. Midlet er mindre sentralstimulerende enn amfetamin og metylfenidat, hevdes det. Det har også antidepressiv effekt, men denne effekten er til nå ikke studert i randomiserte undersøkelser.

En vurdering av atomoksetinets farmakologiske egenskaper, effekt og sikkerhet vanskeligjøres av at nesten all dokumentasjon er fra studier initiert eller sponset av produsenten. I tillegg er enkelte data bare tilgjengelig hos produsenten («data on file»).

#### *Klinisk dokumentasjon av effekt*

2 000 barn over seks år og 267 voksne har deltatt i kliniske, placebokontrollerte utprøvinger over omtrent ti uker. Atomoksetin gav bedring hos ca. 60 %, til sammenlikning var det bedring hos ca. 50 % etter placebo (5 – 8). I en åpen prospektiv studie hadde atomoksetin effekt hos 70 % av pasientene, og samlet var det minst 25 % bedring av symptomene hos 60 % (1). I studier der man sammenliknet atomoksetin og en depotformulering av metylfenidat var det like god effekt av begge (8, 9). Det er ikke dokumentert at atomoksetin er et alternativ for dem som ikke har effekt av amfetamin eller metylfenidat (10).

#### *Virkningsmekanisme og farmakokinetikk*

Atomoksetin hemmer selektivt den presynaptiske noradrenalintransportøren, dermed øker noradrenerg aktivitet. Det angis i en rekke av omtalene at atomoksetin ikke har sentralstimulerende virkninger, men total mangel på sentralstimulerende effekt er vanskelig å få til å stemme med stoffets virkemekanisme. Det er bl.a. beskrevet appetittreduksjon og vekttap, det tilsier sentralstimulerende effekt. Foreløpig er det imidlertid sparsomt med dokumentasjon på hvor stor den sentralstimulerende effekten er.

Atomoksetin gir også økt dopaminfrigjøring (11). Noen data tyder på at midlet ikke øker dopaminnivåene i striatum eller nucleus accumbens, slik tradisjonelle psykostimulantia gjør. Det har derfor vært fremsatt en hypotese om at misbruksfaren er mindre med atomoksetin enn med andre midler (5, 7).

Atomoksetin absorberes raskt og nesten fullstendig fra gastrointestinaltractus etter oral administrasjon (4). Det metaboliseres bl.a. av CYP-enzymene 2D6 og 3A4 og kan også i høye konsentrasjoner hemme disse (12). Den metabolske kapasiteten til 2D6 er genetisk bestemt (13). Det er derfor stor interindividuell variasjon i eliminasjonsevne (total clearance). Ca. 7 % av kaukasiere (lavere andel i andre

befolkningsgrupper) mangler enzymaktivitet i CYP2D6 (er «langsomme omsettere») og får en tidobling av arealet under kurven (AUC), en femdobling av plasmakonsentrasjonstoppen, mens eliminasjonshalveringstiden øker fra ca. fem timer til ca. 24 timer sammenliknet med «raske omsettere». Langsomme omsettere har derfor større akkumulering ved kontinuerlig bruk, økt effekt og flere bivirkninger enn raske omsettere (14).

Metabolitten 4-hydroksyatomoksetin er like aktiv som atomoksetin, men skilles raskt ut og bidrar sannsynligvis lite til den kliniske effekten. Metabolitten hemmer serotoninreopptak og har partiell agonisteffekt på  $\kappa$ -opioidreseptoren (15). Metabolitten desmetylatomoksetin er påvist i høy konsentrasjon hos enkelte pasienter som sannsynligvis er langsomme omsettere (16). Det er i flere arbeider fra produsenten angitt at denne metabolitten ikke er aktiv, men det har ikke vært mulig å finne publisert materiale som underbygger dette. Preparatomtalen sier at den er betydelig mindre farmakologisk aktiv, men ikke hva det innebærer (4, 14).

