

Publisert: 21.6.2021

Høye doser sentralstimulerende legemidler ved ADHD

RELIS mottar mange spørsmål om sentralstimulerende legemidler om pasienter hvor det vurderes å gå ut over maksimale anbefalte døgndoser, hovedsakelig for eldre ungdom og voksne ved behandling av ADHD.

RELIS har mottatt 150 spørsmål om sentralstimulerende legemidler bare det siste året. Flere av disse omhandler pasienter hvor det vurderes å gå ut over maksimale anbefalte døgndoser, hovedsakelig for eldre ungdom og voksne ved behandling av ADHD.

Budskap

- Ikke alle pasienter opplever god effekt av sentralstimulerende legemidler mot ADHD-symptomer
- Ved bivirkninger/manglende effekt bør behandling med sentralstimulerende legemidler seponeres
- Ved utilstrekkelig effekt uten bivirkninger på maksimal anbefalt dose må det vurderes nøye om videre doseøkning er rasjonelt
- Dosering utover anbefalinger gir forskriver økt ansvar og valget bør dokumenteres i pasientens journal

Bakgrunn

Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av ADHD/hyperkinetisk forstyrrelse angir at dersom det er indikasjon for utprøving av legemiddelbehandling, bør sentralstimulerende legemidler være førstevalget. Den primære hensikten med utprøving av sentralstimulerende legemidler mot ADHD er en systematisk evaluering av effekt og bivirkninger ved behandlingen og vurdering av aktuell dosering (1).

Det skal gis informasjon om forventet nytte og risiko/bivirkninger på kortere- og lengre sikt og det er viktig at det lages en plan for hvordan kontakten mellom pasient og lege skal være dersom bivirkninger opptrer (1).

Ved en klar bedring av symptomer og funksjoner i hverdagen etter omtrent fire ukers utprøving anbefales fortsatt behandling med sentralstimulerende legemidler. Ved bivirkninger og/eller manglende nytte seponeres behandlingen og andre behandlingstilbud vurderes (1).

Valg av sentralstimulerende legemiddel

Virkningsmekanismen til sentralstimulerende legemidler ved ADHD er ikke fullstendig klarlagt, men det antas at den stimulerende effekten skyldes hemming av noradrenalin- og dopaminreopptak presynaptisk, og økt utskillelse av disse monoaminene til den synaptiske spalten. Det antas at alle sentralstimulerende legemidler derfor virker på samme måte ved ADHD og det er følgelig ikke teoretisk grunnlag for å anta at det skal være vesentlig forskjell i effekt eller bivirkningsprofil mellom dem. Forskjeller i formulering og frigjøringshastighet fra kapsel/tablett og halveringstid kan likevel påvirke både effekt og bivirkningsprofil i løpet av døgnet, og gjøre et legemiddelalternativ mer gunstig enn et annet hos den enkelte pasient (2).

Retningslinjen angir at valg av legemiddel må gjøres ut fra ønsker fra pasient/pårørende, forskjeller i tid for effekt, varighet av effekt, bivirkningsprofil, misbrukspotensiale og annet (1).

I en metaanalyse av effekt og tolerabilitet ved behandling av ADHD, gjort for European ADHD Guidelines Group, anbefales metylfenidat til barn og ungdom basert på tolerabilitet, og amfetaminer til voksne basert på effekt. Forfatterne understreker at det er mangel på direkte sammenligninger, og at studiegrunnlaget ikke var tilstrekkelig til å gjøre vurderinger for behandling lengre enn 12 uker. Studier hvor doser utover anbefaling i retningslinjer var benyttet ble ekskludert, materialet hadde stor statistisk heterogenitet og lav GRADE-skår med tanke på risiko for skjevhet (3).

Det foreligger mest dokumentasjon på effekt og sikkerhet for metylfenidat. Bytte mellom ulike sentralstimulerte legemidler er i liten grad undersøkt og det mangler følgelig god dokumentasjon for at det er fordelaktig å bytte fra ett sentralstimulerende legemiddel til et annet dersom det først forsøkte ikke har effekt eller gir bivirkninger (4, 5).

