

# Ny testrutin för kiralt amfetamin minskar risken att missa sidobruk

## PROVSVAR MED TOTAL AMFETAMINKONCENTRATION OCH RELATIV ANDEL L-AMFETAMIN FÖRESLÅS VID UPPFÖLJNING AV ADHD-BEHANDLING

**Anders Helander**, sjukhuskemist, klinisk kemi, klinisk farmakologi, Karolinska universitetslaboratoriet; institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet, Stockholm; för Equalis expertgrupp för läkemedel och toxicologi  
 ● anders.helander@ki.se

**Tomas Villén**, sjukhuskemist, klinisk farmakologi, Karolinska universitetslaboratoriet, Stockholm

**Elin Widing**, kemist, Klinisk kemi, Unilabs, Eskilstuna; för Equalis expertgrupp för läkemedel och toxicologi

**Amfetamin används** som läkemedel vid ADHD-behandling vid sidan av förstahandspreparatet metylfenidat [1-3]. På grund av risken för skadligt bruk, beroendutveckling och felanvändning (sidomissbruk, spridning) [4] har Läkemedelsverket lämnat rekommendationer för hur behandlingen kan genomföras patientsäkert [1]. Innan den påbörjas ska drogfrihet säkerställas, exempelvis genom drogtestning, och även under behandling kan det behöva tas kontrollprov för dosjustering eller kontroll av följsamhet och sidomissbruk [1]. Den senare tillämpningen har ibland ifrågasatts [5] eftersom många patienter med ADHD inte har bakomliggande drogproblem eller är vana vid att behöva genomgå drogtestning.

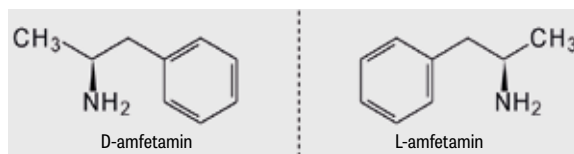
Vid ADHD-behandling med metylfenidat kontrolleras följsamheten genom testning av moderssubstanten eller metaboliten ritalinsyra [6]. Vid behandling med amfetamin är detta mer komplicerat, eftersom amfetamin förekommer som två enantiomerer (spegelformer) [7], dex(tro)amfetamin (D-enantiomeren; även kallad S-amfetamin) och levoamfetamin (L-enantiomeren; även R-amfetamin) (Figur 1). D-formen anses ha kraftigare dopamineffekt [8] och utnyttjas i dagens godkända ADHD-läkemedel. Illegalt amfetamin är ett racemat och innehåller lika delar D- och L-amfetamin [9]. För att skilja mellan legal och illegal användning av amfetamin krävs stereoselektiv (kiralt) analys som mäter båda formerna var för sig [10].

Kiralt amfetaminanalys utförs i dag vid flera svenska laboratorier, men gränsvärdet, uttryckt som kvoten L/D-amfetamin, för att bekräfta behandlingsföljsamhet eller indikera sidointag av illegalt amfetamin skiljer sig delvis åt. Mätningen av L/D-kvoten har sitt ursprung i studier med tidigare godkända amfetaminläkemedel [9, 11] som, till skillnad från dagens godkända D-amfetaminbaserade produkter, även innehåller L-amfetamin [3]. Detta innebär att det finns risk för »kryphål« med dagens testningsrutin.

Denna rapport rekommenderar en ny rutin för kiralt amfetaminanalys och svarsrapportering vid monitorering av ADHD-behandling. Förslaget är anpassat till dagens godkända amfetaminläkemedel och syftar till att förbättra och underlätta den kliniska tolkningen av provresultatet.

