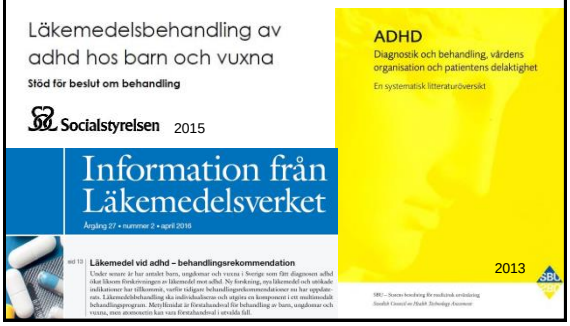
LÄKEMEDELSBEHANDLING AV AD/HD

- Allmänna principer för läkemedelsbehandling
- Vilka olika läkemedel används och hur fungerar de?
- Vad är känt om långtidsbehandling?

Underlag läkemedelsbehandling av AD/HD

SBU 2013
Socialstyrelsen 2015

TLV okt 2014
Läkemedelsverket 2016



Att erbjuda stödinsatser

Socialstyrelsens bedömning
Stöd till och behandling av personer med adhd bör ha multimodal inriktning, det vill säga bestå av en kombination av psykosociala och pedagogiska stödinsatser, kognitiva hjälpmedel och vid behov även läkemedelsbehandling.

Socialstyrelsen, 2014

Läkemedelsbehandling av ADHD

– Ny rekommendation

Information från Läkemedelsverket 1:2009 1

Huvudbudskap

- Läkemedelsbehandling av ADHD ska ses som en del i ett behandlingsprogram, då stödåtgärder visat sig vara otillräckliga.

Ökningen av förskrivningen av adhd-läkemedel, företrädesvis metylfenidat, har varit markant sedan 2006. På senare tid har dock ökningen av nya användare (incidensen) mattats av, åtminstone bland barn (Figur 1). Detta kan tolkas som att dagens förskrivning börjar motsvara prevalensen hos barn och ungdomar. Denna uppskattas till omkring 5 %. Av

Huvudbudskap

- Läkemedelsbehandling är en komponent i ett multimodalt behandlingsprogram där också psykosociala och pedagogiska insatser ingår.

Texten är baserad på produktresumé: 2017-04-21.

Concerta, enligt FASS, 2017

Indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Concerta är avsett som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn från 6 år, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga. Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn. Diagnos ska ställas enligt de aktuella DSM-kriterierna eller ICD-riktlinjerna och ska grundas på en fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Välvald utbildningsplacering är väsentlig, och psykosocialt ingripande är i allmänhet nödvändigt. Där enbart stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga måste beslutet att använda stimulantia grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgraden hos barnets symtom. Användning av metylfenidat ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt förskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

Tabell 1. Behandlingsinsatser för vuxna

Behandling	Andel %
Läkemedel ADHD	83,8
Stödjande samtal	41,9
Systematisk psykologisk behandling	15,6
Patientutbildning	7,6
Anhörigutbildning	3,7
Fysioterapeutiska insatser	6,6
Funktionsbedömning/funktionsträning (Arbetsterapeut)	11,0
Kognitiva hjälpmedel	8,7

BUSA 2015

Den neuropsykiatriska teorin för AD/HD

Charles Bradley, amerikansk barnpsykiatriker, upptäckte 1937 att det centralstimulerande medlet amfetamin hade gynnsam effekt på barn med utagerande beteenden och inlärningssvårigheter.

När man sedermera upptäckte att amfetamin ökar omsättningen av signalsubstansen dopamin i hjärnan föddes teorin om en dopamin-svikt hos barn med ovan symtom.

Multimodal Treatment study of children with ADHD – MTA

1999 – 14 månaders uppföljning;

” Because children given drugs alone appeared to do about as well as those treated with both drugs and talk therapy, the study skewed treatment in the direction of medication.”

Jensen, P et al. (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 56: 1073-1086.