Behandling av voksne med ADHD

En Cochrane-oversikt som vurderte effekt av henholdsvis deksamfetamin, lisdeksamfetamin og racemisk amfetamin versus placebo eller guanfacin, modafinil eller paroksetin fant noe reduksjon i alvorlighetsgraden av ADHD-symptomer hos voksne for amfetaminer. Studiene hadde en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 5,3 uker slik at det i praksis er umulig å si noe sikkert om effekt over tid basert på disse (4). En annen Cochrane-oversikt vurderte metylfenidat med umiddelbar frisetting versus placebo eller litium i 6-18 uker hos voksne. Denne fant ingen sikker effekt på reduksjon av ADHD-symptomer av metylfenidat (5).

Dette utelukker ikke at voksne enkeltpasienter kan oppleve god effekt mot ADHD-symptomer av sentralstimulerende legemidler, men det gir grunn til at behandlende lege må vurdere hvorvidt en videre doseøkning er rasjonelt og klinisk gunstig, selv om pasienten ikke rapporterer bivirkninger på maksimal anbefalt dosering.

Maksimaldoser

Både mest effektive og høyeste tolerable dose av sentralstimulerende legemiddel er individuell. Det er også variasjoner i hva som anses som maksimal anbefalt dosering, men i de norske godkjente preparatomtalene (SPC) for metylfenidat er 60 mg/døgn generelt angitt som maksimal dose. For metylfenidat kapsler med modifisert frisetting er maksimal dose for barn angitt som 60 mg/døgn, mens det for voksne angis 80 mg/døgn. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell angir at vedlikeholdsdose med vanlige metylfenidattabletter er 30-80 mg/døgn, men av og til opptil 100 mg/døgn. Vedlikeholdsdose for metylfenidat depottabletter er oppgitt å være 36-90 mg som engangsdose om morgenen. Ved bruk av metylfenidat kapsler med modifisert frisetting angis doseringen til 40-60 mg/døgn som engangsdose om morgenen, men med vurdering av eventuell ettermiddagsdose i tillegg. BMJ Best Practice anbefaler opptitrering etter klinisk respons til maksimalt 108 mg/døgn av metylfenidat depottabletter. For vanlige metylfenidat tabletter angir de en maksimal døgndose på 100 mg (6-8). Dette indikerer at doseringsanbefalingene til en viss grad er preget av tilgjengelige styrker, og ikke nødvendigvis er basert på eksakt dokumentasjon. Det finnes også enkeltstående tilfeller med effektiv bruk av svært høye doser metylfenidat (9).

For lisdeksamfetamin angir norsk SPC at anbefalt maksimal dosering er 70 mg/døgn, og for deksamfetamin at det i sjeldne tilfeller kan være behov for opptil 40 mg/døgn. For racemisk amfetamin angir legemiddelhåndboken en maksimal dosering på 45 mg/døgn (7, 10).

Dette gir naturligvis grunnlag for usikkerhet og er en tydelig indikasjon på at dokumentasjon bak anbefalingene ikke er entydig og at individuell vurdering er nødvendig.

Serumkonsentrasjonsmåling

Ingen av de sentralstimulerende legemidlene har et etablert terapeutisk område ved behandling av ADHD, men bruk av serumkonsentrasjonsbestemmelser kan likevel være et nyttig hjelpemiddel for å skille mellom farmakokinetiske og farmakodynamiske årsaker til behov for høyere doser enn anbefalt. Behov for høyere doser som følge av spesiell farmakokinetikk vil vises ved at pasientene har vesentlig lavere serumkonsentrasjoner enn det en forventer ut fra administrert dose. Det er her viktig at man gjør målingene under kontrollerte betingelser for å unngå at det reises tvil om at pasienten inntar legemidlet som avtalt (11).

Dersom både serumkonsentrasjoner og halveringstid er innenfor det man vanligvis forventer er det liten grunn til å tro at farmakokinetiske faktorer er årsak til behov for høyere dose. Da vil behovet for høye doser enten skyldes farmakodynamiske og/eller miljømessige faktorer som reduserer responsen på legemidlet. Alternativt bør man vurdere muligheten for at pasienten misbruker eller videreselger legemidlet (11).

