

Publisert: 30.11.2017

Tiltak ved kortvarig effekt av sentralstimulerende medikamenter

Her følger en oppsummering av råd RELIS har gitt ved kortvarig effekt av metylfenidat og lisdexsamfetamin brukt mot ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse

RELIS har den siste tiden fått flere spørsmål angående bruk av metylfenidat og lisdexsamfetamin mot ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse hos både barn og voksne, der effekten av medikamentene har vært god, men har avtatt flere timer før forventet. Spørsmålene har omhandlet forslag til laboratorieprøver og/eller aktuelle medikamentelle tiltak i slike situasjoner. Teksten under er ment som en oppsummering av de råd RELIS har gitt rundt denne problemstillingen.

Behandling av ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse

I den nasjonale faglige retningslinjen for behandling av ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse er det oppgitt at dersom det er indikasjon for utprøving av legemiddelbehandling ved ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse, bør sentralstimulerende legemidler være førstevalget, med mindre ulike forhold tilsier utprøving med annet legemiddel. Ved en klar bedring av symptomer og funksjoner i hverdagen anbefales fortsatt behandling med sentralstimulerende legemidler etter utprøvningsperioden. Ved bivirkninger og/eller manglende nytte seponeres behandlingen og andre behandlingsalternativer vurderes (1).

Av sentralstimulerende medikamenter finnes legemidler inneholdende virkestoffet metylfenidat og ulike amfetamin-preparater. Teksten under baserer seg på spørsmål RELIS har mottatt som gjelder lisdexsamfetamin og metylfenidat, og det er derfor hovedsakelig disse medikamentene som omtales. Det finnes imidlertid også annen aktuell medikamentell behandling mot ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse, som ikke nevnes her. Det er kun Ritalin (metylfenidat) kapsler som er forhåndsgodkjent til bruk hos voksne med ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse i Norge, men i praksis brukes de fleste av de nevnte sentralstimulerende medikamentene i ulik grad hos både voksne og barn.

Metylfenidat

Metylfenidat finnes både som vanlige tabletter, kapsler med modifisert frisetting og depottabletter. Ved bruk av korttidsvirkende metylfenidat (Ritalin tabletter) oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 1-2 timer, og virketiden er på 3-4 timer. Ritalin kapsler med modifisert frisetting er bygget opp slik at det hurtigvirkende granulatet oppløses raskt og gir en initial maksimal plasmakonsentrasjon innen 1-2 timer. Det modifiserte granulatet løses opp etter noen timer og gir en ny topp i plasmakonsentrasjon 5-7 timer etter administrering. Virketiden for disse kapslene er 6-8 timer. Et annet depotpreparat av metylfenidat (Concerta) har antatt effekt som varer i inntil 12 timer (2). Det finnes også flere andre varianter av de ulike formuleringene av metylfenidat fra forskjellige produsenter (3).

For å få den forventede virketiden av depotpreparatene, må medikamentene tas som anbefalt. En eventuell knusing eller tygging av depottablettene kan teoretisk føre til at en større andel av legemiddelet absorberes på kortere tid (4).

Mulighet for testing ved kortvarig effekt

RELIS har flere ganger mottatt spørsmål angående muligheten for å teste om det er genetiske variasjoner som kan forklare de tilfellene der pasienter opplever effekt av metylfenidat i kortere tid per dag enn forventet (4-6). CYP-enzymene, som det kan gjøres farmakogenetiske tester av, er ikke involvert i metabolismen av metylfenidat (4). Flere andre gener er vist å kunne ha betydning for ulik respons på metylfenidat, men det finnes ikke rutineanalyser for disse genvariantene (5). Et tiltak, som kan være til hjelp i den kliniske vurderingen, kan være å få målt serumkonsentrasjonen av metylfenidat på tidspunktet pasienten rapporterer om redusert effekt (4).

Medikamentelle tiltak ved kortvarig effekt

Individuelle forskjeller i respons på behandling med metylfenidat er vanlig. Dosering av metylfenidat er individuell og styres etter effekt og bivirkninger. Da det finnes ulike metylfenidat-preparater med ulik virketid, kan det være aktuelt å bruke visse kombinasjoner av disse preparatene for å sørge for tilstrekkelig

lang virketid hos pasienter som opplever god, men kortvarig, effekt av metylfenidat (2, 7).

Lisdeksamfetamin

Lisdeksamfetamin er et inaktivt prodrug til deksamfetamin, og 70 mg lisdeksamfetamin tilsvarer 20,8 mg deksamfetamin. Preparatet er forhåndsgodkjent i Norge til bruk hos barn med ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse, når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig (8). Da dette er et relativt nytt legemiddel, er det mindre dokumentasjon tilgjengelig knyttet til bruken av dette, enn det som finnes for metylfenidat.

RELIS har fått flere spørsmål angående bruk av lisdeksamfetamin hos barn og voksne vedrørende mer kortvarig effekt av legemiddelet enn forventet. I kliniske studier med barn og voksne vedvarte effekten av Elvanse (lisdeksamfetamin) 13 timer etter dosering hos barn og 14 timer hos voksne når legemidlet ble tatt én gang daglig om morgenen (8). Det skal derfor normalt sett ikke være behov for booster-dose på slutten av dagen. Individuell variasjon kan likevel medføre at enkelte opplever raskere tap av effekt (9).

