

# Raynauds fenomen som biverkan till ADHD-behandling



**Finns det beskrivet att metylfenidat (Concerta) och/eller atomoxetin (Strattera) kan ge Raynauds fenomen?**

En tonårig pojke med ADHD som initialt behandlades med metylfenidat (Concerta) utvecklade under behandlingen Raynaudliknande symtom med röd blå, kalla fingrar, även lätt svullnad, ingen smärta, men har anamnestiskt haft enstaka små sår på fingrarna. Atomoxetin (Strattera) insattes i stället för Concerta men besvären har kvarstått trots bytet. Pojken är i övrigt frisk och tar inga andra läkemedel.

**SVAR: DIANA RYDBERG**, ST-läkare/**THOMAS BRADLEY**, överläkare, Karolic (Stockholm), april 2008  
Drugline nr: 23586

Primärt Raynaudfenomen förekommer i mer eller mindre uttalad form hos omkring 20 procent av Sveriges kvinnliga befolkning och 2 procent av männen, och debuterar eller förvärras ofta i puberteten [1]. Hormoner, som till exempel serotonin och katekolaminer, tros spela en roll för patofysiologin. Även kvinnliga könshormoner tros inverka, eftersom incidensen är högre hos kvinnor, och östrogen kan potentiera vasokonstriktion [2].

Metylfenidat är ett mildt centralstimulerande medel som tros blockera återupptaget av dopamin och noradrenalin till presynaptiska neuroner och öka frisättningen av dessa monoaminer till



Foto: Science Photo Library

Symtom på händerna på en ung kvinna med primärt Raynauds fenomen: röd blå, kalla fingrar, även lätt svullnad. Primärt Raynaudfenomen förekommer hos omkring 20 procent av Sveriges kvinnliga befolkning och hos 2 procent av männen.

den synaptiska spalten [3]. Raynauds fenomen finns angivet som en möjlig biverkan i produktresumén för Concerta [3]. Vid litteratursökning hittar vi en fallkontrollstudie och en fallserie (fyra patienter) som berör ett möjligt samband mellan Raynauds fenomen och metylfenidat.

I en retrospektiv fall-kontrollstudie undersöktes sambandet mellan CNS-stimulerande behandling och Raynauds fenomen. Trettiotvå fall (23 kvinnor och 9 män) hade symtom på Raynauds fenomen och uppnådde kriterierna vid puls-volyymmätning. Dessa matchades mot 32 kontroller med avseende på ålder, kön och tid för klinikbesök.

Ett samband sågs mellan förekomsten av Raynauds fenomen och tidigare eller pågående ADHD-behandling med metylfenidat eller dextroamfetamin (till exempel Metamina). Inget samband sågs för andra CNS-aktiva läkemedel. Atomoxetin ingick inte i analysen, eftersom substansen inte anses centralstimulerande, och dess exakta verkningsmekanism är okänd [6].

En fallserie beskriver fyra patienter, två behandlade med metylfenidat och två med dextroamfetamin, som uppvisade akral cyanos, livedo reticularis eller Raynauds fenomen.

En av patienterna förbättrades efter utsättning av dextroamfetamin, de öv-

**»I det aktuella fallet är det möjligt att metylfenidat kan ha initierat eller demaskerat en perifer kärlpåverkan.«**

riga fick förvärrade symtom vid doshöjning. Författarna refererar även till ett flertal fall med cerebrovasulär ischemi vid amfetamin- och metylfenidatbruk, samt att en publicerad fallrapport beskriver en 22-årig kvinna med kroniskt amfetaminmissbruk som utvecklat svår arteriell ischemi med ulcerationer och claudicatio [7].

Fentermin (en amfetaminliknande substans) har i en fallrapport också angivits ge en perifer vaskulopati, med nekrotiskt sår på fingret och nagelbandsinfarkt, samt nefropati [8].