### Nuvarande rutin för kiralt analys av amfetamin

Kiralt amfetaminanalys utförs i urin-, saliv- eller blodprov, där urinalys är vanligast. Ibland screenas urinprovet först med en immunkemisk metod baserad på antikroppar mot D-amfetamin. Vanligen går



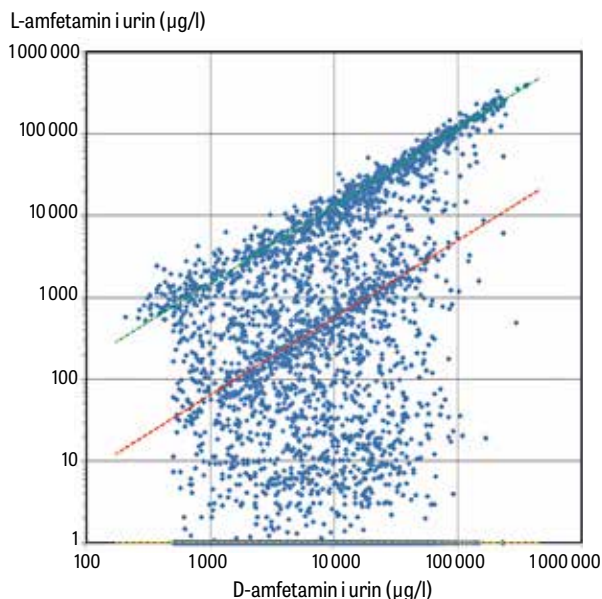
**Figur 1.** Amfetamin förekommer i två enantiomerer (spegelformer), dex(tro)amfetamin, vilket är D-enantiomeren (även kallad S-amfetamin för sinster/vänster), och levoamfetamin, vilket är L-enantiomeren (även kallad R-amfetamin för rectus/höger). Dagens godkända amfetaminläkemedel vid ADHD-behandling (Elvanse och Attentin) baseras på D-amfetamin. Illegalt amfetamin (gatuamfetamin) är däremot en blandning, ett racemat, som innehåller ungefär lika delar D- och L-amfetamin. För att kunna skilja mellan legalt och illegalt intag av amfetamin krävs stereoselektiv (kiralt) analys som mäter båda formerna separat.

prov vidare till kiralt analys endast om screeningresultatet indikerar en D-amfetaminkoncentration över 500 µg/l (motsvarar en total amfetaminkoncentration på 1000 µg/l vid intag av racemiskt amfetamin), vilket är rekommenderat gränsvärde vid drogtestning [12]. Gränsvärdet vid verifikationsanalys baserat på masspektrometrisk detektion är 200 µg/l [12].

Kiralt amfetaminanalys sker med vätskekromatografi kombinerad med masspektrometri (LC-MS). Om inget amfetamin påvisas, trots ett positivt scree-

### HUVUDBUDSKAP

- Kiralt analys av D- och L-amfetamin utnyttjas för monitorering vid ADHD-behandling med amfetaminläkemedel.
- Illegalt amfetamin består av lika delar D- och L-amfetamin.
- Dagens godkända amfetaminläkemedel vid ADHD (Elvanse och Attentin) baseras enbart på D-formen.
- För kontroll av behandlingsföljsamhet och sidomissbruk mäts i dag L/D-kvoten.
- En övergång till uppgivande av total amfetaminkoncentration och relativ andel L-amfetamin underlättar tolkningen av provresultat.
- Vid följsamhet till ADHD-behandling med Elvanse eller Attentin ska L-amfetamin inte förekomma – förslaget gränsvärde är mindre än 1 procent.
- Det förekommer dock licenspreparat som innehåller 5–50 procent L-amfetamin.