A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder

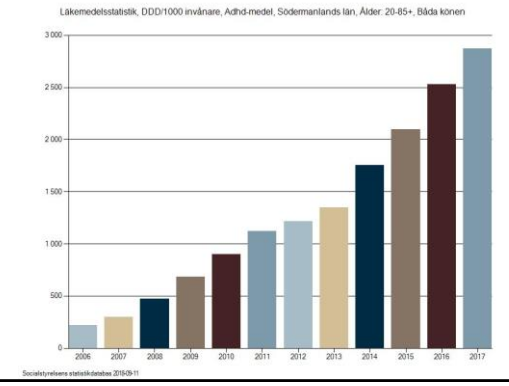
The MTA Cooperative Group

Background: Previous studies have demonstrated the short-term efficacy of pharmacotherapy and behavior therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), but no longer-term (ie, >4 months) investigations have compared these 2 treatments or their combination.

Methods: A group of 579 children with ADHD Combined Type, aged 7 to 9.9 years, were assigned to 14 months of medication management (titration followed by monthly visits); intensive behavioral treatment (parent, school, and child components, with therapist involvement gradually reduced over time); the two combined; or standard community care (treatments by community providers). Outcomes were assessed in multagement groups showed significantly greater improvement than those given intensive behavioral treatment and community care. Combined and medication management treatments did not differ significantly on any direct comparisons, but in several instances (oppositional/aggressive symptoms, internalizing symptoms, teacher-rated social skills, parent-child relations, and reading achievement) combined treatment proved superior to intensive behavioral treatment and/or community care while medication management did not. Study medication strategies were superior to community care treatments, despite the fact that two thirds of community-treated subjects received medication during the study period.

Arch Gen Psychiatry. 1999;56:1073-1086

Alla AD/HD-läkemedel vuxna



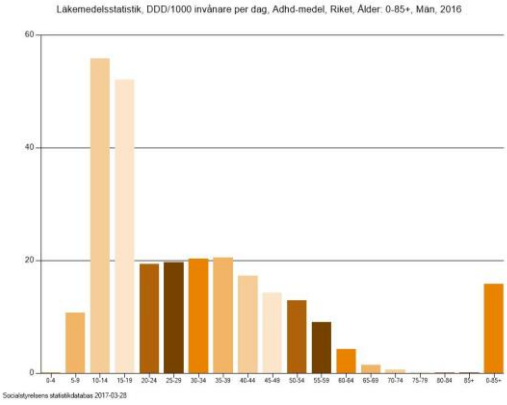
ADHD-läkemedel per kommun (pojkar 10-17 år)

- Håbo kommun Uppsala län 13,2 %
- Älvkarleby Uppsala län 13,0 %
- Karlsborg Västra Götaland 14,2 %
- Töreboda Västra Götaland 11,3 %
- Tidaholm Västra Götaland 11,6 %
- Degerfors Örebro län 13,0 %
- Lycksele Västerbottens län 12,0 %

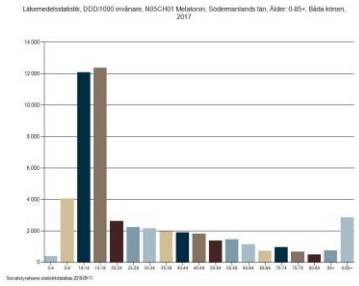
Förskrivning av adhd-läkemedel 2015

Trender och prognos av utvecklingen

Socialstyrelsen



Användning av melatonin som sömnmedel 2017 per ålder



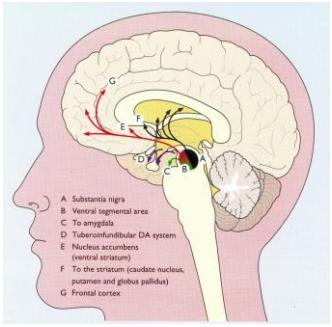
Indikationer

Circadin är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

Två sätt att benämna läkemedel

- Substansnamnet (dvs. läkemedlets kemiska namn; ex. paracetamol eller metylfenidat)
- Preparatnamnet (dvs. namnet som ett viss läkemedelsbolag använder när substansen säljs; ex. Alvedon, Panodil, Pamol, Pinex, Paracetamol, respektive Concerta, Ritalin, Medikinet)