I det svenska biverkningsregistret finns för metylfenidat två fall (av totalt 120 rapporterade biverkningar) avseende »perifer cirkulationsrubbnings« som en möjlig biverkan [9]. I WHO:s internationella biverkningsdatabas finns för metylfenidat 46 rapporter om »peripheral ischemia« som inkluderar 14 rapporter om Raynauds fenomen, och 12 rapporter om »vasospasm«, av totalt drygt 5 000 rapporter [10].

Atomoxetin är en mycket selektiv och potent hämmare av presynaptiska noradrenerga transportörer, vilket är dess troliga verkningsmekanism. Atomoxetin är varken ett centralstimulerande läkemedel eller ett amfetaminderivat [4]. Långsamma metaboliserares av CYP2D6 kan förväntas få en upp till tio gånger högre exponering av atomoxetin och en något högre frekvens av biverkningar har rapporterats hos dessa patienter [5]. Även för atomoxetin finns Raynauds fenomen angivet som en biverkan i produktresumén (Strattera) [4], men frekvensen går inte att beräkna utifrån tillgängliga data, som bygger på spontana biverkningsrapporter.

Vi hittar inga studier eller publicerade fallrapporter angående atomoxetin och Raynauds fenomen i litteraturen. Det svenska biverkningsregistret innehåller totalt 35 rapporter angående atomoxetin, men ingen av dessa handlar om perifera cirkulationsrubbningsrapporter [9].

I WHO:s databas återfinns för atomoxetin 59 rapporter om »peripheral

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu

ischemia« inkluderande 12 rapporter om Raynauds fenomen och fyra om »vasospasm« av totalt 12 000 rapporter [10].

I det aktuella fallet är det möjligt att metylfenidat kan ha initierat eller dmaskerat en perifer kärlpåverkan, som sedan kvarstår trots byte till atomoxetin. Om möjligt kan man pröva ett behandlingsuppehåll för att se om symtomen förbättras. Om misstanke om biverkan kvarstår, rekommenderas att en biverkningsrapport skickas till den regionala biverkningsenheten.

**Sammanfattningsvis** har ett samband mellan metylfenidat och förekomsten av Raynauds fenomen setts i en liten fall-kontrollstudie samt ett fåtal fall-

rapporter. Det har spekulerats i att metylfenidats sympatikomimetiska effekter skulle kunna ge förvärrade symtom hos patienter med underliggande vasku-

lär känslighet. För både metylfenidat och atomoxetin finns Raynauds fenomen beskrivet som biverkningar i respektive produktresumé. ■

#### REFERENSER:

1. Raynauds fenomen av professor Bengt Fagrell. <http://www.internetmedicin.se>. Uppdaterad: 2007-12-28.
2. Reilly A, Snyder B. Raynaud phenomenon. *Am J Nurs*. 2005;105(8):56-65.
3. Concerta (metylfenidat). Produktresumé (SPC). Janssen-Cilag. Tillgänglig via: <http://www.fass.se> (senast uppdaterad 2008-03-11.)
4. Strattera (atomoxetin). Produktresumé (SPC). Lilly. Tillgänglig via: <http://www.fass.se> (senast uppdaterad 2007-10-12).
5. Strattera (atomoxetin). Läkemedelsverkets hemsida. [publicerat 2006-04-27, hämtat 2008-05-08]. Hämtat från: <http://www.lakemedelsverket.se>
6. Goldman W, Seltzer R, Reuman P. Association between treatment with central nervous system stimulants and Raynaud's syndrome in children: a retrospective case-control study of rheumatology patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):563-6.
7. Syed RH, Moore TL. Methylphenidate and dextroamphetamine-induced peripheral vasculopathy. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):30-3.
8. Jefferson HJ, Jayne DR. Peripheral vasculopathy and nephropathy in association with phentermine. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(7):1761-3.
9. Swedis. Svenska biverkningsregistret (citerat 2008-04-28).
10. Vigibase. WHO:s internationella biverkningsdatabas (citerat 2008-04-28).