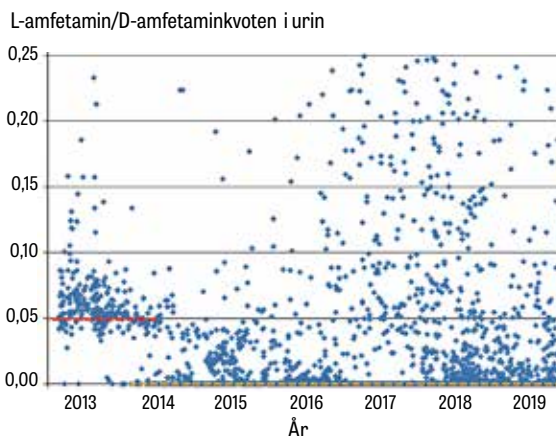


**Figur 2.** Förhållandet mellan enantiomererna L-amfetamin och D-amfetamin i 8 930 urinprov som analyserades vid Karolinska universitetslaboratoriet 2013–2019. Av resultaten framgår tre ansamlingar av mätvärden: 1) de med en relativ fördelning runt 1/1 (kvot 1; grön streckad linje), vilket indikerar huvudsakligt intag av illegalt, racemiskt amfetamin, 2) de med ett L/D-förhållande runt 1/20 (kvot 0,05; röd streckad linje), vilket kan hänföras till behandling av Metamina, ett tidigare godkänt D-amfetaminläkemedel (numera licenspreparat) som även innehåller ca 5 procent L-amfetamin och 3) de där L-amfetamin inte är mätbart (orange streckad linje), vilket kan hänföras till behandling med dagens godkända ADHD-läkemedel Elvanse och Attentin, som baseras på D-amfetamin. Därmed återfinns många resultat som indikerar ett större eller mindre sidointag av illegalt amfetamin.

ningresultat, kan det bero på att provet innehöll något annat som antikropparna reagerade på. Screeningmetoder för »amfetaminer« täcker ofta in även andra substanser, till exempel metamfetamin och ecstasy (MDMA) [12], men även nättdroger kan ge utslag [13]. Metamfetamin omvandlas delvis till amfetamin i kroppen [14] och kan därmed ge utslag som illegalt amfetaminintag vid kiral analys. Metamfetamin förekommer både som racemat och ren D-enantiomer [15], och intag av rent D-metamfetamin skulle följaktligen kunna misstolkas som D-amfetaminintag om testning av metamfetamin inte utförs. En låg koncentration L-amfetamin, och L-metamfetamin, kan även härröra från behandling med parkinsonläkemedlet selegilin [16].

Resultatet från kiral amfetaminanalys rapporteras som koncentrationkvoten L/D-amfetamin. Eftersom dagens godkända amfetaminläkemedel för ADHD-behandling baseras på D-amfetamin (Elvanse, långverkande läkemedel bestående av lisdexamfetamin-dimesylat som gradvis hydrolyseras till D-amfetamin i blodet, och Attentin, kortverkande medel avsett för barn och ungdomar under 18 år som innehåller dex-amfetaminsulfat) ska dock L-amfetamin inte förekomma i provet.

Undantaget är behandling med licenspreparat som innehåller L-amfetamin – Metamina (ca 5 procent),



**Figur 3.** Kvoten mellan enantiomererna L-amfetamin och D-amfetamin i 7 742 urinprov med en L/D-kvot under 0,25 som analyserades vid Karolinska universitetslaboratoriet 2013–2019. Av resultaten framgår en ansamling av mätvärden under 2013–2014 med en L/D-kvot runt 0,05 (röd streckad linje), vilket kan hänföras till intag av Metamina, ett tidigare godkänt D-amfetaminläkemedel (numera licenspreparat) som även innehåller ca 5 procent L-amfetamin. Från 2014–2015 ersattes Metamina med Elvanse och Attentin, som baseras på enbart D-amfetamin, vilket framgår av att L-amfetamin saknas i många prov (orange streckad linje). Därutöver finns många resultat som indikerar ett större eller mindre sidointag av illegalt amfetamin.

Adderall (ca 25 procent) och Amfetamin 5 mg (ca 50 procent), vilka försvårar tolkningen av provresultat från kiral analys. Vid intag av enbart racemiskt amfetamin blir L/D-kvoten teoretiskt 1, men i slutfasen av eliminationskurvan kan den vara högre (över 2) eftersom L-amfetamin elimineras långsammare än D-amfetamin [8, 17].

### Begränsningar med nuvarande analysrutin

Gränsvärdet för L/D-amfetaminkvoten för att skilja legal användning av ett förskrivet ADHD-läkemedel från sidointag av illegalt amfetamin varierar mellan 0,01 och 0,25 vid svenska laboratorier. Provresultatet åtföljs av en svarscommentar, men även där varierar rutinerna. Med det högsta gränsvärdet kan provet följaktligen innehålla en fjärdedel »illegalt« L-amfetamin och ändå hamna under gränsen.

