

Statusartikel

Risiko for hjerte-kar-sygdom ved ADHD-behandling

Anders Holt¹, Morten Lamberts^{1, 2}, Hanne Elberling³ & Helene Gjervig Hansen³

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstadens Psykiatri, Afdeling for Ambulante Tilbud, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger 2025;187:V11240840. doi: 10.61409/V11240840

HOVEDBUDSKABER

- Der er ingen absolutte kardiovaskulære kontraindikationer mod medicinsk behandling af ADHD.
- Regelmæssig kontrol med blodtryk, puls og fokus på kardielle symptomer anbefales, inkl. ekg samt måling af kolesterol- og HbA_{1c}-niveauer på lav indikation hos voksne.
- Patienter i langvarig behandling med høj dosis bør tilbydes skærpet opfølgning.

Medicinsk behandling af ADHD er stigende blandt både børn og voksne [1-3]. Denne stigning samt varierende fund i især observationsstudier har skærpet interessen for nærmere udredning af en potentiel sammenhæng mellem hjerte-kar-sygdom og medicinsk behandling af ADHD [4].

Aktuelle guidelines for behandling af ADHD

Indikationen for medicinsk behandling af ADHD varierer mellem aldersgrupperne og afgøres af symptombyrde og funktionsniveau [5, 6]. ADHD hos børn < 6 år karakteriseres som off-label brug både internationalt og i danske anbefalinger [5, 6]. Hos børn og unge på 6-17 år skal medicinsk behandling primært anvendes som supplement til de patienter, »der udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt« [6, 7]. Medicinsk behandling af voksne (≥ 18 år) kan anvendes ved betydelig funktionsnedsættelse [6, 8].

I Danmark er følgende lægemidler godkendt til behandlingen af ADHD: methylphenidat, lisdexamfetamin, dexamfetamin, atomoxetin og guanfacin. Det hyppigst brugte lægemiddel er methylphenidat, og det er samtidig førstevalgspræparat [2, 3]. Andre præparater kan vælges ved kontraindikationer for methylphenidat, utilstrækkelig effekt, uacceptable bivirkninger eller behov for døgndækning [6].

Blandt børn og unge skal effekt samt bivirkninger vurderes minimum hvert halve år via henholdsvis anamnese, validerede rating scales, bivirkningsskemaer og klinisk undersøgelse af højde og vægt samt puls og blodtryk [6]. For voksne anbefales vurdering af effekt og bivirkninger mindst en gang årligt. I ingen aldersgruppe er der for nuværende krav om rutineblodprøver og ekg. Aktuelt arbejder Medicinrådet på en opdateret og landsdækkende behandlingsvejledning, som forventes færdig i 2025 [9].

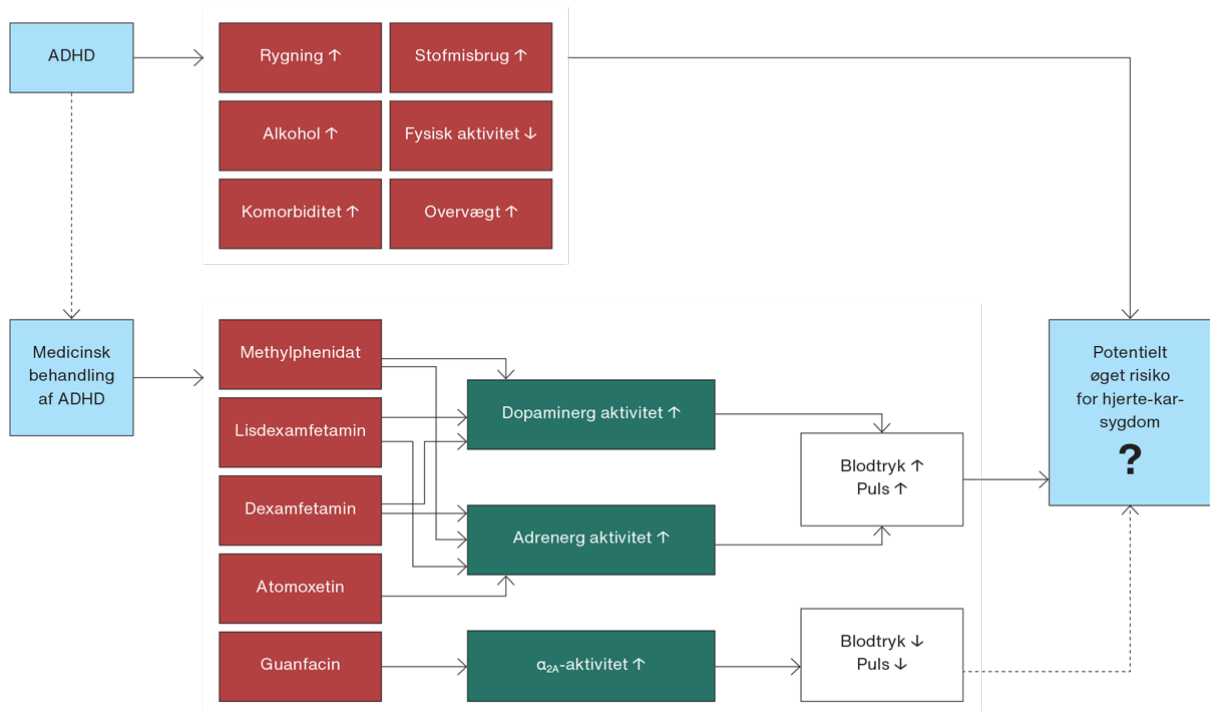
Er ADHD en selvstændig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom?