Mulighet for testing ved kortvarig effekt

RELIS har tidligere omtalt muligheten for å måle serumkonsentrasjonen av deksamfetamin cirka fire timer etter inntak av lisdeksamfetamin, i et tilfelle der effekten av lisdeksamfetamin var kortvarig (6 timer). I denne utredningen nevnes også muligheten for gjentatte serumkonsentrasjonsmålinger for å få en forenklet døgncurve for pasienten (10).

Tiltak ved kortvarig effekt

RELIS har tidligere konkludert med at det ikke finnes klare anbefalinger for tiltak når lisdeksamfetamin ikke har tilstrekkelig langvarig effekt. Mulige alternativer i slike tilfeller er blant annet avhengig av hva som for den aktuelle pasienten er akseptabel døgndose, bivirkningsrisiko og pasientens etterlevelse (11-13).

Til tross for mangel på klare anbefalinger rundt dette, har RELIS kommet med forslag til mulige tiltak, som kan vurderes om er aktuelle for den enkelte pasient. Oppsummert er disse forslagene til tiltak ved kortvarig effekt av lisdeksamfetamin følgende:

1. Tillegg av korttidsvirkende deksamfetamin (Attentin) på ettermiddagen. Dette er en løsning som brukes i noen grad hos barn når effekt av langtidsvirkende amfetaminpreparat går ut om ettermiddagen. Kombinasjonen ser ikke ut til å være undersøkt i kliniske studier, men kan eventuelt forsøkes under tett oppfølging. Virkningstiden av Attentin er vanligvis 6-8 timer, og man må da finne et doseringstidspunkt som ikke gir innsovningsvansker om kvelden. Man må også passe på at man ikke overstiger maksimalt anbefalt døgndose av deksamfetamin (11).

2. Bytte fra lisdeksamfetamin (Elvanse) til deksamfetamin (Attentin) med inntak 2 ganger daglig. Dette gjør det mulig å spre dosen over døgnet, ved å redusere morgendosen og ta en ny dose tidlig på ettermiddagen uten å øke totaldosen. Ulempene er at pasienten vil få større variasjoner i serumkonsentrasjon og må huske å ta tablettene to ganger om dagen. Tidspunkt for inntak må tilpasses leggetid og vurderes ut fra effekt på søvn (11). Norsk legemiddelhåndbok oppgir anbefalt dosering av deksamfetamin til barn og voksne (14).

3. I følge preparatomtalen vil inntak av Elvanse sammen med (fettrik) mat forlenge tid til maksimal serumkonsentrasjon (Tmax) fra 3,8 timer i fastende tilstand til 4,7 timer. Inntak sammen med mat vil derfor kunne forventes å forlenge virketiden noe, men det er usikkert om en slik endring er klinisk relevant (8, 11).

4. Tillegg av korttidsvirkende metylfenidat på ettermiddagen. RELIS har fått spørsmål angående muligheten for å legge til en dose korttidsvirkende metylfenidat ved kortvarig effekt av lisdeksamfetamin (Elvanse). Vanligvis vil man foretrekke å supplere med korttidsvirkende tabletter av samme virkestoff som den langtidsvirkende grunnbehandlingen (9, 15). I de tidligere utredningene ble det ikke funnet dokumentasjon på bruk av booster-dose metylfenidat for å supplere effekten av lisdeksamfetamin. RELIS har likevel konkludert med at denne kombinasjonen ikke er kontraindisert. Da godkjent indikasjon for Elvanse angir at det skal brukes kun når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig, må det vurderes nøye om metylfenidat er egnet for den enkelte pasient (9, 16).

Referanser

1. Helsedirektoratet. ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse – Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging. (Sist oppdatert: 24. januar 2017). <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd>
2. [RELIS database 2017; spm.nr. 8145, RELIS Sør-Øst. \(www.relis.no\)](https://www.relis.no)
3. Felleskatalogen. ATC-register, N06B A Sentralt virkende sympatomimetika

- <https://www.felleskatalogen.no/> (29. november 2017).
4. [RELIS database 2017; spm.nr. 12012, RELIS Vest. \(www.relis.no\)](#)
 5. [RELIS database 2015; spm.nr. 10197, RELIS Vest. \(www.relis.no\)](#)
 6. [RELIS database 2014; spm.nr. 4986, RELIS Midt-Norge. \(www.relis.no\)](#)
 7. [RELIS database 2013; spm.nr. 2940, RELIS Sør-Øst . \(www.relis.no\)](#)
 8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Elvanse. <http://www.legemiddelsok.no/> (Sist oppdatert: 11. november 2016).
 9. [RELIS database 2014; spm.nr. 5180, RELIS Midt-Norge. \(www.relis.no\)](#)
 10. [RELIS database 2017; spm.nr. 6468, RELIS Midt-Norge. \(www.relis.no\)](#)
 11. [RELIS database 2017; spm.nr. 11923, RELIS Vest. \(www.relis.no\)](#)
 12. [RELIS database 2017; spm.nr. 4780, RELIS Nord-Norge. \(www.relis.no\)](#)
 13. [RELIS database 2017; spm.nr. 8183, RELIS Sør-Øst. \(www.relis.no\)](#)
 14. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Deksamfetamin/amfetamin. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 29. april 2016).
 15. [RELIS database 2017; spm.nr. 6614, RELIS Midt-Norge. \(www.relis.no\)](#)
 16. [RELIS database 2017; spm.nr. 11444, RELIS Vest. \(www.relis.no\)](#)