### *Dosering*

Atomoksetin bør doseres forsiktig i starten og trappes gradvis opp ut fra klinisk effekt. For barn over seks år og ungdom under 70 kg er initialdosen 0,5 mg/kg/dag i sju dager, med opptrapping til 1,2 mg/kg/dag (4, 14). Hos pasienter over 70 kg er initialdosen 40 mg/dag i sju dager, med opptrapping til maksimalt 80 mg/dag. Døgndosen kan gis en gang daglig eller fordeles på morgen og ettermiddag. Hos raske omsettere vil halveringstid på fem timer tilsa at det kan være fordelaktig å dele døgndosen på to inntak. Hos langsomme omsettere bør døgndosen være vesentlig lavere, sannsynligvis i gjennomsnitt en femdel. Redusert dosering kan også bli nødvendig ved nedsatt leverfunksjon og hos dem som bruker CYP2D6-hemmere, slike pasienter kan da betraktes som langsomme omsettere.

### *Bivirkninger og forsiktighetsregler*

Placebokontrollerte kliniske utprøvinger og andre kontrollerte studier hos barn og unge har vist at magesmerter, kvalme og nedsatt appetitt (10 - 30 %) og tretthet, irritabilitet og svimmelhet (5 - 10 %) er de vanligste bivirkningene (4, 14, 17, 18). Langsomme omsettere fikk flere bivirkninger, og en større andel av disse fullførte ikke studiene. Mange bivirkninger er doseavhengige eller toleransen øker over tid, slik man også ser med andre antidepressiver med samme virkemekanisme.

Voksne synes i større grad enn barn og unge å oppleve noradrenerge effekter (7). De har derfor et annet bivirkningsmønster enn barn, og det var flere voksne enn barn som ikke fullførte studiene (14). Bivirkninger som var vanligere etter atomoksetin enn etter placebo var kvalme, nedsatt appetitt, obstipasjon (10 - 20 %), insomni, svimmelhet (5 - 10 %), munntørrehet, svette, urinretensjon og seksuell dysfunksjon (8 - 15 %) og palpitasjoner (3 %).

Kardiovaskulære effekter, i form av økt systolisk og diastolisk blodtrykk (> 5 mm Hg) hos henholdsvis 7,7 % og 6,8 % (18) og vedvarende økning i hjertefrekvens hos 2,7 %, er som forventet ut fra at atomoksetin øker noradrenalinfrigjøringen. Midlet bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon, takykardi og cerebral eller kardiovaskulær sykdom. Det kan også gi svimmelhet eller føre til besvimelse hos personer med hypotensjon.

I andre systematiske studier har Henderson & Hartman rapportert at 51 av 153 pasienter i aldersgruppen 7 - 13 år viste ekstrem irritabilitet, aggresjon, mani eller hypomani (19). To tredeler hadde familiemedlemmer med affektiv sykdom. Forfatterne anbefaler at det utvises forsiktighet med atomoksetin til barn hvis enten barnet selv eller noen i familien har affektiv sykdom. Slike pasienter ble ekskludert i de kliniske utprøvingene. Ca. 4 % av pasientene uten kjent familiær disposisjon fikk imidlertid mani/hypomani eller depresjon.

Det er ikke rapportert avhengighet eller misbruk av atomoksetin, heller ikke i en studie der man sammenliknet atomoksetin og metylfenidat hos friske frivillige som tidligere hadde vært avhengige av nikotin og hadde misbrukt alkohol og marihuana (5). For legemidler der misbruk ikke er forventet eller forekommer sjelden, kan det imidlertid gå lang tid før første rapport. Nylig er det rapportert misbruk av venlafaksin og kvetiapin (20, 21), og både kvetiapin og gabapentin sies å være populære i misbrukermiljøer (21, 22). Ettersom atomoksetin kan øke dopaminfrigjøringen, kan det ikke utelukkes at det eksisterer et misbrukspotensial.

Fra USA er det rapportert leverskade hos to pasienter som hadde brukt atomoksetin i noen måneder, og i preparatomtalen er det senere kommet en advarsel om potensial for leverskade (4). Fra Storbritannia rapporteres at det på verdensbasis er kommet 31 rapporter om leverreaksjoner, tre av disse er britiske (23). Pasienter bør gjøres oppmerksomme på tegn på leverskade, så som kløe, gulsott, mørk urin, ømhet over øvre høyre side av magen og uforklarlige influensaliknende symptomer. Da reaksjonene synes å være idiosynkratiske, vil rutinekontroll av leverfunksjon antakelig ikke kunne si noe om risiko.

