

Farmakologisk behandling av ADHD

Drogfocus 20141023

Per Woxler
Specialist i Psykiatri
Beroendekliniken Universitetssjukhuset
Linköping

Disclosure

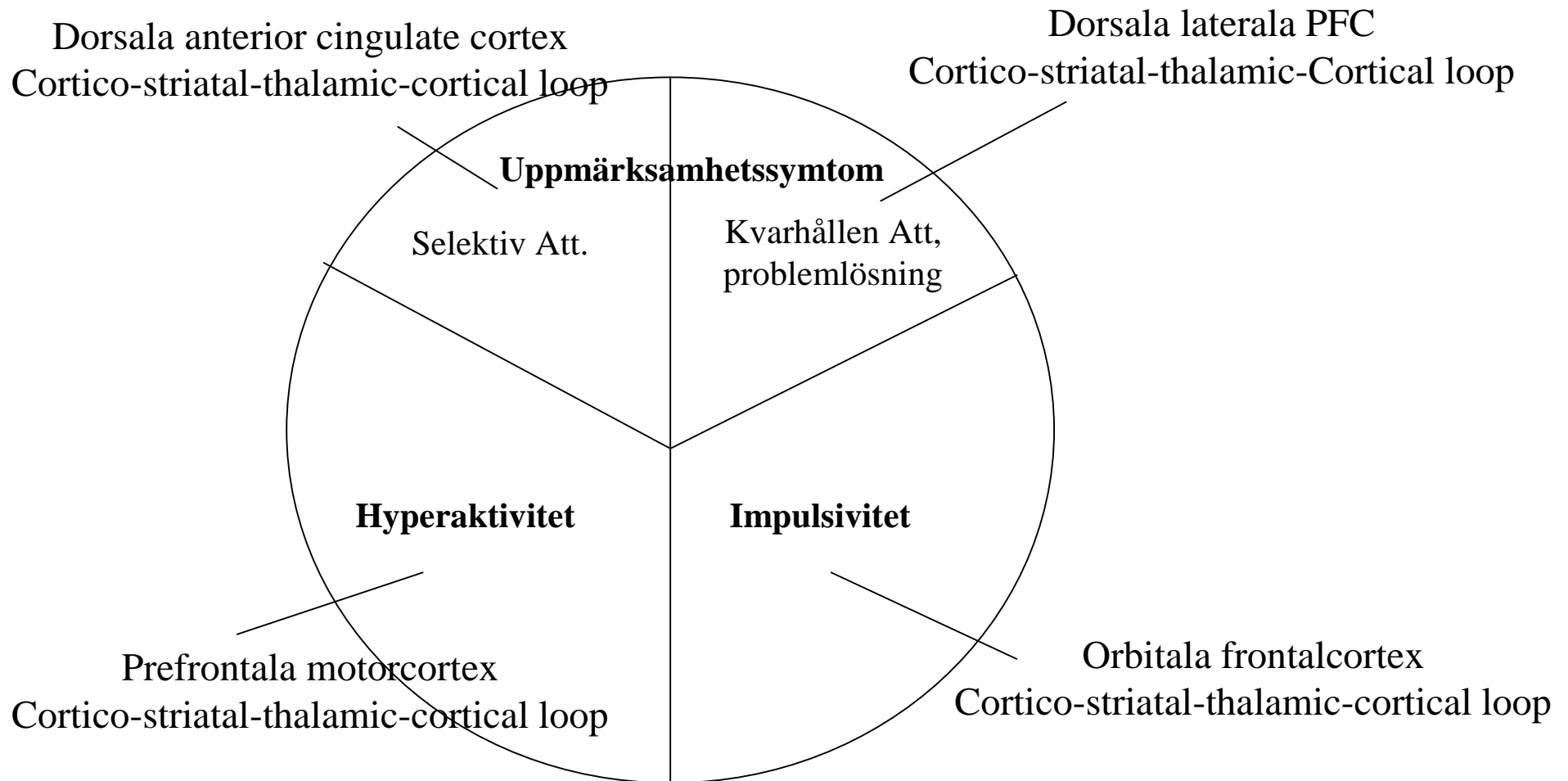
- Principal Investigator i LAMDA 1 och 2
Janssen Cilag , (Concerta)
- Konferensresor med Novartis (Ritalin)
- Konferensresor med Lilly (Strattera)
- Konferensresor med Evolan Pharma (Medikinet)
- Utbildningsuppdrag för Janssen Cilag, Lilly och Evolan Pharma
- Advisory Board för Novartis, Shire och Lilly

Disposition

- Kort om ADHD
- Farmakologisk behandling av ADHD
- Missbruk av ADHD-mediciner
- Spridning av ADHD-mediciner

Vad är ADHD?