Ett annat problem med dagens analysrutin, om tiden för provlämning är känd i förväg, är att ett illegalt amfetaminintag kan »spädas ut« (L/D-kvoten sänkas) genom intag av det förskrivna läkemedlet före provtagningen. Maximal amfetaminkoncentration i blodet uppnås efter 3–4 timmar även med långverkande lisdexamfetamin, och med 10–12 timmars halveringstid är urinkoncentrationen hög det efterföljande dygnet [17, 18]. Om urinen dessutom späds ut genom vätskeintag före provtagningen [19] kan L-amfetaminhalten hamna under mätområdet.

### Erfarenheter från kiral amfetaminanalys

Resultat från kiral amfetaminanalys i urinprov under 2013–2019 (Figur 2) indikerar att kiral analys är en effektiv metod för att monitorera följsamhet vid ADHD-behandling. I Figur 3 framgår övergången under 2014–

## FAKTA 1. Förslag på ny harmoniserad rutin för kiral amfetaminanalys

- Den kirala analysen mäter isomerformerna D- och L-amfetamin var för sig.
- Provets totala amfetaminkoncentration samt andelen L-amfetamin (i procent) anges i svar till beställaren.
- Provresultat där andelen L-amfetamin understiger 1 procent anges i svaret som förenligt med enbart intag av läkemedlen Elvanse eller Attentin.
- Provresultat där andelen L-amfetamin överstiger 1 procent anges i svaret som sannolikt sidointag av illegalt amfetamin.
- Vid intag av enbart illegalt amfetamin utgör L-amfetamin ungefär 50 procent.
- Ibland används licenspreparat med varierande innehåll av L-amfetamin (Metamina, Adderall och Amfetamin 5 mg), varför aktuellt ADHD-läkemedel alltid ska noteras för att undvika misstag i tolkningen av provresultat.

2015 från det tidigare godkända ADHD-läkemedlet Metamina (numera licenspreparat), som innehåller ungefär 5 procent L-amfetamin, till dagens godkända läkemedel Elvanse och Attentin, som baseras på D-amfetamin. Resultaten indikerar även att sidointag av illegalt amfetamin är ett problem vid ADHD-behandling, vilket stämmer med nyligen publicerade data [20] och belyser nyttan med och behovet av kiral analys.

### Förslag på ny rutin för kiral amfetaminanalys

Mätning av L/D-amfetaminkvoten för att kontrollera följsamhet till ADHD-behandling och sidointag av illegalt amfetamin är inte längre optimalt, eftersom dagens godkända läkemedel baseras på D-formen. En undersökning vid Karolinska universitetslaboratoriet hittade endast spårämängder av L-amfetamin (mindre än 2 promille) vid analys av Elvanse (efter hydrolys av lisdexamfetamindimesylat med humana blodkroppar) [21] och Attentin. Ett bättre alternativ, som dessutom underlättar tolkningen, är att rapportera provets totala amfetaminkoncentration (kan erhållas från rutinmässig droganalys eller från summan av D- och L-amfetamin vid kiral analys) och ange förekomsten av L-amfetamin i procent (Fakta 1). Utan intag av illegalt amfetamin ska L-amfetamin inte förekomma, men för att utesluta falskt positiva resultat på grund av spårämängder av L-amfetamin i läkemedlet kan gränsvärdet sättas till mindre än 1 procent, eller så lågt som möjligt i prov med låg amfetaminkoncentration.

Resultat från kiral analys i urinprov vid Karolinska universitetslaboratoriet under 2013–2019 visade att den totala amfetaminkoncentrationen i 6 683 prov utan mätbart L-amfetamin var i medeltal 9 522 µg/l (medianvärde 5 364 µg/l). Spridningen var dock stor (2,5:e–97,5:e percentilen: 665–41 895 µg/l), och i 7 procent av fallen understeg koncentrationen 1 000 µg/l. Koncentrationen beror på flera faktorer, som läkemedelsdos, individuella skillnader i utsöndringshastighet, urinprovets utspädning [19] och inte minst

när provet togs i förhållande till senaste dos (Elvanse intas vanligen en gång per dag på morgonen, Attentin en till två gånger dagligen). I 912 prov med en L/D-kvot över 0,75, vilket indikerar huvudsakligen illegalt amfetaminintag, var totalkoncentrationen betydligt högre, i medeltal 68 074 µg/l (medianvärde 24 076 µg/l), och endast 0,9 procent hade en koncentration under 1 000 µg/l. Eftersom amfetaminkoncentration i allmänhet är mycket högre vid illegalt intag underlättas möjligheten att upptäcka sidointag under ADHD-behandling genom kiral analys. I prov med låg amfetaminkoncentration och i utspädda urinprov krävs dock en känslig analysmetod [20].