Det er publisert to enkeltkasuistikker med mani assosiert med atomoksetin (24, 25). Dette er en bivirkning

som også er kjent etter behandling med trisykliske antidepressiver (25). Det er publisert fire kasuistikker hvor pasienter som hadde utviklet tics på stimulantia, fikk disse igjen eller i økende grad på atomoksetin (26). Symptomene gikk tilbake etter seponering. Årsaken kan være at tics oppstår eller blir forsterket hos disponerte individer ved noradrenalinøkning i synapsespalten.

Vekstutviklingen bør monitoreres hos barn og unge som bruker atomoksetin, fordi korttidsstudiene har vist et ikke ubetydelig vekttap og lavere vekst enn hos dem som fikk placebo (7, 14). Vekttapet kan være størst initialt, men oppfølging over 12 - 18 måneder har ikke vist konsistente data.

Atomoksetin er blant de legemidler som for tiden er underlagt evaluering i EU med tanke på nytte-risiko-forhold. Dette kommer som et resultat av at flere nyere antidepressiver synes å gi økt risiko for suicidal atferd, selvskadning, fiendtlighet og emosjonell labilitet.

Produsenten angir å ha sikkerhetsdata fra ca. 6 000 pasienter over et tidsrom på ett år, men disse dataene er ikke allment tilgjengelige.

#### *Interaksjoner*

Det er vist at konsentrasjonen av atomoksetin hos raske omsettere kan øke ved samtidig inntak av potente CYP2D6-hemmere som paroksetin og fluoksetin (4, 7). Atomoksetin synes å ha relativt liten evne til å hemme metabolismen av andre legemidler over dette enzymet. Samtidig bruk av MAO-hemmer kan gi hypertermi, rigiditet, ekstrem agitasjon, koma og død. MAO-hemmere skal derfor ikke gis samtidig med atomoksetin, og det bør gå 14 dager fra seponering av det ene til oppstart med det andre.

Atomoksetin bør administreres med forsiktighet til pasienter som behandles regelmessig med høydose salbutamol via nebulisator eller systemisk pga. risiko for potensering av kardiovaskulære effekter.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av andre legemidler som påvirker noradrenalinivået pga. mulig additiv eller synergistisk farmakologisk effekt.

### **Hovedbudskap**

- \* Atomoksetin er en noradrenalinreopptakshemmer som i placebokontrollerte korttidsstudier har vist noe bedre effekt ved AD/HD enn placebo
- \* I studier der atomoksetin er sammenliknet med en depotformulering av metylfenidat har det ikke vist bedre effekt
- \* Atomoksetin har en bivirkningsprofil som likner den til antidepressiver, amfetamin og metylfenidat

Artikkelen hos Tidsskrift for Den norske lægeforening:

[http://www.tidsskriftet.no/pls/lts/pa\\_lt.visSeksjon?vp\\_SEKS\\_ID=1339426](http://www.tidsskriftet.no/pls/lts/pa_lt.visSeksjon?vp_SEKS_ID=1339426)