Dopaminsystemet och AD/HD

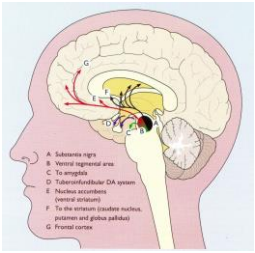


Dopaminets funktioner:

- aktiverande
- reagerande
- initiera beteenden
- uppmärksamhet
- inlärning/betingning
- motivation
- affekter / känslor
- lust - belöning
- exekutiva funktioner
- kognition

S.k. centralstimulerande läkemedel minskar symtom vid överaktivitet/ouppmärksamhet

centralstimulerande läkemedel ökar aktiviteten i DA- och NA-systemen i hjärnan



Neurobiologisk teori: AD/HD har därför föreslagits vara orsakat av för låg omsättning i framför allt dopaminsystemen i hjärnan (kanske ffa i frontala cortex)

Centralstimulerande medel

Effekter som ”enhancer”:

- skärpt uppmärksam
- ökad koncentration
- skärpt fokusering
- ökad uthållighet
- ökad prestationsförmåga
- kan upplevas lugnande
- förhöjd grundstämning
- minskad aptit

Effekter vid missbruk:

- ”kick”, eufori
- förhöjd grundstämning
- ökad självkänsla
- ökad sexlust
- ökad vakenhet
- ökad aktivitet/energi
- minskad aptit
- ökad irritation/aggression
- starkt vanebildande

Centralstimulerande medel (1 – 3 för att behandla AD/HD)

1) metylfenidat:	Ritalin
	Concerta
	Medikinet
	Equasym
	Metylphenidat Sandoz (mfl. generika)
2) (dex-)amfetamin:	Attentin (Metamina, licenspreparat)
3) lisdexamfetamin:	Elvanse
4) kokain	
5) metamfetamin	
6) Khat	

Centralstimulantia är narkotika- och dopningsklassade

Centralstimulerande medel för att behandla AD/HD

1) finns i form av tabletter
- snabbare insättande effekt
- går snabbare ur kroppen
- behöver intas flera ggr per dag
- högre risk för missbruk

2) finns i form av ”kapslar” (har fördröjd effekt) (ex. Concerta, Ritalin, Medikinet)
- långsammare insättande effekt
- går långsammare ur kroppen
- kan tas en gång på morgonen
- lägre risk för missbruk

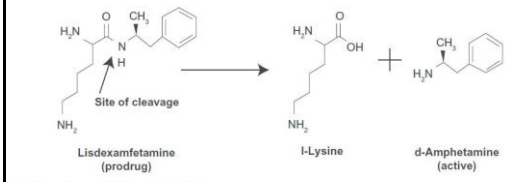


Figure 1 Enzymatic conversion of LDX to active d-amphetamine.
Abbreviation: LDX, lisdexamfetamine dimesylate.

- Lisdexamfetamin (Elvanse) tas upp från mag-tarmkanalen om tas per os, tas även upp om snortas
- passerar troligen inte blodhjärnbarriären
- bryts ner av enzymer i röda blodkroppar och detta bestämmer koncentrationen av dexamfetamin

Rutiner vid läkemedelsbehandling av AD/HD

Behandlingen inleds med lägsta dos och dosen ökas sedan veckovis, till dess lägsta underhållsdos har kunnat uttitrerats

Under insättningsfasen mäts vikt, blodtryck och puls

Läkemedelsbehandlingen vid AD/HD ska omprövas årligen.