Selve diagnosen ADHD er i observationsstudier associeret med en forhøjet risiko for hjerte-kar-sygdom [10]. Det skyldes sandsynligvis en overvægt af øvrige velkendte risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom (f.eks. overvægt, rygning, alkohol- og stofmisbrug samt andre psykiatriske lidelser) blandt patienter med ADHD sammenlignet med baggrundsbefolkningen [10]. Ligeledes kan en del af den associerede risiko skyldes adfærd, men både ændringer i immunrespons og i fælles gener for hhv. ADHD og hjerte-kar-sygdom er blevet foreslået som involverede faktorer i sammenhængen mellem ADHD og en øget risiko for hjerte-kar-sygdom [11, 12]. En evt. kausal sammenhæng er dog ikke afklaret.

Hvorfor kan ADHD-medicin medføre øget risiko for hjerte-kar-sygdom?

Methylphenidat, dexamfetamin og lisdexamfetamin er alle centralstimulerende midler med en indirekte, agonistisk effekt på det sympatiske nervesystem via aktivering af adrenerge receptorer foranlediget af et hæmmet genoptag af dopamin og i mindre grad noradrenalin [13]. Øget aktivering af adrenerge receptorer i hjerte og blodkar øger henholdsvis minutvolumen og den perifere modstand i kredsløbet, hvilket kan få blodtrykket til at stige [14-16]. Klinisk er der tale om meget små stigninger i hvilepuls og blodtryk, men da behandlingen forventes at være længerevarende, er sammenhængen med en potentielt øget risiko for hjerte-kar-sygdom relevant [14-16] (Figur 1). Atomoxetin og guanfacins virkningsmekanismer adskiller sig fra de øvrige, da de henholdsvis hæmmer genoptag af noradrenalin og aktiverer α_{2A} -receptorer [13]. For atomoxetin er udfaldet dog fortsat en stimulation af det sympatiske nervesystem, hvorfor den potentielle sammenhæng med en øget risiko for hjerte-kar-sygdom kan være sammenlignelig med de centralstimulerende midler [17] (Figur 1). Guanfacins agonistiske effekt på α_{2A} -receptorer har imidlertid modsat en relakserende effekt på glatmuskulaturen og er i højere grad kædet sammen med risiko for hypotension [3].

FIGUR 1 Potentielle sammenhænge mellem ADHD og øget risiko for kardiovaskulær risiko.