### **Atomoksetin - et addendum**

Jeg viser til min artikkel om atomoksetin ved behandling av AD/HD i dette nummer av Tidsskriftet (over). Etter at manuskriptet ble sendt inn for publisering, er det tatt inn en advarsel i preparatomtalen om risiko for selvmordsrelatert atferd, emosjonell labilitet og fiendtlighet hos barn og ungdom (27). Samledata fra placebokontrollerte studier har vist signifikant økt risiko for selvmordsrelaterte tanker ved bruk av atomoksetin sammenliknet med placebo (6/1 357 versus 0/851) hos barn i alderen 7 - 12 år. Videre ble resultatet av en metaanalyse omkring aggresjon og fiendtlighet hos barn lagt frem på en kongress (Tauscher-Wisnie S, Polzer J, Bangs M et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in atomoxetine pediatric trials. Abstract B17. I: Program and abstracts of the 52nd annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Toronto, Canada, October 18 - 23, 2005). Den viste en ikke-signifikant forskjell mellom atomoksetin og henholdsvis placebo (1,6 % versus 1,1 %) og metylfenidat (1,2 % versus 0,8 %). Det norske spontanrapporteringsystemet for bivirkninger har mottatt 15 rapporter om mistenkte bivirkninger av atomoksetin i perioden 2004 til 6.1. 2006, alle er vurdert å ha mulig eller sannsynlig sammenheng med midlet. Av bivirkninger meldt blant ungdom dreier tre seg om depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk, en om økt aggressivitet, to om angst og en om mareritt og søvnforstyrrelse.

Artikkelen hos Tidsskrift for Den norske lægeforening:

[http://www.tidsskriftet.no/pls/lts/pa\\_lt.visSeksjon?vp\\_SEKS\\_ID=1341255](http://www.tidsskriftet.no/pls/lts/pa_lt.visSeksjon?vp_SEKS_ID=1341255)

### **Referanser**

1. Rappley MD. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2005; 352: 165 - 73.
2. Atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder. CCOHTA 2003; no. 46 [www.ccohta.ca](http://www.ccohta.ca) (5.3.2005).
3. Garland M, Kirkpatrick P. Atomoxetine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 385 - 6.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC). Strattera. [www.legemiddelverket.no/](http://www.legemiddelverket.no/) (24.1.2005).
5. Christman AK, Fermo JD, Markowitz JS. Atomoxetine, a novel treatment for attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1020 - 36.
6. Atomoxetine (Strattera) revisited. *Med Lett Drugs Ther* 2004; 46: 65.
7. Simpson D, Plosker GL. Atomoxetine. A review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2004; 64: 205 - 22.
8. 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.
9. Starr LH, Kemner JE, Ciccone PE et al. Comparison of treatment outcomes in children with ADHD: a discussion on the Formal Observation of Concerta® versus Strattera® (FOCUS) study. *J Nat Med Ass* 2004; 96: 876.
10. Velcea G, Winsberg BG. Atomoxetine and nonresponders to stimulants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1718 - 9.
11. Carboni E, Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit Rev Neurobiol* 2004; 16: 121 - 8.
12. Sauer J-M, Long AJ, Ring B et al. Atomoxetine hydrochloride: clinical drug-drug interaction prediction and outcome. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 410 - 8.
13. Spigset O. Cytokrom-P-450-systemet *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296 - 8.
14. Physicians' Desk Reference. Strattera. [www.strattera.com](http://www.strattera.com) (5.3.2005).
15. Creighton CJ, Ramabadran K, Ciccone PE et al. Synthesis and biological evaluation of the major metabolite of atomoxetine: elucidation of a partial kappa-opioid agonist effect. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 4083 - 5.
16. Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tomoxetine in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 296 - 301.
17. Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 2003; 25: 3065 - 83.
18. Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C et al. A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 249 - 57.
19. Henderson TA, Hartman K. Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics* 2004; 114: 895 - 6.
20. Sattar SP, Grant KM, Bhatia SC. A case of venlafaxine abuse. *N Engl J Med* 2003; 348: 764 - 5.
21. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA et al. Intranasal quetiapine abuse. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1718.
22. Misbrukspotensialet til Neurontin. RELIS database 2005; spm.nr. 2829, RELIS Vest. [www.relis.no/database](http://www.relis.no/database) (7.2.2005).
23. Committee on Safety of Medicines (CSM). Strattera (atomoxetine) - risk of hepatic disorders. CEM/CMO/2005/ [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) (5.3.2005).
24. Steinberg S, Chouinard G. A case of mania associated with tomoxetine. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1517 - 8.
25. Henderson TA. Mania induction associated with atomoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 567 - 8.
26. Lee TSW, Lee TD, Lombroso PJ et al. Atomoxetine and tics in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1068 - 9.
27. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Strattera. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (28.9.2005).