Utvärdering av AD/HD-läkemedels effektivitet

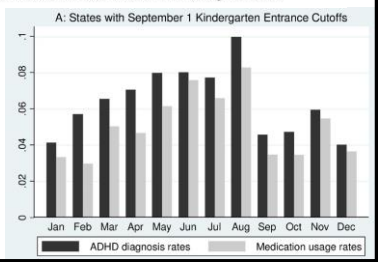
- Effekten följer koncentrationen av läkemedlet i blodet
- På kort sikt (6 månader eller kortare) ger dessa läkemedel relativt god symtomdämpande effekt hos varannan till två tredjedelar av patienterna
- Långtidseffekterna är mycket omdiskuterade

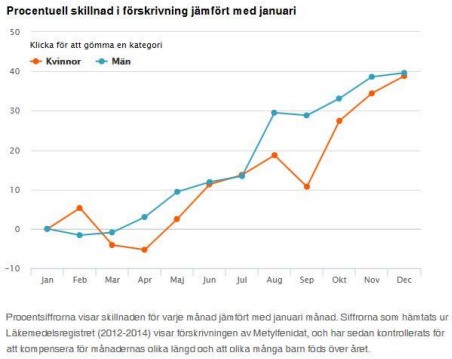
Published in final edited form as:
J Health Econ. 2010 September ; 29(5): 641–656. doi:10.1016/j.jhealeco.2010.06.003.

The Importance of Relative Standards in ADHD Diagnoses: Evidence Based on Exact Birth Dates[*]

Todd E. Elder
Michigan State University, 110 Marshall-Adams Hall, East Lansing, MI 48824

Conclusion:
A child´s birth date relative to the eligibility cutoff also strongly influences teacher´s assessments of whether the child exhibits ADHD symptoms…





Sveriges Radio, april 2015

7,5 % av skolpojkar medicinerar mot AD/HD på Gotland

Dock ska behandling med läkemedel påbörjas enbart då andra åtgärder som psykologiska och pedagogiska inte varit tillräckliga (Socialstyrelsen, 2012-10-30)

Gotlands Allehanda 27 nov 2013

skolan handlar det kanske snarare om bristande resurser. Vi håller med Lars Lundström om att behovsanpassad undervisning skulle kunna hjälpa en stor del av dessa barn som idag behandlas med läkemedel men då skolan inte har tillräckligt med personal för att kunna göra dessa anpassningar blir problemet medicinskt.

VÅR FÖRHOPPNING är att Gotlands politiker kan prioritera skolan så att möjlighet finns att anställa fler lärare och specialpedagoger så att barn med ADHD i större utsträckning än idag kan få de stödinsatser *de behover. Vi tror inte att detta kommer att kunna ersätta all medicinering men med fler vuxna i skolmiljön är vi övertygade om att färre barn skulle* behöva behandlas med läkemedel.

PSYKIATRISKA KLINIKEN:

Noterbar brist på studier av långtidsbehandling med läkemedel

Multimodal Treatment study of children with ADHD – MTA

1999 – 14 månaders uppföljning;

" Because children given drugs alone appeared to do about as well as those treated with both drugs and talk therapy, the study skewed treatment in the direction of medication."

2007 – långtidsuppföljning; > 3 års medicinering

"…no longer showed differences between children who were medicated and those who were not. But…children who took the drugs for 36 months were about an inch shorter and six pounds lighter"

W Pelham; "…his collegues had repeatedly sought to explain away evidence that challenged the long-term usefulness of medication"

Ur The Washington Post, 27 mars 2009

DIGITAL JOURNAL http://www.digitaljournal.com/article/352650

Study shows that Ritalin does not improve academic performance

Posted Jun 19, 2013 by Igor I. Solar

A long-term study following the performance of children prescribed Ritalin for treatment of attention deficit hyperactivity disorder showed that increased use of the drug led to worse academic achievement; the effect was stronger in boys than in girls.

Methylphenidate (MPD HCl), the active factor in Ritalin, the most commonly prescribed psycho-stimulant drug, works by rising the activity of the central nervous system. It has the effect of increasing or maintaining alertness, combating fatigue, and improving attention.

AChildGrows

A child in school.