Kärnsymtomen



Diagnoskriterier

- DSM-IV (ADHD)
 - minst 6/9 ouppmärksamhet
 - eller**
 - minst 6/9 hyperaktivitet- impulsivitet
 - _____
 - Vissa funktionshinderande symtom före 7 år.(12år i DSM 5)
 - Någon typ av funktionsnedsättning inom minst 2 områden pga dessa symtom (ex. skola/arbete/hem)
 - Klinisk signifikant funktionsnedsättning socialt eller i arbete/studier
 - Förklaras inte bättre av annan psykisk störning
- ICD- 10 (Hyperkinetic Disorder)
 - tidig debut (< 5år)
 - Bristande uthållighet kognitivt
 - Tendens att växla mellan aktiviteter utan att slutföra
 - Desorganiserad, oplanerad o överdriven aktivitet
 - Ofta som barn vårdlösa , impulsiva , disciplinproblem , olyckor, taktlöshet, ohämmade, kognitiva störningar, specifika störningar i motorik o språk

Ligger under "Störningar som vanligen diagnostiseras hos spädbarn, barn eller ungdomar" I DSM IV (utkom 1994)

För vuxna se Utah-kriterierna och ASRS

I DSM 5 krävs endast 5/9 av ouppmärksamhet rest Hyperaktivitet/Imp om man är 17 år eller äldre

Diagnostik av ADHD

Vad skall vi ha svar på?

1. Klinisk diagnostik utifrån anamnes, från tidig ålder till idag, från föräldrar, andra närstående, skola, arbete samt patientens egen beskrivning - kriterium A(symtom idag) + B(funktionshindrande symtom före 7/11åå) + C (funktionsnedsättning orsakad av symtomen > 2 områden) + D (kliniskt signifikant funktionsnedsättning socialt el arbete el studier) + E (..förklaras inte bättre av någon annan psykisk störning..)
2. Diagnostiska instrument (olika skattningsinstrument, semistrukturerade intervjuer..). Finns inget diagnostiskt instrument som självständigt kan användas för att ställa diagnosen ADHD. (Finns ca 15 st i Sverige)-
Kriterium A+ B + C + D + E (differentialdiagnostik och komorbiditet)
3. Neuropsykologisk utredning. Kriterium A+C+D+E
4. Funktionsbedömning. Kriterium C+ D

”Eftersom diagnosen ADHD i slutändan är en klinisk diagnos, som bygger på information från flera olika källor, kan de diagnostiska testen vara till nytta”.
(SBU)

Praxisundersökning (SBU) som gjordes visade stor spridning i såväl, tid som läggs ner, liksom väntetider.

Ju större omfattning på utredning, ju längre väntetider.

Utah-kriterierna för vuxna

- Wender,P.H., Wolf,L.E. And Wasserstein, J. (1993)
Adults with ADHD An Overview.
Annals New York Academy of Science, 931, 1-16)

Krävs både symtom från A + B
+ minst två från C – G

Vilket innebär att patienten har en ADHD, kombinerad

- **A. Motorhyperaktivitet**
- **B. Uppmärksamhetsstörning**
- C. Affektiv labilitet
- D. Hett temperament, kortvariga utbrott
- E. Emotionell överreaktivitet
- F. Desorganisation, oförmåga att slutföra uppgifter
- **G. Impulsivitet**
- H. Associerade drag

Hur vanligt är ADHD på Beroendemottagning och inom allmänpsykiatrin?

- Akutavdelning Beroendekliniken - 40%
- Akutavdelning Allmänpsykiatriska kliniken - 30%

Enl. studie genomförd en månad 2007, på två akutavdelningar på beroendekliniken och tre akutavdelningar på allmänpsykiatrisk mottagning i Göteborg

Instrument :WURS, ASRS v1.1,Wrass 1B, AUDIT, DUDIT

Bo Söderpalm, Prof.,Beroendekliniken, Göteborg och Inst för neurovetenskap och fysiologi, sektionen för psykiatri och neurokemi, Sahlgrenska akademien

Nylander et al: drygt 20% på allmänpsykiatrisk mottagning (2002), samtliga väl utredda

Jean-Pierre Chiasson et al. "Questioning the specificity of ASRS-v1.1 to accurately detect ADHD in substance abusing populations.

