

9. Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C et al. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? *Int J Impot Res* 2010;22:25-9.
10. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378-85.
11. Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-4.
12. Hodges LD, Kirby M, Solanki J et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2007;61:2019-25.
13. Salonia A, Briganti A, Deho F et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Int J Androl* 2003;26:129-36.
14. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D et al. The triad: erectile dysfunction – endothelial dysfunction – cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2008;14:3700-14.
15. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 2003;44:352-4.
16. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-53.
17. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS et al. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:230-1.
18. Ponholzer A, Stopfer J, Bayer G et al. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? *Int J Impot Res* 2012;24:137-40.
19. Kaiser DR, Billups K, Mason C et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-84.
20. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006;18:55-60.
21. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503-6.
22. Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H442-H448.
23. Nehra A, Jackson G, Miner M et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:766-78.
24. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med* 2005;2:40-50.
25. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA et al. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006;3:28-36.
26. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006;166:213-9.
27. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797-803.
28. Baumhake M, Schlimmer N, Kratz M et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function – a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:289-98.

## Atomoxetin til behandling af børn og unge med ADHD

Katarina Resen<sup>1</sup>, Gesche Jürgens<sup>2</sup> & Anne Katrine Pagsberg<sup>1</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Børne- og Ungdoms-  
psykiatrisk Center,  
Region Hovedstadens  
Psykiatri  
2) Klinisk Farmakologisk  
Afdeling, Bispebjerg  
Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V07130447

Atomoxetin (ATX) er et nonstimulant præparat til behandling af hyperkinetisk forstyrrelse, her benævnt ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*). Man opnåede i Danmark markedsføringstilladelse til brug af midlet til behandling af børn og unge i aldersgruppen 6-17 år i 2006 og til voksne i juli 2013 [1]. ATX reducerer ADHD-symptomerne signifikant hos børn og unge [2-5] og er indiceret ved ADHD med komorbide angstlidelser og depression [6, 7], tics [8, 9] eller ved øget risiko for misbrug [8, 10]. ADHD behandles med farmakologiske og pædagogiske/psykologiske interventioner. Methylphenidat (MPH) er førstevalg ved medicinsk behandling af ADHD, mens ATX er andetvalg [5].

ADHD er en multifaktoriel lidelse, som oftest manifesterer sig i den tidlige barndom, og forløbet er i mange tilfælde kronisk, idet tilstanden kan persistere ind i voksenalderen [5]. Prævalensen af ADHD hos børn er stigende og er på henholdsvis 3-5% og 1-2% alt afhængig af klassificeringssystem [11]. Sygdomsmekanismerne er endnu ikke klarlagt, men omfatter formentlig afvigelse i den dopaminerge og noradren-

erge transmission i centralnervesystemet især udtalt i de cingulate, frontale og parietale kortikale regioner [12].

Kernesymptomerne ved ADHD er opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet og impulsivitet. ADHD er forbundet med komorbide lidelser såsom adfærdsforstyrrelser, angst, depression og forstyrrelser i motorisk kontrol. Desuden er ADHD associeret med mange ledsagende problemer såsom kriminalitet, stofmisbrug, mangel på socialt netværk og underpræstation i forhold til uddannelse [5, 11].

ATX er en selektiv præsynaptisk noradrenalin-genoptagelseshæmmer. ATX's blokerende effekt på de præsynaptiske noradrenalintransportere i hjernen betyder, at koncentrationen af noradrenalin i synapsespalten øges. ATX's primære effekt på ADHD-symptomerne sker formentlig i den præfrontale cortex, som er en region, der er involveret i opmærksomheds- og hukommelsesfunktionerne, ved en tredoblet øgning af NA og en mindre øgning i de ekstracellulære niveauer af dopamin [1, 8, 13].