The compound was synthesized in 1944 and patented by CIBA (now Novartis). It was identified as a stimulant in 1954, and licensed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 1955 for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Since the 1960's the diagnosis of ADHD in children and the prescription of Ritalin, or any of the 30 drugs having MPD as its active compound, has skyrocketed. In the U.S., about 11 percent of children aged four to 17 years are diagnosed with ADHD, and more than half are receiving MPD treatment.

J Currie, L Jones och M Stabile. juni, 2013. Ekonomer vid Princetons och Torontos universitet.

15.000 elever följdes under 14 år i Quebec, Kanada.
En ändring i försäkringslagstiftningen 1996 gav ökning av mph

DN Debatt

DN Debatt. "Höj kvaliteten på sjukvården med en satsning på Cochrane"

UPPDATERAD 2017-02-26 PUBLICERAD 2017-02-26

Evidensbaserad är i dag ett honnörsord. Trots det är Sveriges insats i att bidra till Cochranes medicinska översikter nästan obefintlig. Det finns troligen inga andra åtgärder som så effektivt skulle höja kvaliteten på svensk klinisk forskning och sjukvård som en satsning på Cochrane, skriver läkare och sjuksköterskor.

Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Review)
Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Conclusions

At the moment, the quality of the available evidence means that we cannot say for sure whether taking methylphenidate will improve the lives of children and adolescents with ADHD. Methylphenidate is associated with a number of non-serious adverse events such as problems with sleeping and decreased appetite. Although we did not find evidence that there is an increased risk of serious adverse events, we need trials with longer follow-up to better assess the risk of serious adverse events in people who take methylphenidate over a long period of time.

Concerta, FASS 2017

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till barn och ungdomar med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av barnets tillstånd (företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder

Gene-Jack Wang[1,2,3]*, Nora D. Volkow[4,5], Timothy Wigal[6], Scott H. Kollins[7], Jeffrey H. Newcorn[3], Frank Telang[3], Jean Logan[2], Millard Jayne[3], Christopher T. Wong[3], Hao Han[8], Joanna S. Fowler[2,3], Wei Zhu[8], James M. Swanson[6]

1 Department of Radiology, Stony Brook University, Stony Brook, New York, United States of America, 2 Bioscience Department, Brookhaven National Laboratory, Upton, New York, United States of America, 3 Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, United States of America, 4 National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland, United States of America, 5 Neuroimaging Lab, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Intramural Research Program, Upton, New York, United States of America, 6 Department of Pediatrics, University of California Irvine, Irvine, California, United States of America, 7 Department of Psychiatry, Duke University, Durham, North Carolina, United States of America, 8 Department of Mathematics and Applied Sciences, Stony Brook University, Stony Brook, New York, United States of America

Abstract

Objective: Brain dopamine dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) could explain why stimulant medications, which increase dopamine signaling, are therapeutically beneficial. However while the acute increases in dopamine induced by stimulant medications have been associated with symptom improvement in ADHD the chronic effects have not been investigated.

Method: We used positron emission tomography and [^{11}C]cocaine (dopamine transporter radioligand) to measure dopamine transporter availability in the brains of 18 never-medicated adult ADHD subjects prior to and after 12 months of treatment with methylphenidate and in 11 controls who were also scanned twice at 12 months interval but without stimulant medication. Dopamine transporter availability was quantified as non-displaceable binding potential using a kinetic model for reversible ligands.

Results: Twelve months of methylphenidate treatment increased striatal dopamine transporter availability in ADHD (caudate, putamen and ventral striatum: +24%, $p<0.01$); whereas there were no changes in control subjects retested at 12-month interval. Comparisons between controls and ADHD participants revealed no significant difference in dopamine transporter availability prior to treatment but showed higher dopamine transporter availability in ADHD participants than control after long-term treatment (caudate: $p<0.007$; putamen: $p<0.005$).

Conclusion: Upregulation of dopamine transporter availability during long-term treatment with methylphenidate may decrease treatment efficacy and exacerbate symptoms while not under the effects of the medication. Our findings also suggest that the discrepancies in the literature regarding dopamine transporter availability in ADHD participants (some studies reporting increases, other no changes and other decreases) may reflect, in part, differences in treatment histories.