183 SUD screened for ADHD med ASRS-v1.1 och sedan undersökta av psykiatriker specialiserad på ADHD.

Av de som utföll positivt för ADHD med ASRS, bekräftades ADHD-diagnosen bara hos **26%**

-Av inkommande remisser till Psyk Klin Linköping har drygt 40% frågeställning NP !!

I. Förekomst

Prevalens av ADHD vid Substance use disorder(SUD) – Metaanalys 2012

- Katelinje van Emmerik-van- Oortmerssen et al, Drug and Alcohol Dependence. Volym 122, 1 april **2012**
- Metaanalys av 29 studier.
- **Resultat:**
 - 1/ **23,1%** av alla med SUD* uppfyllde kriterier för ADHD enl DSM IV
 - 2/ Kokainberoende var förknippat med lägre ADHD-prevalens jmf med alkohol-, opiat-, och andra beroenden

SUD*= Substance Use Disorder

ADHD bland psykostimulantiaanvändare Sydney Australien

- *Kaye et al 2012, ADHD among illicit psychostimulant users: a hidden disorder, Addiction*
 - 269 Metamfetamin/kokain, minst en gång per vecka senaste 12 mån
 - 71% hade använt > 3ggr/vecka. 88% Centralstimberoende
 - många med blandmissbruk
 - **45% screenade positivt för ADHD på ASRS** varav 88% av dessa rapporterade att symtomen även fanns vid drogfrihet.
 - 12 % rapporterade att droganvändningen bidragit till ADHD-symtomen.
 - endast 17% av de som screenade positivt på ASRS hade ADHD-diagnos innan screening. 14% hade medicinerat för ADHD.
 - Endast en medicinerade nu.
 - Av de med positiv screen för ADHD:Tidigare debut, mer iv, mer blandmissbruk, större sannolikhet för missbruk av centralstimulantia, färre utbildningsår, tidigare debut av regelbunden rökning.

DOCTORAL DISSERTATION IN PSYCHOLOGY

ABSTRACT

Guldberg-Kjär, Taina (2013). *ADHD in old age - Self-rated symptoms and Clinical information from a Population-Based Swedish **Sample Aged 65 and older***. Department of Psychology. University of Gothenburg, Sweden.

Conclusions: Our findings support the idea that **ADHD symptoms may remain across the lifespan**, although this claim only can be fully confirmed by a longitudinal study design.

Future research is therefore needed to identify factors that can alleviate the life span burden of ADHD.

H. Associerade drag

(Finns ej i DSM IV eller ICD 10)

- Instabilitet i relationer, äktenskap
- Sämre utfall i studier, arbete i förhållande till förväntad utifrån ex IQ
- **Alkohol o/el Drogmissbruk**
- **Annorlunda respons på psykofarmaka**
- **Annorlunda respons på alkohol och droger**
- Hereditet för ADHD
- Antisocial personlighetsstörning (= CD hos barn)