ATX metaboliseres primært i leveren via cyto-

krom P450-systemet ved hjælp af CYP2D6-enzymet. CYP2D6-aktiviteten varierer individuelt og opdeles på baggrund af dette: *poor metabolisers* (PM): personer med ringe eller ingen CYP2D6-aktivitet. *Intermediate metabolisers*: personer, der omsætter stoffet med en hastighed mellem PM og *extensive metabolisers* (EM). EM: personer med normal CYP2D6-aktivitet. *Ultrarapid metabolisers*: personer, der har multiple kopier af CYP2D6-genet udtrykt og derfor opnår en højere omsætningshastighed end EM.

Hos kaukasider er ca. 7% såkaldte CYP2D6-PM, hvilket medfører øget halveringstid af ATX [14]. Hos PM kan der relateret til medicinindtag forekomme flere bivirkninger, men også et større og signifikant effektivitetsrespons sammenlignet med hos EM. Det er uafklaret, om der sker større frafald i ATX-behandlingen hos PM end hos EM [15, 16]. Halveringstiden hos PM og EM er henholdsvis 21,6 og 5,2 timer målt ud fra plasmakoncentrationen efter oral indgivelse af ATX [17].

For børn og unge med ADHD er startdosis ved ATX-behandling 0,5 mg/kg/døgn ved en legemsvægt < 70 kg. Dosis øges efter en uge til 1,2-1,8 mg/kg/døgn. Ved en legemsvægt > 70 kg er startdosis 40 mg/døgn. Denne dosis øges til 80 mg/døgn efter en uge. Maksimal effekt af ATX vil indtræde 6-8 uger efter påbegyndt behandling [4, 5, 11].

Forbruget af medicin til behandling af ADHD er steget eksplosivt i de seneste år parallelt med en stigning i diagnosticeringen af ADHD. Stigningen omfatter både ATX (**Figur 1**) og MPH [18]. Antallet af personer, der bruger ATX i den samlede aldersgruppe på 5-19 år, er således fordoblet fra 0,97 personer pr. 1.000 indbyggere i 2006 til 10,44 personer pr. 1.000 indbyggere i 2012. Til sammenligning er forbruget af MPH tredoblet fra 17,12 til 47,97 pr. 1.000 indbyggere i samme periode.

Formålet med denne artikel er at give en status over den nuværende viden om effekt og bivirkninger af ATX til ADHD-behandling og at rapportere om toksikologiske tilfælde, der er blevet indberettet til Giftlinjen i Danmark siden markedsførelsen.

## EFFEKT AF ATOMOXETINBEHANDLING

### Atomoxetin versus placebo

ATX reducerer ADHD-symptomerne signifikant. I en metaanalyse med seks studier og 1.140 patienter blev effekten af ATX versus placebo sammenlignet for to aldersgrupper (6-7 år og 8-12 år) efter 6-9 ugers behandling.

Der sås en signifikant reduktion i ADHD-symptomerne ved ATX sammenlignet med placebo målt ved ADHD-rating scale, hvor respons blev defineret som  $\geq 25\%$  reduktion i symptomerne i forhold til



Kernesymptomerne ved ADHD er opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet og impulsivitet.

baseline. Responsraterne var for den yngre aldersgruppe 55,7% for ATX og 22,0% for placebo ( $p < 0,001$ ), hvilket svarer til en *number needed to treat* (NNT) på  $1/0,557-0,220 = 2,97$ . For den ældre aldersgruppe var de tilsvarende værdier henholdsvis 63,5% og 35,6% ( $p < 0,001$ ), svarende til en NNT på  $1/0,635-0,356 = 3,58$ . Effektstørrelsen var på henholdsvis 0,77 og 0,65 for de to aldersgrupper [2].