ADHD-medicin og hjerte-kar-sygdom

Medicinsk ADHD-behandling øger livskvaliteten, og generelt overstiger gevinsten ved behandling risikoen for bivirkninger [14, 18]. I en opdateret Cochranemetaanalyse fra 2023 baseret på lodtrækningsforsøg med methylphenidat vs. placebo eller ingen intervention konkluderes det, at methylphenidat sammenlagt forbedrer ADHD-kernesymptomer blandt børn og unge baseret på lærerbedømte spørgeskemaer (reduceret hyperaktivitet og impulsivitet samt øget koncentrationsevne) [19]. Men evidensniveauet er lavt. Yderligere finder forfatterne, at der kan være en øget risiko for ikkealvorlige bivirkninger såsom søvnforstyrrelser og nedsat appetit, men at der ikke er holdepunkter for, at methylphenidat øger risikoen for alvorlige bivirkninger – herunder livstruende tilstande og død [19]. I et andet Cochranereview fra 2018 baseret på ikkelodtrækningsforsøg blev der i to studier fundet øget risiko for psykotisk lidelse og arytmi, men ikke øvrig hjerte-kar-sygdom, blandt børn og unge i behandling med methylphenidat sammenlignet med ingen intervention [20].

Blandt voksne har tre Cochranereview undersøgt evidensen for medicinsk behandling af voksne med ADHD [21-23]. Generet konkluderes det, at evidensniveauet for behandling med amfetaminer og methylphenidat er lavt, men ligeledes, at der er stor mangel på gode kliniske studier, især langtidsstudier [21-23]. I en metaanalyse fra 2018 anbefales methylphenidat fortsat som førstevalgspræparat til børn, mens amfetaminer (dvs. lisdexamfetamin, dexamfetamin) bør overvejes som førstevalgspræparat til voksne på grund af bedst tolerabilitet og effekt [14]. For børn i behandling med amfetaminer blev der fundet signifikant øget diastolisk blodtryk sammenlignet med placebobehandling [14].

Der er brug for studier med længere opfølgning, hvis risikoen for hjerte-kar-sygdom og andre langtidsrisici skal detekteres i lodtrækningsforsøg. Dette er også et af argumenterne for, at ADHD-medicin fortsat ikke er på WHO's liste over livsnødvendig medicin [24]. Selv om der mangler sikker evidens, har en sammenhæng mellem hjerte-kar-sygdom og ADHD-medicin været i søgelyset, siden man begyndte behandling med de centralstimulerende midler [4]. Baseret på den tilgængelige viden har myndighederne både i USA og Europa valgt at indføre advarsler på pakningerne og anbefale regelmæssig vurdering af kardiovaskulære risici og medicinens nødvendighed [25, 26]. De senere års stigning i incidensen af ADHD – herunder en stor stigning i ADHD-behandling også over længere tid samt manglen på randomiserede undersøgelser med lang opfølgning – skærper interessen for en bedre afklaring [2, 27, 28].

Sammenhæng mellem ADHD-medicinering og hjerte-kar-sygdom blandt voksne

To højtaktuelle observationsstudier fra 2024 baseret på henholdsvis de svenske og danske sundhedsregistre har forsøgt at supplere den aktuelle viden om ADHD-medicinering og risiko for hjerte-kar-sygdom på lang sigt [2, 29].

I det svenske registerstudie fra perioden 2007-2020 fulgte man børn og voksne på 6-64 år, der enten havde diagnosen ADHD eller var blevet behandlet med ADHD-medicin på et tidspunkt [29]. I et »nested« case-kontrol-design blev 10.388 patienter (cases) identificeret med incident hjerte-kar-sygdom i opfølgningsperioden og matchet til kontroller fra gruppen af patienter med ADHD eller i behandling med ADHD-medicin. Man udregnede sammenhængen mellem incident hjerte-kar-sygdom og varigheden af ADHD-medicinering umiddelbart inden, og man fandt, at den relative risiko for hjerte-kar-sygdom steg løbende med stigende, kumuleret behandlingsvarighed sammenlignet med ingen behandling, og at det primært drejede sig om en øget risiko for hypertension og »arterial disease«. Studiets højeste oddsratio (1,8) beskrev associationen mellem øget risiko for blodtryksforhøjelse og > 5 års ADHD-medicin sammenlignet med ingen medicin [29].