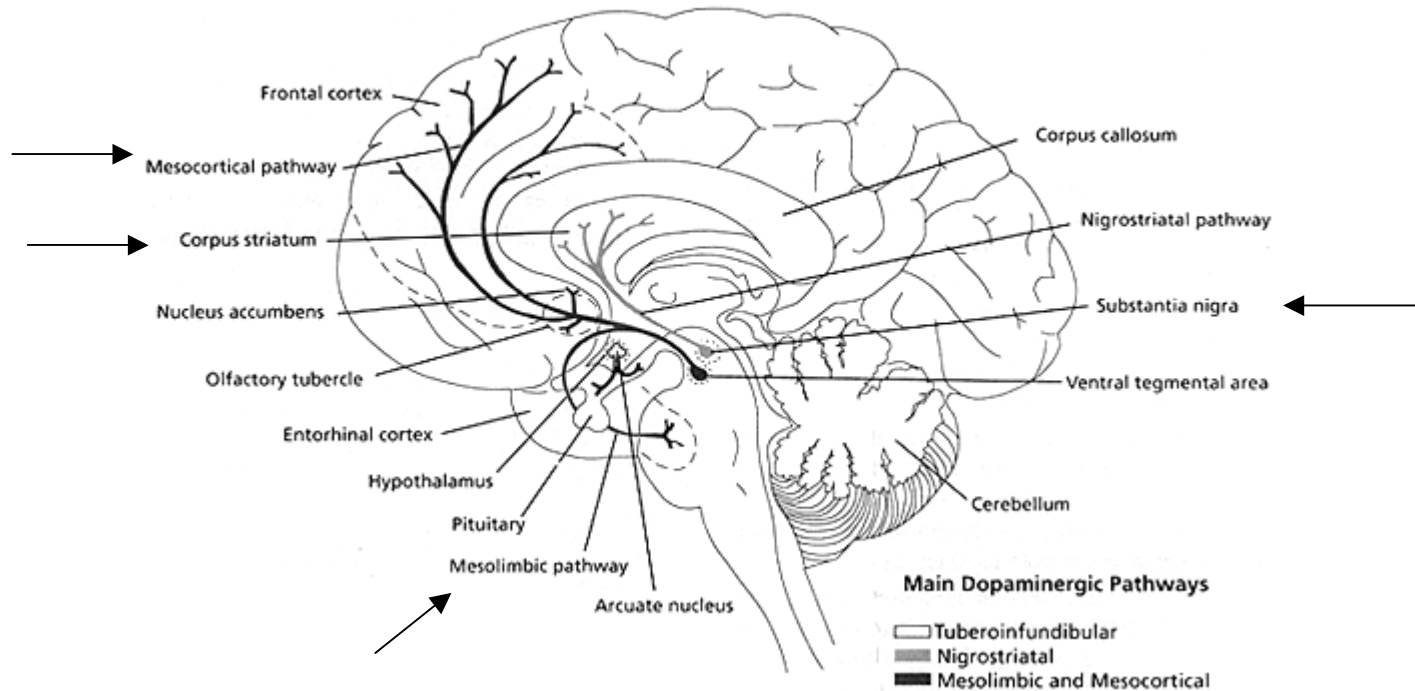
Behandling

- Psykopedagogisk behandling
- Farmakologisk behandling
- Psykoterapeutisk behandling
- Datoriserade träningsprogram
- Anhöriginformation/stöd

