

# Licensförskrivning av Centralstimulantia till patienter med ADHD vid missbruksanamnes

---

## *Deltagare*

Externa experter:

Per Woxler (PW) Linköping, Johan Franck (JF) Stockholm, Bo Söderpalm (BS) Göteborg (per telefon)

Från Läkemedelsverket:

Jane Ahlqvist-Rastad, Bo Bergman, Karin Hedenmalm (KH), Ann Marie Janson Lang (AMJL), Jonny Olsson (JO), Ingrid Wallenbeck

Bo Bergman hälsade alla välkomna till mötet och berättade att Lars von Knorring meddelat förhinder. Bakgrunden till mötet är behov av tydligare riktlinjer vad avser praxis vid beviljande av licensförskrivna centralstimulantia (CS) till patienter med ADHD. Många av dem finns inom Kriminalvården, andra vid specialkliniker i Stockholm, Göteborg och Linköping, men också runt om i landet i övrigt.

## **A Kontraindikationer och preparatval**

### *1 Kontraindikationer till CS användning*

Gångse, förutom överkänslighet, bl.a. psykos, närliggande hjärtinfarkt och okontrollerad hypertoni.

Missbruk betraktas dock inte som en kontraindikation av PW, BS, JF. De understryker att CS kan vara avgörande som livsförbättrande åtgärd för ADHD patient, som ges möjlighet till återgång i arbete m.m.

### *2 Preparatval*

Metylfenidat i långverkande form är förstahandsval. Ibland kombineras detta preparat med atomoxetin. Endast i fall som inte når positiva resultat med dessa godkända läkemedel bör amfetamin/dexamfetamin övervägas. Viktigt är då att ompröva diagnosen och utvidga utredningen.

BS har patienter där man inte kan nå optimal behandling av ADHD med metylfenidat. Han redovisar även erfarenhet av att lätta paranoidea symtom och ångest kan gå tillbaka vid övergång till amfetamin.

Patienter med ADHD och samtidig autismspektrumstörning fungerar erfarenhetsmässigt bättre med amfetamin/dexamfetamin jämfört med metylfenidat. PW, BS och JF uttrycker alla att långverkande CS preparat ska användas i första hand, men enstaka patienter kan behöva kortverkande preparat. Man efterlyser möjlighet att även förskriva långverkande amfetamin/dexamfetamin preparat.

Kommentarer:

- Vissa individer får enbart en avtändningseffekt av långverkande metylfenidat.
- Peroralt metylfenidat ger ingen "kick", däremot kan "kick"-effekt uppstå vid nasal eller intravenös administrering.
- Generellt borde insättning utanför beviljade kliniska läkemedelsprövningar ej ske inom kriminalvården (gäller amfetamin/dexamfetamin, ej långverkande metylfenidat).

PW: Pilotstudie med farmakokinetisk evaluering (svårt att säkra tillräckligt med prover) hos 10-20 barn och vuxna behandlade med CS belägger att det finns stora skillnader mellan uppmätta koncentrationer hos olika individer.

AMJL: Är det ADHD eller drogberoendet som behandlas med CS?

BS och JF: Det är ADHD (i första hand, men teoretiskt sett är det sannolikt att man även behandlar beroendet, eftersom man omreglerar balansen i hjärnans dopaminerga belöningssystem),

KH: Finns vetenskapliga belägg för effekt?

BS, JF, PW: Nej.

Läkemedelsverket rekommenderar kliniska prövningar i den aktuella patientgruppen. Då skulle även lämpliga skattningar/uppmärksamhetstest samt farmakokinetik kunna utvärderas, vilka PW påpekar är viktiga att följa.

### *3 Samtidig användning av flera olika centralstimulantia*

Möjligt, men måste användas mycket restriktivt! Däremot kan kombinationen atomoxetin och metylfenidat vara relevant, troligen genom att atomoxetin förstärker de noradrenerga effekterna (se även nedan diskussion om *d*- och *l*-formen av amfetamin).

### *4 Krav avseende dokumentation om drogfrihet före/under behandling*

Ursprungligt krav 4 månaders drogfrihet före behandling, men detta fungerar inte i praktiken.

Viktigt att diagnosen noga övervägs och kombineras med sedvanlig droguppföljning. "2 rena prover på en vecka" kan vara tillräckligt för att påvisa drogfrihet vid insättning. Denna låga tröskel då behandlingen inleds bör kombineras med en tuffare hållning när det gäller drogfrihet under behandlingen.

PW: Det är viktigt att drogfriheten är så pass lång att man med säkerhet kan skilja ut drogeffekter/abstinenssymtom från ADHD-symtom. I dessa fall är barndomsanamnesen än mer central och anamnes innan drogdebut nödvändig. Om neuropsykologiska test skall genomföras måste hänsyn tas till att drogeffekter ibland har långlivade effekter på kognitiva funktioner.

## B Dosering

### *1 Vilka doser kan ges till patienter med missbruk och beroende? Högsta rekommenderade dagsdos/definition av maximal dos*

Metylfenidat i medeldoser på 1-1,4 mg/kg kroppsvikt, men stor variation inom gruppen varför individuell dositering är nödvändig. I enstaka fall finns mycket höga doser beskrivna. I normalfallet ej över 300mg, men vissa individer har behov av högre doser.

PW: I dessa undantagsfall kan det vara värdefullt att prov skickas till Rättsmedicinalverket för koncentrationsbestämning av metylfenidat resp huvudmetaboliten ritalinsyra för att bedöma metaboliseringsförmågan (deesterifiering). Viktigt då är att ta hänsyn till optimal tid för provtagning med hänsyn tagen till beredningsform av metylfenidat så att toppvärdet fångas.