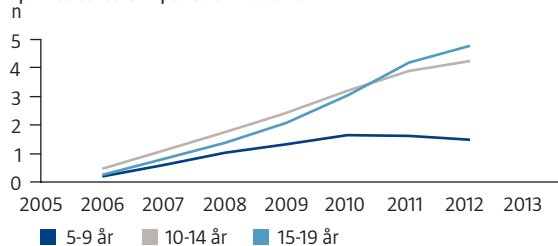
I øvrige studier er værdier for NNT fundet til 3,43 [3] og 5 [19]. Cheng *et al* [3] udførte en metaanalyse bestående af ni randomiserede, placebokontrollerede studier med 1.828 børn og unge med ADHD (alle undertyper) uden nærmere aldersspecifikation; de blev behandlet med varierende og ikke nærmere specificerede doser ATX. Newcorn *et al* [19] havde hovedsageligt samme inklusionskriterier, dog var den øvre aldersgrænse 16 år, og dosis af ATX var opgivet til 0,8-1,8 mg/kg/døgn. I forsøget indgik 516 børn og unge.

### Atomoxetin versus methylphenidat

Hanwella *et al* [20] har i en metaanalyse sammenlignet effekten af ATX og MPH på baggrund af ni studier med 2.762 patienter i alderen 6-16 år. De ni randomiserede, kontrollerede studier, der var enten åbne eller dobbeltblindede, blev anvendt til at vurdere symptomreduktion af ATX, depot- og ikkedepot-MPH. Sammenlignes ATX med depot-MPH udtrykt som standardiseret gennemsnitlig forskel (SMD), er MPH signifikant superior over for ATX med en SMD = 0,32 ( $p < 0,002$ ). Dette resultat kan rejse en diskussion om øget kompliance ved depot-MPH [20]. I en anden metaanalyse, hvor man inkluderede ni studier og 1.368 patienter i aldersgruppen 6-18 år, var responsraterne målt som symptomreduktion på ADHD-rating

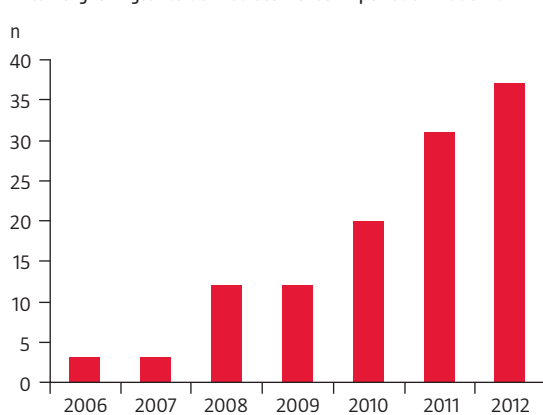
**FIGUR 1**

Antallet af personer, der forbruger atomoxetin, pr. 1.000 indbyggere i primærsektoren i perioden 2006-2012.



**FIGUR 2**

Antal forgiftningstilfælde med atomoxetin i perioden 2006-2012.



scale ( $\geq 40\%$ ) 53,6% for ATX og 54,4% for MPH efter seks ugers behandling. Efter ti ugers behandling var responsraterne steget til 67,0% for ATX og 60,5% for MPH. Der var ikke signifikant forskel mellem de to præparater [21]. NNT for depot-MPH er i et klinisk studie opgivet til 3 [19].

## BIVIRKNINGER VED ATOMOXETINBEHANDLING

### Almindelige bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger ved en sammenligning mellem ATX og placebo hos børn og unge er mavesmerter (18,1% vs. 12,5%), nedsat appetit (16,1% vs. 5,6%), opkastninger (11,4% vs. 5,6%), somnolens (10,0% vs. 4,2%) og hovedpine (21,2% vs. 20,1%) [22]. I metaanalysen af Cheng *et al* [3] var frekvensen af alle nævnte bivirkninger, undtagen hovedpine, signifikante ( $p < 0,05$ ) sammenlignet med placebo. Der er ikke fundet nogen dosis-respons-sammenhæng, hvad angår bivirkningsfrekvens ved ATX.