Er legemiddelbehandling det pasienten trenger

Retningslinjene er tydelige på at flere samtidige tiltak ofte er nødvendig når symptomer på ADHD er

alvorlige og at disse bør ses i sammenheng med hverandre. Dersom en pasient ikke har tilstrekkelig effekt av behandling med sentralstimulerende legemidler under utprøvingen, og doseringen har nådd maksimal anbefalt dose, bør det vurderes om økt fokus på andre tiltak enn videre doseøkning av legemidlet er det mest hensiktsmessige.

Ansvar og juridiske forhold

Av prinsipielle vurderinger kan det ikke uten videre gis anbefalinger om behandling med metylfenidat (eller andre legemidler) utenfor godkjent indikasjon, for eksempel i høyere dosering eller som på annen måte ikke er i samsvar med SPC. Behandlende lege har full rett til å forskrive også sentralstimulerende legemidler utenfor godkjent indikasjon. I helsepersonelloven er forskrivning utenfor godkjent indikasjon (og dose) begrenset av kravene til forsvarlighet, godt beskrevet i andre artikler (12, 13).

I de tilfeller hvor man vurderer å forskrive sentralstimulerende legemidler i høyere doser enn anbefalt påtar man seg altså et større ansvar, både medisinsk og juridisk, og det er derfor viktig å fremskaffe så mye dokumentasjon som mulig for å underbygge valget. I den grad det er mulig bør man også skille mellom farmakokinetiske og farmakodynamiske årsaker til det økte dosebehovet. For sentralstimulerende legemidler omfatter dette både å vurdere serumkonsentrasjonsbestemmelser, men også å utelukke misbruk og/eller videresalg (11).

Konklusjon

Hos pasienter hvor man har nådd øvre anbefalte doseringsanbefaling bør behandlende lege vurdere nøye om det er hensiktsmessig med en videre doseøkning eller om pasienten vil være bedre tjent med andre tiltak. Dersom det er aktuelt å gi sentralstimulerende legemidler i høyere dosering enn godkjenning/anbefaling, er det juridiske ansvaret for behandler, og dermed kravet til dokumentasjon større. Det anbefales journalføring av vurdert effekt, bivirkninger og eventuell misbruksproblematikk for den aktuelle pasient. I tillegg til klinisk oppfølging bør det vurderes om pasienten skal følges med serumkonsentrasjonsmålinger. Oppfølgingen må tilpasses den enkelte pasient.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av ADHD/Hyperkinetisk forstyrrelse. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd> (Sist oppdatert: 13. juni 2018).
2. RELIS database 2016; spm.nr. 6291, RELIS Midt-Norge. [Forskjell i effekt av sentralstimulerende midler ved ADHD hos voksne.](#) (www.relis.no)
3. Cortese S, Adamo N et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(9): 727-38.
4. Castells X, Blanco-Silvente L et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD007813.
5. Cândido RCF, Menezes de Padua CA et al. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1(1): CD013011.
6. RELIS database 2019; spm.nr. 7543, RELIS Midt-Norge. [Maksimalt anbefalt døgndose metylfenidat.](#) (www.relis.no)
7. Norsk legemiddelhandboka for helsepersonell. Metylfenidat og lisdeksamfetamin/deksamfetamin/amfetamin. <http://legemiddelhandboka.no/> (Sist oppdatert: 16. januar 2020).
8. Eek AK, Westergren T. Dosering av metylfenidat utover anbefalt døgndose. [/content/4952/](#) (Publisert: 2. juli 2018).
9. Liebreiz M, Hof D et al. High dose methylphenidate treatment in adult attention deficit hyperactivity disorder: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6(1): 125.
10. Eek AK, Westergren T. Maksdose av lisdeksamfetamin. [/content/4739/](#) (Publisert: 10. juni 2016).
11. RELIS database 2013; spm.nr. 4663, RELIS Midt-Norge. [Høye doser metylfenidat.](#) (www.relis.no)
12. Rygnestad T. Bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118(6): 932-3.
13. Raknes G. Gamle legemidler, nye muligheter. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128(1): 62-5.