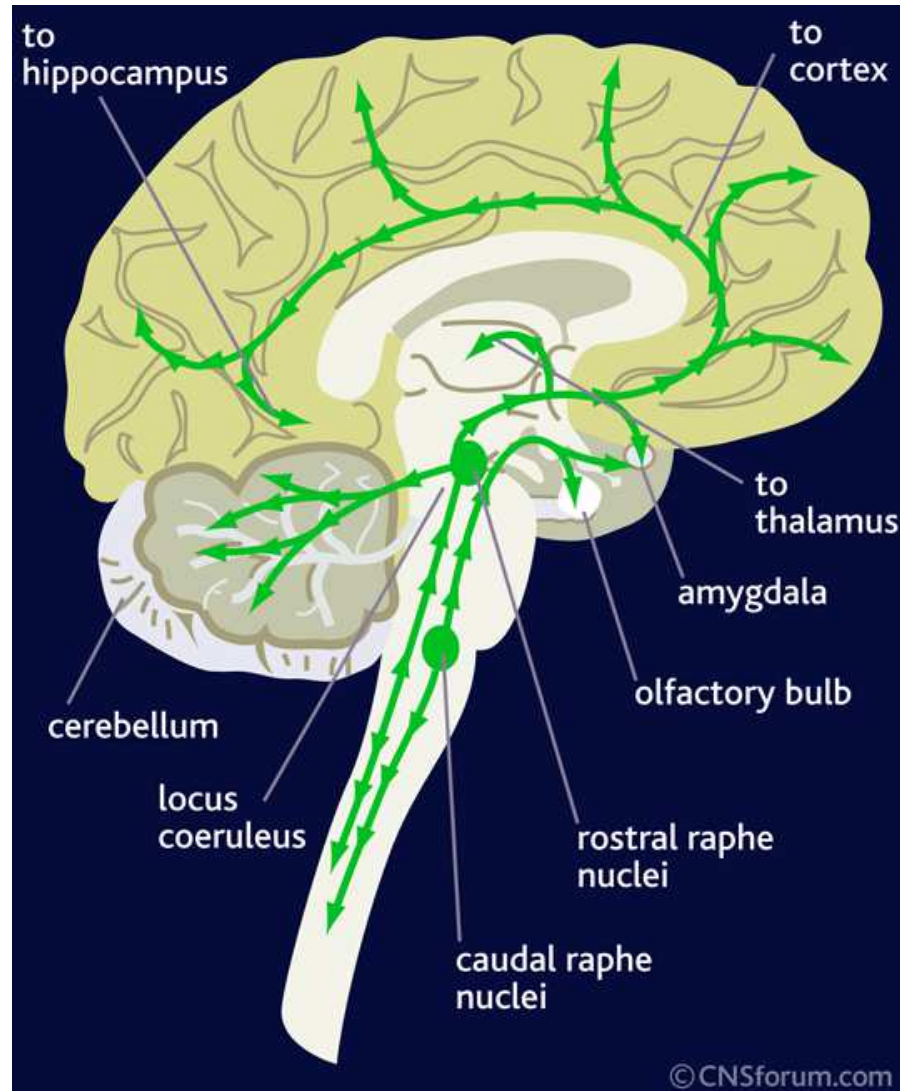
Dopaminerga signalsystem

Fig. 2

Sagittal section of human brain showing the dopaminergic pathways involved in the actions of antipsychotic drugs (see text for further information).



Noradrenerga signalsystemet



Reglering av sömn
och vakenhet.
Skärpt vakenhet,
Förbättrar
mottagnings-
förhållandena, ex
för info från
sinnesorganen

Farmakologisk behandling av ADHD

- Venlafaxin (SERT/NET), TCA
 - Bupropion (Voxra, NET/DAT) i studier vid ADHD 450mg/dag
 - Atomoxetin (Strattera ,NET)
-
- Metylfenidat (Concerta, Ritalin, Medikinet, Equasym, Metylfenidat Sandoz)
 - Dextroamfetamin (Metamina 5mg, Elvanse, 1-dos?)
 - Racemiskt Amfetamin (Amfetamin Recip, 3-4-dos)
 - Adderall och Adderall XR ger jämnare konc, längre duraton, 1-dos ?
¼ d-amf sakarat, ¼ d- amf sulfat, ¼ d/l-amf aspartat, ¼ d/l-amf sulfat
 - Modafinil (Modiodal 100mg, alfa-1-adrenerg stimulering, 1-2-dos)
 - Guanfacine (Intuniv 1,2,3,4mg. Alfa 2A-rec agonist)
 - Kombinationsbehandling

Farmakologisk Behandling av ADHD

Vuxna utan aktuellt /närliggande Missbruk/Beroende

- Idag endast Ritalin (Metylfenidat) kapsel och Strattera(Atomoxetin) som är godkänt för **nyinsättning** hos Vuxna med ADHD.
- Concerta (Metylfenidat) och Elvanse(d-Amfetamin/lysin) godkänt för fortsatt behandling hos personer som blivit insatta före 18åå.

Evidens för utredning och behandling av ADHD- SBU-projekt publicerad 2013 forts

- Måttligt starkt vetenskapligt underlag ger stöd för behandling med **Atomoxetin** vs placebo på ADHD-symtom vid kortidsbehandling av barn.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag för att **Metylfenidat** har bättre effekt än placebo på ADHD-symtom vid korttidsbehandling av barn
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag för att **Atomoxetin** ger bättre effekt än placebo hos **vuxna**. Gäller även biverkningar i form av illamående, minskad aptit och erektil dysfunktion hos vuxna
- Måttligt starkt vetenskapligt stöd för att **Metylfenidat** ger bättre effekt än placebo hos **vuxna**. Gäller även biverkningar i form av minskad aptit, sömnlöshet, illamående och viktminskning .