### KONKLUSION

Rutinerna för kiral amfetaminanalys och svarsrapportering vid monitorering av ADHD-behandling behöver uppdateras och anpassas till dagens godkända

»Rutinerna för kiral amfetaminanalys och svarsrapportering vid monitorering av ADHD-behandling behöver uppdateras och anpassas till dagens godkända läkemedel som baseras på D-amfetamin.«

läkemedel som baseras på D-amfetamin. Detta underlättar även tolkningen av provresultat vad gäller att bekräfta följsamhet i behandling och upptäcka sidointag av illegalt amfetamin. Förslaget innebär en övergång från dagens kvotmätning till att rapportera provets totala amfetaminkoncentration och ange förekomst av »illegalt« L-amfetamin i procent (Fakta 1). Genom att utnyttja ett lågt gränsvärde för L-amfetamin minimeras risken för att missa sidointag, vilket kan ske med dagens testrutin.

Det ska noteras att det förekommer ADHD-behandling med licenspreparat som innehåller 5–50 procent L-amfetamin. Dessa rekommenderas inte för nyinsättning [1] eftersom användningen försvårar kontroll av behandlingsefterlevnad genom kiral analys. För att undvika misstag vid tolkningen av kirala analysresultat är det viktigt att notera aktuellt ADHD-läkemedel.

Den föreslagna analys- och svarsrutinen för kiralt amfetamin kan tillämpas med alla provtyper; urin är vanligast i dag. Eftersom många ADHD-patienter inte har bakomliggande drogproblem och är ovana vid att behöva genomgå drogtestning kan urinprovtagning, speciellt övervakad, upplevas obehaglig [19]. Saliv (»munvätska«) är en alternativ provtyp [22], och möjligheten att påvisa amfetamin i ett salivprov är generellt god [23, 24]. Användning av salivtestning skulle underlätta provtagningen för både patienter och vårdpersonal, men en analytisk nackdel är att amfe-

taminkoncentrationen i saliv är lägre än i urin, men högre än i blod [20, 25]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Equalis expertgrupp för läkemedel och toxicologi består av Anders Elmgren, Therese Hansson (ordförande), Anders Helander, Anders Helldén, Johanna Nordmark Grass och Elin Widing.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:20082*

## SUMMARY

### Harmonized measurement and reporting of chiral amphetamine in the follow-up of ADHD treatment

Amphetamine is an illicit central nervous system stimulant that is also used for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Amphetamine exists as two enantiomers, dex(tro)amphetamine (D-amphetamine; also called S-amphetamine) and levoamphetamine (L-amphetamine; or R-amphetamine), of which mainly the former is used as medication for ADHD, whereas illicit street amphetamine is a racemic mixture. To monitor patient compliance with treatment and detect (side) intake of racemic amphetamine, chiral analysis in samples of urine, oral fluid, or blood is used and has traditionally involved reporting of the L/D ratio. Today in Sweden, however, only ADHD medications based on D-amphetamine (lisdexamphetamine lysate and dexamphetamine sulfate) are approved, so no L-amphetamine should be found in the samples provided treatment compliance. It is therefore advisable to instead report the total amphetamine concentration and the relative amount of L-amphetamine. A proposed L-amphetamine cutoff for compliance with ADHD medication is less than 1%, or as low as possible in samples with low amphetamine concentration, as there may be traces of L-amphetamine in the approved pharmaceutical products. Since (supervised) urine sampling is sometimes considered sensitive to ADHD patients without any underlying drug problem, using oral fluid testing is a less invasive alternative and would facilitate sampling for both patients and healthcare professionals. However, an analytical disadvantage is that the amphetamine concentration is generally lower in oral fluid than in urine.