Det danske studie identificerede 74.803 voksne (≥ 18 år) uden tidligere hjerte-kar-sygdom, som blev startet i ADHD-medicin for første gang mellem 1998 og 2020 [2]. Studiet blev designet som et kohortestudie, og

opfølgningen startede efter en karenperiode på et år, hvor patienterne blev inddelt i tre grupper baseret på medicinforbrug i karenperioden: ophørt medicinering, lav dosis og høj dosis. Man udregnede standardiserede absolutte tiårsrisici for myokardieinfarkt, stroke og hjertesvigt for de tre grupper samt i »landmark-analyser«, hvor man inddelte patienterne i grupper baseret på kumuleret medicinforbrug efter et, tre og fem års behandling [2]. Man fandt en dosis-respons-sammenhæng mellem ADHD-medicin og tiårsrisiko for hjertesvigt og stroke, men ikke for myokardieinfarkt. Den højeste relativ risiko-ratio (1,7) blev fundet for sammenhængen mellem risikoen for hjertesvigt efter ti år for patienter i høj dosis-behandling sammenlignet med ophørt behandling, men dog var de absolutte risici efter tiårsopfølgning små (1,2% vs. 0,7%) [2]. I supplerende analyser fandt man, at hvis man sammenlignede med en matchet baggrundsbefolkning uden ADHD, var enhver form og længde af ADHD-medicinering dosis-respons-associeret med en øget risiko for hjerte-kar-sygdom – også hvis medicineringen blev indstillet efter én recept [2].

Begge studier bekræfter således association mellem ADHD-medicinering (både mængde og længde) og øget risiko for hjerte-kar-sygdom, om end det danske studie viser, at der er tale om meget små absolut risikoforskelle. Det skal dog have i mente, at medianaldrene var 30-35 år i de to studier, hvor risikoen for hjerte-kar-sygdom er meget lav i forvejen [2, 29].

Særligt fokus?

I det svenske studie var relativ risiko-forøgelsen større blandt 6-24-årige sammenlignet med 25-64-årige [29]. Fra de danske data fandt man også en relativ risiko-forøgelse blandt patienter < 40 år, men en lav absolut tiårsrisikodifference (< 0,5%) – modsat en forskel på næsten 2% i absolut tiårsrisiko for patienter ≥ 40 år [2]. I en subgruppe af patienter i behandling med andre psykofarmaka fandt man også en relativt større risikoøgning associeret med ADHD-medicinering sammenlignet med patienter i monoterapi [2].

Ingen af studierne fandt kønsforskelle i sammenhængen mellem ADHD-medicinering og hjerte-kar-sygdom. For begge studiers vedkommende var andelen af patienter med kendt hjerte- eller metabolisk sygdom ved studiestart så lille, at det ikke tillod en subgruppeanalyse blandt disse patienter, hvilket ellers ville have haft stor relevans [2, 29].

Hvad kan vi bruge observationsstudier til?

Stort set alle data, der beskriver sammenhænge over lang tid mellem hjerte-kar-sygdom og ADHD-medicin, er observationsstudier. Det betyder, at der kan være usikkerhed både om indikation for behandling og adhærens. Ydermere kan mangel på information vedrørende symptombyrde samt livsstilsfaktorer såsom mad-, alkohol- og rygevaner, fysisk aktivitet, overvægt og andre potentielle risikofaktorer påvirke resultaterne. Det er bl.a. årsagen til, at kausale sammenhænge ikke kan udledes af observationsstudier. Disse studier bidrager dog med enestående viden om hyppighed af ADHD-medicinering, den reelle risiko for hjerte-kar-sygdom og formentlig det bedste bud på potentiel risiko ved medicinering. Da patienter, som inkluderes i randomiserede studier, ofte er forskellige fra patienter, som rent faktisk ender med at bruge medicinen, kan signaler fra ovenstående svenske og danske studie være den eneste mulighed for at undersøge sikkerhed og bivirkninger ved langtidsforbrug.

Anbefaling

Patienter med ADHD skal behandles efter aktuelle retningslinjer, hvor ADHD-medicin på det foreliggende er en effektiv symptombehandling. Aktuelle retningslinjer tilskriver, at patienter med ADHD regelmæssigt bør følges med måling af vægt, højde, puls og blodtryk samt ekstra fokus på symptomer fra hjerte-kar-systemet. I lyset af

aktuelle viden kan man argumentere for en ganske lav margin hos voksne i forhold til yderligere udredning med f.eks. elektrokardiogram, kolesterol- og HbA_{1c}-måling for at forebygge og behandle øvrige risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom hos patienter, som i forvejen er i øget risiko. Endvidere findes det rimeligt at anbefale særlig opmærksomhed rettet mod patienter i langvarig behandling med høj dosis.