ADHD medicinering

Metylfenidat

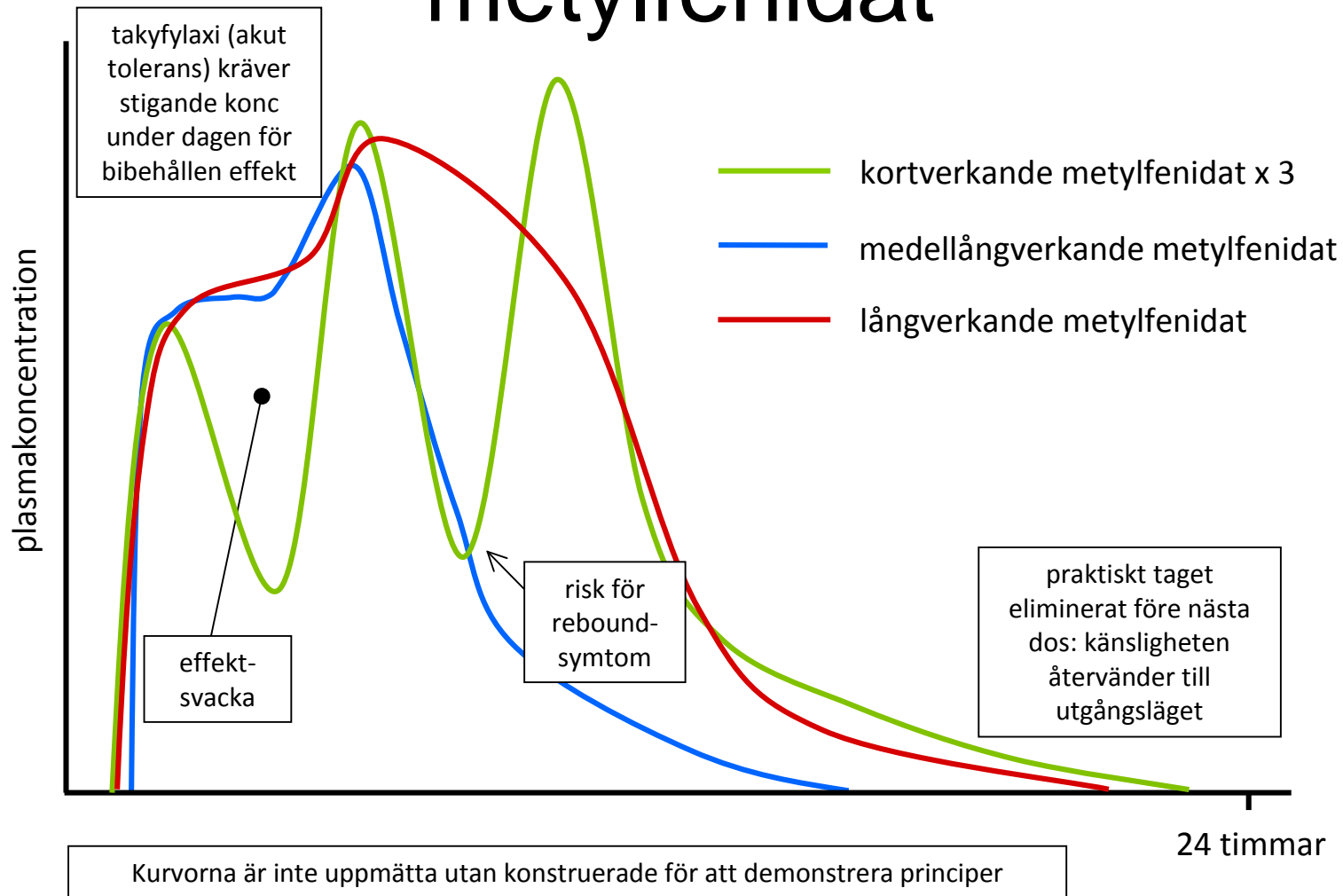
Återupptagshämmare för:

Dopamin (DAT) - få i
PFC

Noradrenalin (NET) - få i
Nucl Acc

Atomoxetin: *NET-hämmare.
I PFC nyttjas NET för
dopaminåterupptag.*

Olika beredningsformer av metylfenidat



Dosfrågan Centralstimulantia- Egna erfarenheter

- Djurmodeller visar på att biotillgängligheten är jmf med den humana.
- I nedanstående studie användes 2-mån möss (reflects young adulthood)
- Mätte på d/l-mph och d/l-ritalinsyra efter en singeldos av 0,75mg/kg/kroppsvikt.
- 0,75mg/kg/kroppsvikt gav plasmakoncentrationer på 6-10ng/ml, vilket brukar anses vara kliniskt effektiva koncentrationer efter 15 min.

”Plasma and brain concentrations of oral therapeutic doses of methylphenidate and their impact on brain content in mice”, Aygul Balcioglu et al

Neuropharmacology. 2009 dec; 57(7-8):687-693.