I samme metaanalyse udtryktes forekomsten af bivirkninger som *number needed to harm* (NNH) og var for nedsat appetit 8,81, somnolens 19,41, mavesmer-

ter 22,48 og opkastninger 29,96. Der er ikke opgivet en samlet NNH, og det oplystes ikke, om NNH'erne er fremkommet via selvrapportering eller andet [3].

Til sammenligning er NNH i en anden metaanalyse af Schachter *et al* [23] for MPH 4 for nedsat appetit og 9 for mavesmerter. Metaanalysen bestod af 62 placebokontrollede MPH-forsøg med 2.897 børn og unge, der var under 18 år og havde ADHD/*attention deficit disorder* (DSM-III). MPH-dosis var af varierende størrelse uden yderligere specifikation. NNH blev beregnet ud fra *risk ratios* på baggrund af selvrapporteringer fra patienterne/forældrene [23]. Værdierne for NNH er signifikante. Det kan diskuteres, om NNH for ATX og MPH er sammenlignelige, eftersom de er beregnet på grundlag af data fra forskellige studier med forskellige inklusionskriterier.

Der er rapporteret om sjældnere, og i nogle tilfælde alvorligere bivirkninger, som klinikerne bør have for øje ved ATX-behandling. Nedenfor gennemgås disse hver for sig.

### Kardiovaskulære bivirkninger

Der kan ses en initial stigning ( $< 10$  slag/min) i hjerterefrekvensen efterfulgt af stabilisering/normalisering. Ligeledes kan der ses en initial stigning i systolisk og diastolisk blodtryk ( $< 5$  mmHg) efterfulgt af stabilisering. Der er ikke påvist nogen signifikant forlængelse i QT-interval [24, 25]. Der bør ved påbegyndelse af ATX-behandling optages kardiovaskulær anamnese og foretages regelmæssig måling af blodtryk og puls. Ved kardiovaskulær anamnese eller lidelse i familien optages ekg inden behandlingsstart [5].

### Vægt, højde og seksuel udvikling

Der er påvist en initialt reduceret vægt- og højdeøgning i forhold til det forventede for alderen. Det videre forløb er tvetydigt, og derfor er risikoen for væksthæmning ikke tilstrækkeligt klarlagt [24, 26]. Der er ikke påvist nogen påvirkning af debutalder for puberteten, ej heller forsinket avancement til højere Tannerstadier [27]. Der bør foretages løbende vækstmålinger ved ATX-behandling [5].

### Misbrug

I modsætning til MPH øger ATX i prækliniske dyreforsøg ikke den ekstracellulære dopamin i striatum eller nucleus accumbens, hvorfor ATX formentlig har et lavere misbrugspotentiale end centralstimulantia, idet der er belæg for, at en dopaminerg stimulation af striatum og nucleus accumbens er associeret med belønningsspekter [8].

### Selvmoedsadfærd

Der er en lille, men signifikant forhøjet risiko for selv-

mordstanker ved ATX-behandling sammenlignet med placebo. I en metaanalyse er NNH for selvmordstanker og selvmordsrelateret adfærd beregnet til 227 [28]. Informationer på dette område er ikke fremkommet ved systematisk undersøgelse [28].

### TOKSIKOLOGI VED ATOMOXETINBEHANDLING

Viden om de toksikologiske effekter af ATX er begrænset og stammer fortrinsvis fra kasuistiske meddelelser. Stoffets toksikologiske effekt er fortrinsvis en aggravering af dets terapeutiske effekter og bivirkninger. Der er ikke defineret en nedre grænse for toksisk dosis, og de i litteraturen beskrevne forgiftningstilfælde er forekommet i et bredt »over«-doseringsinterval (180-2.800 mg) [29]. Dette brede interval afspejler muligvis det faktum, at ATX omsættes i det polymorfe enzym CYP2D6, og langsomme omsættelse af dette enzym må forventes at kunne udvikle forgiftningssymptomer ved forholdsvist lave doser [16].