Korrespondance Anders Holt. E-mail: anders.holt.03@regionh.dk

Antaget 7. februar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. maj 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V11240840

doi 10.61409/V11240840

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Risk of cardiovascular disease associated with ADHD treatment

Risk of cardiovascular side effects associated with the agonistic effect on the sympathetic nervous system provided by the medical treatment of ADHD is continuously debated. Any causal relationship has yet to be proven but observational findings suggest an increased risk of cardiovascular disease associated with treatment – especially higher doses over longer periods. Follow-up with clinical assessment, blood pressure, and resting heart rate is advised. Electrocardiograms and measurements of lipid- and HbA_{1c} levels might also often be advisable in adults, as argued in this review.

REFERENCER

1. Sørensen AMS, Wesselhøft R, Andersen JH et al. Trends in use of attention deficit hyperactivity disorder medication among children and adolescents in Scandinavia in 2010-2020. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32(10):2049-2056. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02034-2>
2. Holt A, Strange JE, Rasmussen PV et al. Long-term cardiovascular risk associated with treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(19):1870-1882. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.375>
3. Sundhedsdatastyrelsen. Flere brugere af ADHD siden 2011. Sundhedsdatastyrelsen, 2021. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/media/16017/ADHD_medicin_2011_2020.pdf (13. nov 2024)
4. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL et al. Cardiovascular effects of ADHD therapies: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):858-866. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.081>
5. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE, 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng87 (13. nov 2024)
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ADHD. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, 2017. <https://rads.dk/media/4408/bgn-adhd-228957-februar-2017.pdf> (13. nov 2024)
7. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge. Sundhedsstyrelsen, 2021
8. Arngrim T, Brødsgaard M, Christiansen PB et al. Retningslinjer for diagnostik og behandling af ADHD hos voksne. Dansk Psykiatrisk Selskab, 2013

9. Medicinrådet. Medicinrådet laver behandlingsvejledning for ADHD-medicin. Medicinrådet, 2024.
<https://medicinraadet.dk/nyheder/2024/medicinraadet-laver-behandlingsvejledning-for-adhd-medicin> (13. nov 2024)
10. Li L, Chang Z, Sun J et al. Attention&deficit/hyperactivity disorder as a risk factor for cardiovascular diseases: a nationwide population&based cohort study. *World Psychiatry*. 2022;21(3):452-459. <https://doi.org/10.1002/wps.21020>
11. Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is there a connection with the immune system? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(5):601-602. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01344-2>
12. Du Rietz E, Brikell I, Butwicka A et al. Mapping phenotypic and aetiological associations between ADHD and physical conditions in adulthood in Sweden: a genetically informed register study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(9):774-783. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00171-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00171-1)
13. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. 12th ed. McGraw-Hill Medical, 2012
14. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
15. Zhang L, Yao H, Li L et al. Risk of cardiovascular diseases associated with medications used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243597. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43597>
16. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs*. 2017;31(3):199-215. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0410-7>
17. Wernicke JF, Faries D, Girod D et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*. 2023;26(10):729-40. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326100-00006>
18. Bellato A, Perrott NJ, Marzulli L et al. Systematic review and meta-analysis: effects of pharmacological treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on quality of life. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. (online 3. maj 2024). <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.05.023>
19. Storebø OJ, Storm MRO, Pereira Ribeiro J et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3:CD009885. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub3>
20. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD012069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>
21. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD007813. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007813.pub3>
22. Cândido RCF, de Padua CAM, Golder S et al. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013011.pub2>
23. Boesen K, Paludan-Müller AS, Gøtzsche PC et al. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2:CD012857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012857.pub2>
24. Ribeiro JP, Lunde C, Gluud C et al. Methylphenidate denied access to the WHO List of Essential Medicines for the second time. *BMJ Evid Based Med*. 2023;28(2):75-77. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111862>
25. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1445-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMp068049>
26. Dansk Cardiologisk Selskab. Mulig kardiologisk risiko hos børn, unge og voksne ved medicinsk behandling af ADHD – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. Dansk Cardiologisk Selskab, 2017.
27. Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S et al. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(10):824-835. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30293-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30293-1)
28. Dobrosavljevic M, Solares C, Cortese S et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:282-289. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.042>
29. Zhang L, Li L, Andell P et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder medications and long-term risk of cardiovascular

diseases. JAMA Psychiatry. 2024;81(2):178-187. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4294>