I vår studie deltog

22 vuxna patienter utan missbruk/beroende: kliniskt optimerade på Concerta

16 vuxna patienter med tidigare missbruk/Beroende 12 optimerade med TOVA + kliniskt, 4 bara kliniskt optimerade. Hälften hade amfetamin som huvuddrog

21 barn utan missbruk/beroende, kliniskt optimerade

Verkningsmekanism för Amfetamin

- Återupptagshämmare av:
 - DA (DAT) - kompetitiv hämmare (1)
- Verkar intracellulärt på Vesikulära MonoAminTransportörer (VMAT) genom kompetitiv hämning av dopamintransport (2)
- Hög DA-konc intracellulärt medför:
 - Ökad frisättning av DA till synapsklyftan (3)
 - Reverserar DAT, dvs pumpar ut mer DA i synapsklyftan (4)

Amfetaminpreparat

Endast Elvanse inregistrerat i Sverige,
krävs licens via läkemedelsverket för övriga

- **Racemiskt Amfetamin** , 5mg- dos enl läkemedelsverket <100mg normaldos, fördelat på 3-4 doser/dygn.
- **Dextroamfetamin** = Metamina, 5 mg , ung samma doser som racemiskt amfetamin
- **Adderall och Adderall XR** ger jämnare konc, längre duration, 1-dos
 - ¼ d-amf sakarat
 - ¼ d- amf sulfat
 - ¼ d/l-amf aspartat
 - ¼ d/l-amf sulfat
- **Lisdexamfetamin** = Elvanse, 30/50/70mg = prodrug till d-amf. Kopplat till L-lysin som spjälkas av i närvaro av enzym i blod. Ger ej kickeffekt vid iv. + Längre duration= endos Rabatterat. Kostnad ca 25-35kr/dygn(30-70mg/dygn)

Lisdexamfetamin

Elvanse

Prodrug, aktiveras genom spjälkning i blod.

Minskar first-pass-effekt i levern

Långsam metabolism och frisläppning medför uteblivande av kickeffekt

Även om det tas iv.

30mg Lisdexafetamin Dismetylat motsvarar 8,9mg d-amf

50mg -----"----- 14,8mg d-amf

70mg -----"----- 20,8mg d-amf

Fall:

Fall: Manlig patient med 30-årigt iv Amfetaminberoende.

Helt normalt TOVA efter 50mg(14,8mg) med 6 timmars duration

Med 70mg(20,8mg) 8 timmars duration.

Har nu 70+30+0mg dagligen.

Evidens för utredning och behandling av ADHD- SBU-projekt publicerad 2013 forts

Läkemedelsbehandling av ADHD hos personer **med samtidig substansmissbruk/beroende:**

- Otilräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om **Atomoxetin** ensamt eller i kombination med någon icke farmakologisk behandling har bättre effekt än placebo vad gäller ungdomar/vuxna med samtidigt cannabissmissbruk eller alkoholmissbruk/beroende.
- För **Metylfenidat** enstaka studier av tillräcklig kvalitet hos vuxna och samtidigt kokainberoende eller opiatberoende.
- Risken för **framtida substansmissbruk** eller beroende fanns det sex studier som var svåra att jämföra .Inte randomiserade eller placebokontrollerade och dålig kontroll på följsamheten.
- Sammantaget pekade de sex inkluderade observationsstudierna på att **behandlingen under barndomen inte ökade risken för framtida substansbuk/beroende. 3 av studierna indikerade skyddande effekt av en tidigt insatt behandling**

Medicinering ADHD/SUD

Methylphenidate for ADHD and Drug Relapse in Criminal offenders with substance dependence: A 24-week randomized placebo-controlled trial.

Addiction 2013. Maija Konstenius et al

- Enl ovanstående **24 v, placebokontrollerade** studie (Concerta upp till 180mg vs placebo) på **54 manliga** patienter, med ADHD och **Amfetaminberoende**, visade inte på ökad craving eller återfall.
180mg tolererades väl.
- Concerta vs placebo visade på:
 - minskade **självrporterad ADHD-symtomatologi**
 - 30% CAARS 17 pat(65%)/7pat(27%)
 - CGI-Symptoms skattning av prövare minskade. Ej signifikans i CGI-Improvement
 - minskat antal återfall(u-screen) (neg u-screen 23/16%)
 - högre grad av retention i behandling (51/18 dagar)
- 63% i aktiva gruppen stabiliserade på 180mg / 11% 144mg/ 7% 96mg
- 48% i båda grupperna identifierade rätt sin behandling.
- 11% i MPH gruppen identifierade fel, resp 26% i placebogruppen.
- Vid V24 var 29% (bortfall 71%) av aktiva gruppen kvar på kliniken jmf med 7,4 %(bortfall 92,6%) i placebogruppen

5
Vilka droger nyttjas av personer
med ADHD/Missbruk?

Alla !