Ved udgangen af 2012 var der blevet indrapporteret 117 forgiftningstilfælde til Giftlinjen siden markedsførelsen af ATX i Danmark (Figur 2). De hyppigst beskrevne forgiftningssymptomer svarer til de almindeligst forekommende bivirkninger, især dem, der påvirker centralnervesystemet og kredsløbet. Der rapporteres oftest om teenagere og unge voksne, men aldersspektrummet strækker sig fra et år til 50 år. Forgiftninger med ATX er i flere tilfælde noteret at forekomme samtidig med forgiftning med alkohol, MPH m.m., og derfor er det ikke entydigt i casene, om ATX alene er toksisk, om det skyldes interaktionen mellem flere stoffer, eller om det er en adderet effekt, der forårsager forgiftningssymptomerne. Fra 2006 til juni 2013 har der været fire forgiftningstilfælde, der ved henvendelsestidspunktet blev betragtet som værende livstruende. Der var i alle fire tilfælde tale om blandingsforgiftninger.

### KONKLUSION

ATX blev markedsført i Danmark i august 2006 på indikationen behandling af ADHD hos børn og unge. ATX er særligt velegnet ved ADHD med komorbide angstlidelse, depression, tics eller øget risiko for misbrug. Forbruget af ATX hos børn og unge har været kraftigt stigende siden præparatets blev godkendt og kan formentlig forklares med en tilsvarende stigning i incidens/prævalens af ADHD.

Responsraten, angivet som 25% symptomreduktion efter 6-9 ugers behandling, er for ATX 56-64%, alt afhængigt af aldersgruppe, sammenlignet med en responsrate på 22-36% for placebo. Der er ingen signifikant forskel på responsraten, når ATX sammenlignes med ikkedepot-MPH, men depotformulering af



### FAKTABOKS

Atomoxetin er et præparat med registreret indikation til behandling af børn og unge med *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD).

Det er særligt indiceret ved komorbide angstlidelser, depression, tics eller ved øget risiko for misbrug.

Det reducerer ADHD-symptomer i samme grad som methylphenidat, dog i mindre grad end depotmethylphenidat.

Almindelige bivirkninger er ofte forbigående og omfatter mavesmerter, nedsat appetit og somnolens. Der er ingen påvist dosis-respons-sammenhæng.

Alvorligere bivirkninger er sjældne og omfatter øget vaskulær tonus, nedsat vækstrate og øget selvmordsadfærd.

MPH har udvist superior responsrate sammenlignet med ATX. Responsraten, angivet som 40% symptomreduktion efter ti ugers behandling, er for ATX 67,0% og for MPH 60,5%. NNT for ATX er 3,43-5 og for depot-MPH omkring 3. NNH for ATX er for nedsat appetit 8,81, for somnolens 19,41, for mavesmerter 22,48 og for opkastninger 29,96, som er de mest almindelige bivirkninger. Der ses sjældent alvorlige bivirkninger. Siden markedsførelsen i 2006 er der til Giftlinjen i Danmark indberettet 117 tilfælde af forgiftninger med ATX, heraf fire potentielt livstruende.

**KORRESPONDANCE:** Anne Katrine Pagsberg, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstadens Psykiatri, Forskningsenheden, Nordre Ringvej 69, Kirsebærhuset, 2600 Glostrup.

**ANTAGET:** 20. november 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. marts 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ et al. Atomoxetine: a selective nor-adrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1165-74.
2. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS et al. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:25.
3. Cheng JY, Chen RY, Ko JS et al. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology* 2007;194:197-209.
4. Adler LA, Wilens T, Zhang S et al. Atomoxetine treatment outcomes in adolescents and young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a post hoc, pooled analysis. *Clin Ther* 2012;34:363-73.
5. Taylor AF. Attention deficit hyperactivity disorder – diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. *National Clinical Practice Guideline*. Leicester: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009;72.
6. DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB. Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:894-903.
7. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:915-24.
8. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:699-711.
9. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005;65:1941-9.
10. Jasinski DR, Faries DE, Moore RJ et al. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:140-6.