## REFERENSER

- Läkemedel vid adhd - behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket. 2016;27(2):13-24.
- Läkemedelsbehandling av adhd hos barn och vuxna. Stöd för beslut om behandling. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-4-14.
- Markowitz JS, Patrick KS. The clinical pharmacokinetics of amphetamines utilized in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(8):678-89.
- Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgrad Med.* 2014;126(5):64-81.
- Ohlin E. Drogtest vid behandling av adhd ska inte göras på rutin. *Läkartidningen.* 2019;116:FUAY.
- Paterson SM, Moore GA, Florkowski CM, et al. Determination of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;881-882:20-6.
- Reis M, Kugelberg FC, Carlsson B, et al. Stereokemi och läkemedelseffekter - ett försummat kunskapsområde. *Läkartidningen.* 2006;103:1305-6, 1309-11.
- Heal DJ, Smith SL, Gosden J, et al. Amphetamine, past and present - pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol.* 2013;27(6):479-96.
- George S, Braithwaite RA. Using amphetamine isomer ratios to determine the compliance of amphetamine abusers prescribed dextroamphetamine. *J Anal Toxicol.* 2000;24(3):223-7.
- George S. An audit of the effectiveness of amphetamine isomer ratios as a marker of Dextroamphetamine compliance in amphetamine abusers. *Addict Biol.* 2003;8(4):439-43.
- Tetlow VA, Merrill J. Rapid determination of amphetamine stereoisomer ratios in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Ann Clin Biochem.* 1996;33(Pt 1):50-4.
- Hansson T, Helander A, Beck O, et al. Enhetliga analyser av narkotika i urin krävs för rättssäkerheten. *Läkartidningen.* 2015;112:DLHH.
- Beck O, Rausberg L, Al-Saffar Y, et al. Detectability of new psychoactive substances, »legal highs«, in CEDIA, EMIT, and KIMS immunochemical screening assays for drugs of abuse. *Drug Test Anal.* 2014;6(5):492-9.
- Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend.* 2014;143:11-21.
- Castrignano E, Yang Z, Bade R, et al. Enantiomeric profiling of chiral illicit drugs in a pan-European study. *Water Res.* 2018;130:151-60.
- Heinonen EH, Anttila MI, Lammintausta RA. Pharmacokinetic aspects of l-deprenyl (selegiline) and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(6 Pt 2):742-9.
- Cody JT, Valtier S, Nelson SL. Amphetamine enantiomer excretion profile following administration of Adderall. *J Anal Toxicol.* 2003;27(7):485-92.
- Krishnan SM, Pennick M, Stark JG. Metabolism, distribution and elimination of lisdexamphetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28(12):745-55.
- Helander A, Ohlson M, Beck O, et al. Kreatininkoncentrationen i urin bör mätas vid drogtestning. Riktlinjer för beslutsgräns och tolkning behövs - inte minst för rättssäkerheten. *Läkartidningen.* 2011;108:1311-4.
- Böttcher M, Kühne D, Beck O. Compliance testing of patients in ADHD treatment with lisdexamphetamine (Elvanse) using oral fluid as specimen. *Clin Mass Spectrom.* 2019;14(Pt B):99-105.
- Sharman J, Pennick M. Lisdexamphetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2275-80.
- Allen KR. Screening for drugs of abuse: which matrix, oral fluid or urine? *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 6):531-41.
- Truver MT, Palmquist KB, Swortwood MJ. Oral fluid and drug impairment: pairing toxicology with drug recognition expert observations. *J Anal Toxicol.* 2019;43(8):637-43.
- Vindenes V, Lund HM, Andresen W, et al. Detection of drugs of abuse in simultaneously collected oral fluid, urine and blood from Norwegian drug drivers. *Forensic Sci Int.* 2012;219(1-3):165-71.
- Wille SM, Raes E, Lillsunde P, et al. Relationship between oral fluid and blood concentrations of drugs of abuse in drivers suspected of driving under the influence of drugs. *Ther Drug Monit.* 2009;31(4):511-9.