Missbruksrisk och spridning av ADHD-medicinering

- I en 10-årsuppföljning av pojkar med ADHD (medelålder 21 år) sålde 11% sin medicin (kortverkande CS) och 22% hade felanvändning (Wilens et al 2006)- USA
- Högst risk hos de med CD och/el missbruk (Wilens et al 2006)
- Störst risk med kortverkande CS (Teter et al 2006), dock har ingen publicerad studie tydligt visat att risken är mindre för depåberedningar
- Egen erfarenhet - ett allt större problem. Läs Flashback och olika drogforum.

Missbruksrisk och spridning av ADHD-medicinering (forts)

- Fungerar väl om man väljer långverkande och har god kontroll
(Mariani a Levin 2007)
- Atomexetin eller Bupropion eller långverkande CS kan vara ett alternativ hos personer med ADHD+SUD
(Jaffe 2002, Langer et al 1986, Riggs 1998)
- Atomexetin framförs som alternativ i gruppen vuxna med ADHD+SUD (Jasinski et al Drug alcohol Depend 2008 95:140-146; Michelsen et al 2003; Heil et al 2003; Wilens et al 2008)

Missbruksrisk metylfenidat (forts)

- Eufori och positiv förstärkning sågs endast vid iv och nasal användning, ej vid peroral användning. Detta trots att samma koncentrationer uppnåddes i striatum (Volkow ND et al "Variables that effect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD." Am J Psychiatry 160:1909-1918)
- Absolut nivå av DA har inte betydelse för att uppnå "high" även om det har betydelse för intensiteten (Volkow et al 1995; Volkow and Swanson 2003)
- "Kickeffekt" (High) styrs av farmakokinetiska effekter och administrationssätt (hastigheten på DA-stegringen i N.Accumbens)

Men....

- Studier har visat att även peroral administrering av metylfenidat och amfetamin kan ge upplevelse av påverkan (self report "like drug, "drug effects", "high", "good effects") och därmed missbruks-potential (Kollins et al 2001; Rush, Kollins and Pazzaglia 1998)
- Beredningsform: extended release ger långsammare stegring av dopaminkoncentrationer.
- **Dos:** högre dos ger snabbare peak
- Egen refelektion: Personer mer tidigare centralstimulantiamissbruk upplever starkare utsättningsbesvär (avtändning) och upplever denna som svårare på Concerta än medellångverkande, K. Ritalin, Medikinet.

Varför skall alkoholkonsumtionen kontrolleras
vid behandling med Metylfenidat?

Påverkan av etanol på metylfenidats farmakokinetik

-9 försökspersoner erhöll Metylfenidat(20mg) följt av intag av etanol (0,8g/kg), ca 3 STÖL 5,2% eller 1 fl vin 11-12% hos 70kg-person.

eller omvänt etanol först och sedan metylfenidat.

-Metylfenidat metaboliseras till **inaktiv ritalinsyra**, av ett esteras

-I närvaro av etanol inhiberas detta esteras och den **aktiva metaboliten etylfenidat** bildas speciellt om etanol intas först.

-I denna studie endast låga **etylfenidatkoncentrationer** (ung 10% av metylfenidatkoncentrationer)

Koehm M et al. "Influence of ethanol on the pharmacokinetics of metylfenidate´s Metabolites ritalinic acid and ethylphenidate.

Arzneimittelforschung. 2010;60(5):238-44

Påverkan av etanol på metylfenidats farmakokinetik

KS Patrick et al: "Influence of ethanol and gender on methylphenidate Pharmacokinetics and pharmacodynamics"

Clin Pharmacol Ther. 2007 march; 81(3):346-353

-10 män + 10 kvinnor, 23-40 åå, ,medelålder för män 28,8(5,3),

-Medelvikt män 82,2, kvinnor, 23-35åå, medelålder 28,7(4,4),

Medelvikt kvinnor 65,8

-0,6g alk/kg kroppsvikt (ca 50g ren alkohol för män, 39g för kvinnor 30min före eller 30min efter 0,3mg/kg racemiskt MPH po

(25mg/20mg MPH resp)

*-**Cmax för d-MPH** plasma **ökar** i genomsnitt **ca 40%** (15,3/21,5 ng/ml) och area under the curve (AUC) ca 25%*

-Kvinnorna rapporterade signifikant högre upplevd effekt, detta trots lägre p-MPH