12. Thomsen PH, Rasmussen H, Isager T et al. Referenceprogram for udredning og behandling af børn og unge med ADHD. Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark, 2008.
13. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ et al. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011;69:e145-57.
14. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993;52:1023-9.
15. Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab Dispos* 2002;30:319-23.
16. ter Laak MA, Temmink AH, Koeken A, et al. Recognition of impaired atomoxetine metabolism because of low CYP2D6 activity. *Pediatr Neurol* 2010;43:159-62.
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. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:571-90.
19. www.medstat.dk (8. dec 2013).
20. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721-30.
21. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176.
22. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord* 2011;15:674-83.
23. www.irf.dk (8. dec 2013).
24. Schachter HM, Pham B, King J et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? *Can Med Assoc J* 2001;165:1475-88.
25. Donnelly C, Bangs M, Trzepacz P et al. Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:176-85.
26. Wernicke JF, Faries D, Girod D et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Safety* 2003;26:729-40.
27. Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:689-700.
28. Trzepacz PT, Spencer TJ, Zhang S et al. Effect of atomoxetine on Tanner stage sexual development in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: 18-month results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27(suppl 2):45-52.
29. Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:209-18.
30. POISINDEX Managements [www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian) (26. maj 2013).

## Platypnø-ortodeoksi er en sjælden årsag til svær dyspnø

Christian Oliver Fallesen<sup>1</sup>, Lars Søndergaard<sup>2</sup> & Henrik Nissen<sup>1</sup>

### KASUISTIK

1) Hjertemedicinsk Afdeling B, Odense Universitetshospital  
2) Hjertemedicinsk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2013;175:V11120636

Platypnø-ortodeoksi (P-O) er et relativt ukendt syndrom, der er karakteriseret ved dyspnø (platypnø) og arteriel desaturation ved overgangen fra liggende til stående stilling (ortodeoksi). Dette foregår via shunting af deoxygeneret blod fra højre til venstre atrium, oftest gennem et persisterende foramen ovale. Der findes flere tilstande med højre-venstre-shunt, men modsat disse er blodtrykket i højre atrium ikke forhøjet ved P-O [1], hvilket er usædvanligt for kardielle shuntmekanismer.

Her beskrives et forløb, hvor en kvinde trods omfattende udredning gik udiagnosticeret og ubehandlet gennem flere år med progredierende symptomer.

### SYGEHISTORIE

En 74-årig kvinde med osteoporose og systemisk arteriel hypertension blev indlagt i 2008 pga. vigende almentilstand. Ugen forinden var hun blevet indlagt på mistanke om myokardieinfarkt, hvor man ved en koronarangiografi fandt normale forhold, men bemærkede en tendens til desaturation ned til 81% uden ilt-

tilskud. Patienten havde aldrig røget, havde ingen kendt lungesygdom og havde på daværende tidspunkt ingen subjektiv fornemmelse af dyspnø. Ved en røntgenundersøgelse af thorax fandt man ingen infiltrater, mens en lungefunktionsundersøgelse var incomplet på grund af patientens manglende kooperation. Biokemien var upåfaldende inkl. niveauerne af hæmoglobin, S-angiotensinkonverterende enzym, S-calcium-ion og alfa-1-antitrypsin. Det eneste positive fund, som sidenhen forblev stationært, var M-komponent forenelig med monoklonal gammopati af ukendt betydning. Lungeventilationsperfusionsscintigrafi udelukkede lungeemboli, men man bemærkede en ophobning af kontraststof i nyrer, tyktarm og glandula thyroidea. Partiklerne var således passeret til det systemiske kredsløb, hvilket kunne forklares ved en evt. højre-venstre-shunt, der androg ca. 10% af hjertets minutvolumen. Af denne grund foretog man transøsofagal ekkokardiografi (TEE) med saltvandskontrast i hvile og under Valsalvas manøvre. Man fandt normale forhold fraset en lille persisterende