PLOS ONE 8(5), maj 2013 e63023

Missbruk av adhd-läkemedel vanligare

Allt fler missbrukare använder adhd-läkemedel, uppger sprututbytet i Stockholm och Malmö till Sveriges Radio.

Publicerad: 2017-01-11 11:25
Charlotta Kjellberg
charlotta.kjellberg@dagensmedicin.se

Dela: Dela 13 Tweeta 0 Dela Mail Skriv ut

Utvecklingen har blivit synlig i och med att fler får adhd-läkemedel som Ritalin och Concerta (metylfenidat) utskrivna.

Tabletterna krossas för att sedan både sniffas och injiceras i vissa fall, i stället för att sväljas hela som vid vanligt bruk.

Sprututbytet i Malmö frågar vid varje besök "vad injicerade du senast?". Andelen som uppger metylfenidat ökar. De senaste åren har cirka tre procent av besökarna svarat det och sprututbytet i Stockholm har liknande siffror.

Under 2016 fick Giftinformationscentralen
146 st förfrågningar om självdestruktiv handling utförd med något AD/HD-läkemedel, vanligast var metylfenidat (90 st).

Parliamentary Assembly
Assemblée parlementaire

News Members Work Functioning Events Diary

Europarådet
6 mars 2015

Attention deficit hyperactivity disorder: ensuring an accurate diagnosis and appropriate treatment

06/03/2015 STANDING COMMITTEE

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most commonly diagnosed childhood disorders worldwide, affecting 3.3 million children and adolescents in the European Union alone.

According to the Assembly, meeting today in Paris at Standing Committee level, ensuring an accurate diagnosis and appropriate treatment of ADHD is essential, but remains a challenge. Adopting a report prepared by Eloïsa Bonet (Andorra, SOC), parliamentarians said European governments should address the risk factors leading to misdiagnosis of ADHD, including by ensuring adequate training of health-care professionals and full compliance with diagnostic procedures.

They should have a comprehensive approach to ADHD treatment, give priority to behavioural interventions and academic support for children with ADHD, and ensure that psycho-stimulants are used as a measure of last resort, and always in combination with other treatments.

Parliamentary Assembly
Assemblée parlementaire
http://assembly.coe.int

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Resolution 2042 (2015)[1]
Final version

Ensuring comprehensive treatment for children with attention disorders

3. ADHD is a complex disorder, which makes its assessment equally complex, thereby increasing the risk of misdiagnosis. In addition, two different sets of criteria continue to be applied for its diagnosis, one adopted by the American Psychiatric Association, the other, more stringent, by the World Health Organization (WHO), with the gap between the two sets of criteria still growing.

6.2. follow a comprehensive approach for the treatment of ADHD and ensure that psychostimulant drugs are used as a measure of last resort – and always in combination with other treatments – with priority given to behavioural interventions and academic support;

7. The Assembly also invites WHO to extensively disseminate the upcoming new edition of the International Classification of Diseases and use this as an opportunity to increase adherence to the proposed stricter criteria for the diagnosis of ADHD, based upon the latest scientific knowledge.

FN´s barnrättskommitté 4 februari 2015

United Nations CRC/C/SWE/CO/4

Convention on the Rights of the Child

Distr.: General
4 February 2015

Original: English

ADVANCE UNEDITED VERSION

Committee on the Rights of the Child

Concluding observations on the fifth periodic report of Sweden adopted by the Committee at its 68th session (12 – 30 January 2015).

Mental health

42. The Committee notes with concern:

(a) The significant increase in the number of children diagnosed with so-called learning or behavioural disorders, in particular Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD); and

(b) The rise in the prescription of amphetamine and amphetamine-like psychostimulant drugs, mostly in form of methylphenidate, without proper consideration to their secondary effects and the addiction resulting from these drugs.