Metamina 60-90 mg (enskilda upp till 200 eller 250 mg, undantagsvis högre).

Kommentarer:

- Kortverkande amfetamin är svårstyrt, JF har i princip slutat att använda det.
- Viktigt att bygga upp kontrollapparaten kring den f.d. missbrukaren.
- Vid ineliggande titrering blir det sällan problem.
- För utvärdering av behandlingseffekt av CS vid ADHD och missbruk är missbruksfrihet huvudvariabel. Vid narkotikamissbruk/-beroende betyder det rena urinprover som tas med lämpligt intervall beroende av missbruket, ev kompletterat med hårprover för att kunna följa längre förlopp retrospektivt. Vid alkoholmissbruk/-beroende följs lämpliga indikatorer på sedvanligt sätt (leverprover, MCV, CDT mm).
- Med ett titreringssteg per vecka genomförs titreringen av lämplig amfetamindos på 4-6 veckor. Ytterligare dosstegring är normalt ej motiverad.
- Förskrivaren bör ha en plan för varje individ, och motivera förskrivningen med en detaljerad redogörelse för hur risk-nytta-balansen bedömts för den enskilda patienten.
- Diagnos ställs på sedvanligt vis enligt DSM-kriterier utifrån kliniskt bild. Gärna semistrukturerad intervju med lämpliga skattningsskalor - i vissa fall kompletterade med neuropsykologiska test. Viktigt är att samsjuklighet undersöks och vid behov behandlas.
- "Autismgruppen" är speciell.

AMJL: Att dosen titreras upp och sedan inte behöver höjas, överensstämmer med erfarenheter från amfetaminbehandling av ADHD-patienter utan missbruk: I 24-månaders studie på över 200 vuxna (Biederman et al., 2005), var effekten god utan att doshöjning krävdes efter initial titrering (endast 5% av försökspersonerna behövde högre dos efter studiemånad 5).

Ytterligare kommentar om dosökning hos patient utan tidigare missbruk:

- Om doserna eskalerar hos en tidigare missbruksfri patient, är det ett varningstecken för iatrogen orsakat missbruk. Patienten bör då remitteras till beroendevårdsklinik.

### *2 Var skall patienten behandlas?*

JF, PW, BS:

Konsensus om att ADHD-behandling med amfetamin/dexamfetamin på licens till patienter med aktuellt eller i tiden närliggande missbruk/beroende endast bör ske i verksamhet som har erfarenhet av både ADHD och missbruk samt med en organisation som kan utföra kontroll av

drogfrihet på adekvat sätt, dvs. särskilt inrättade kliniker för beroendevård (i likhet med av Socialstyrelsens godkända behandlingsenheter för metadon). Förbättrad täckning av upptagsområden från hela landet behövs. I vissa enskilda fall, t.ex. på mindre orter, skulle behandling kunna följas på annan klinik, men då i samråd med beroendeenhet.

### *3 Skillnader i dosering mellan t.ex. racemiskt amfetamin och rent dexamfetamin?*

Diskuterades hur de båda enantiomererna (*l*- resp. *d*-amfetamin) förhåller sig till varandra beträffande effekt. Systematiska humanstudier saknas, dock finns rikligt med farmakologiska djurexperimentella studier av de aminerga bansystemen i det centrala nervsystemet.

AMJL: *d*-formen är mer aktiv på dopaminerga system (storleksordningen 2:1, Easton et al., 2007) vilket avspeglas f.f.a i effekter på beteendet 'hyperaktivitet' i djurmodeller av ADHD (Sagvolden & Xu, 2008). Dock är *l*-formen och *d*-formen båda verksamma på de noradrenerga systemen, vilket kan förklara att de har mer ekvipotent verkan på beteendet 'attention' i djurmodeller av ADHD (Sagvolden & Xu, 2008). Intressant att notera är att höga doser av *d*-formen uppvisat mindre förbättrande effekt på beteendet 'attention'.

## **Uppföljning**

### *1 Vilka system för uppföljning/utvärdering är realistiska för att öka kunskapen på området?*

AMJL: Skall man använda "ADHD rating scale-IV" eller liknande skattningar?

PW och BS positiva, men JF tveksam, anser att dessa är forskningsinstrument och inte optimerade för kliniskt bruk bland tidigare missbrukare. AMJL anser dock att det är viktigt att dokumentera i vilken riktning ADHD sjukdomen påverkas av behandlingen. JAR påpekade att i tidigare behandlingsrekommendation vid ADHD föreslås uppföljning med skattningsskalor.

Föreslogs att en uppföljningsblankett tas fram, som beskriver hur patienten förbättras. Frånvaro av missbruk är "huvudutfallsvariabel" för förbättring. PW och JF kontaktas av KH om utformning av blanketten.

### *2 Långtidsuppföljning - Läkemedelsverket har data om c:a 1000 vuxna patienter som behandlats med licenspreparat*

JO presenterar att Läkemedelsverket har data från 4500 barn och 1000 vuxna som fått främst metylfenidat. Kan användas bl.a. för att dokumentera långtidssäkerhet och andra för sjukvården relevanta frågeställningar.

JO: Någon som vill delta i det vidare arbetet med detta material?

BS och JF är intresserade att arbeta med registren tillsammans med JO och Nils Feltelius. Sedan tidigare har även KH och AMJL anmält intresse om att delta i sammanfattningen av dessa data.