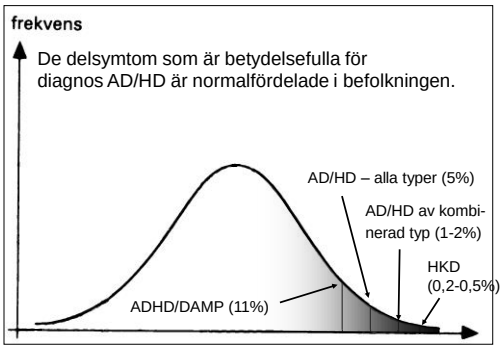
43. The Committee urges the State party to establish a system of independent expert monitoring of the diagnosis of ADHD and other behavioural specificities, and of the use of drug treatments for these children; and to:

(a) Undertake independent research on diagnosis methods used in the determination of child mental health problems; and

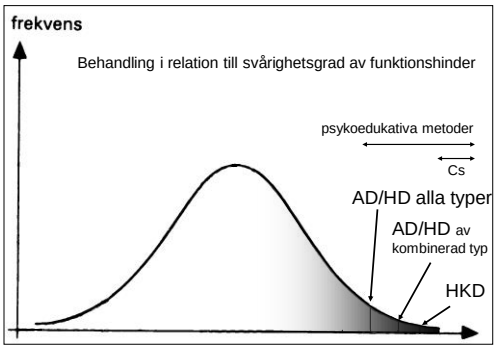
(b) Ensure that appropriate and scientifically-based psychological counselling and specialised support for children, their parents and teachers is given priority over the prescription of drugs in addressing ADHD and other behavioural specificities.

44. The Committee is concerned that while the rates of mental health and psychosocial disorders are high among young people, school health services are under-resourced to address them in a timely and appropriate manner and that access to school psychologists and the psychosocial support system involves a long waiting period.

AD/HD sett heterogent och dimensionellt

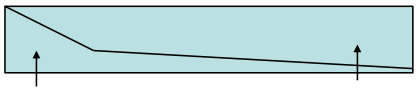


DIAGNOSEN SOM GRUND FÖR VAL AV BEHANDLING



BEHANDLING AV AD/HD

Relativ betydelse av biologiska respektive psykosociala orsaksförhållanden



Biologiska orsaksförhållanden

Psykosociala orsaksförhållanden

← utbildning, föräldrastöd, anpassad pedagogik, kognitiva hjälpmedel →

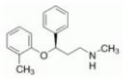
Läkemedels-behandling

Psykoterapeutisk behandling

Strattera

Atomoxetin

Kemiskt namn:
(*R*)-3-Fenyl-*N*-metyl-3-(2-metylfenoxi)propanamin



- Farmakodynamik: selektiv noradrenalin-upptagshämmare. Ej centralstimulantia, ej missbruks-/beroendeproblematik.
- Påverkar återupptaget av dopamin i frontala cortex, då dopamin där inaktiveras mha noradrenalin-transportörer.
- Ursprungligen ett antidepressivt medel, behöver bygga upp steady-state för god effekt (som kan ta tid att utveckla).

INFÖRANDEPROTOKOLL FÖR NATIONELLT ORDNAT INFÖRANDE AV LÄKEMEDEL

Intuniv (guanfacin) vid ADHD

1.2. Sammanfattning av införandeprotokoll

Intuniv är en selektiv $\alpha 2_A$-adrenerg receptoragonist avsedd för behandling av ADHD hos barn och ungdomar i åldern 6-17 år för vilka centralstimulantia inte är lämpliga, inte tolereras eller har visats vara ineffektiva. Ges som depottablett 1 gång/dygn. Intuniv måste användas som en del i ett omfattande ADHD-behandlingsprogram, som normalt omfattar psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder. Intuniv saknar beroendepotential.

Plats i terapin

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för ADHD från april 2016 rekommenderas Intuniv som tredjehandsval efter metylfenidat och atomoxetin eller lisdexamfetamin. I särskilda fall kan kombinationsbehandling med Intuniv och centralstimulerande läkemedel prövas.