

Farmakologisk behandling av amfetamin- beroende ännu på osäker grund

Det finns ännu inget specifikt läkemedel som är godkänt för behandling av centralstimulantiberoende. Vad avser läkemedel vid ADHD och beroende bör behandlingen skötas av läkare med särskild erfarenhet.

JOHAN FRANCK, professor i
psykiatri, verksamhetschef,
Centrum för psykiatrforskning,
Stockholm
johan.franck@ki.se

Amfetamin och andra centralstimulantia, som kokain, ecstasy, metamfetamin, kat, nikotin, metylfenidat och koffein, minskar trötthet och ger en känsla av upprymdhet, ökad energi och vällust. Denna artikel handlar om amfetamin och dess derivat. Upprepat intag kan leda till negativa effekter som sömnstörning, depression, psykos och ätstörning men även till kardiovaskulära effekter som hypertoni, takykardi, lungembolism och endokardit, vilket oftast hänger samman med intravenöst missbruk.

Utbrett missbruk

Amfetaminmissbruk är relativt utbrett – endast cannabis förekommer oftare som illegalt missbrukspreparat i Sverige. Det totala antalet personer i världen som använt amfetaminliknande substanser minst en gång under det senaste året anges till mellan 13,7 och 52,9 miljoner (intervallet beror på svårigheten att få säkra data), vilket är mer än det sammanlagda antalet som använt kokain eller opioider [1].

Amfetamin syntetiserades 1887 och började användas i Sverige på 1930-talet som läkemedel mot nästappa (Benzedrine). Andra tidiga användningsområden var astma, depression, narkolepsi och det utvecklingsrelaterade kognitiva funktionshinder som sedermera kommit att betecknas ADHD. Ecstasy (3,4-metylendioximetamfetamin, MDMA) är ett derivat av amfetamin som framställdes för första gången 1913 som ett läkemedel mot depression men som snabbt visade sig vara behäftat med allvarliga biverkningar.

Under andra världskriget användes amfetamin som medel mot trötthet för stridsflygare och annan militär personal, och dexamfetamin (den verksamma av de två enantiomerer som tillsammans utgör »vanligt» racemiskt amfetamin) ingår

»I stället är symtom i form av sömnstörning, oro, ångest och nedstämdhet mer typiska.«

fortfarande i vissa länders militära farmakopéer för detta syfte [2]. Ännu på 1950-talet kunde man köpa Benzedrine ombord på civila långdistansflygningar, för att motverka nästappa (att preparatet även motverkade trötthet ökade sannolikt dess popularitet).

Under 1970-talet blev amfetamin narkotikaklassat i många länder. Efter att ha förekommit främst i mindre kretsar ökade amfetaminmissbruket under 1960-talet och kom att associeras med intravenöst intag. Fortfarande uppskattas att mer än hälften av det intravenösa missbruket utgörs av amfetamin [3]. Det finns även en tydlig koppling mellan amfetaminmissbruk och kriminalitet [4]. När det gäller ecstasy har en betydande ökning skett under de senaste 20 åren, främst bland ungdomar. Förutom ecstasy finns liknande derivat som MDA (2-amino-1-(3,4-metylendioxifenyl)propan) och MDE (N-etyl-metyl-3,4-metylendioxi)fenetylamin).

I Stockholm visar urinprov som är positiva för amfetamin även innehåll av metamfetamin i upp till 50 procent av fallen [professor Olof Beck, pers medd, Stockholm, 2011], och det anses fortfarande relativt ovanligt med renodlat metamfetaminmissbruk. Beslagen av metamfetamin har dock ökat, och det anses numera finnas en etablerad marknad. I dag är medicinsk förskrivning av amfetamin i många länder tillåten på endast ett fåtal indikationer, t ex ADHD och narkolepsi.

Amfetaminberoende

Beroende är en psykiatrisk diagnos som karakteriseras av tvångsmässigt och okontrollerat intag, drogsug och negativa konsekvenser av droganvändningen. Jämfört med alkohol och opiater ger centralstimulantia inte lika påtagliga kroppsliga abstinensbesvär. I stället är symtom i form av sömnstörning, oro, ångest och nedstämdhet mer typiska. I det avseendet kan man säga att centralstimulantia främst ger upphov till ett psykiskt beroende. Språkligt sett kan det dock leda tanken fel, så att »psykiskt» beroende framstår som mindre uttalat eller allvarligt än »fysiskt» beroende, när det i själva verket kan vara fråga om ett mycket allvarligt tillstånd med starkt drogsug och stor risk för desorganiserat beteende och återfall i missbruk. När man använder termen »psykiskt beroende» kan detta förhållande ibland behöva förtydligas.

Förutom att minska risken för återfall (och fortsatt användning av preparat som kan ge psykiska och fysiska skadeverkningar) är ett viktigt syfte med behandling att minska risken

■ sammanfattat

Det finns fler användare av amfetaminliknande substanser i världen än av kokain och opioider tillsammans.

I Sverige är amfetamin fortfarande det vanligaste preparatet vid intravenöst missbruk.

Beroende av amfetamin karakteriseras av drogsug, tvångsmässigt och okontrollerat intag samt negativa effekter som sömnstörning, nedstämdhet och ångest.

Opioidantagonisten naltrexon minskar drogsuget och även andelen urinprov med spår av amfetamin.

Centralstimulantia som metylfenidat och modafinil har visat vissa positiva effekter på missbruket, men mer forskning behövs.

I framtiden kan vacciner, monoklonala antikroppar samt partiella dopamin- och nikotinagonister bli aktuella.

för smittspridning via injektionsredskap. Antalet personer med amfetaminberoende är notoriskt svårt att uppskatta. En uppskattning anger antalet med »problematiske narkotikaanvändning« till 30 000. Bland dessa finns ett mycket stort antal med amfetaminrelaterade problem. Längre bedömdes merparten av injektionsmissbruket gälla amfetamin, men heroinet har ökat och trots nu svara för hälften, men säkra data saknas.

Läkemedel vid amfetaminberoende

Det finns ännu inte något specifikt läkemedel som är godkänt för behandling av centralstimulantiberoende. Många patienter med missbruk och beroende har utvecklingsrelaterad kognitiv funktionsnedsättning (tex ADHD), som i vissa fall kan behandlas med metylfenidat (Concerta, Equasym, Ritalin) eller andra centralstimulerande läkemedel, även amfetamin (dexamfetamin; Metamina) (se Fakta 2 nedan). Detta är ett område under utveckling.

Ett stort antal läkemedel har prövats som återfallsförebyggande behandling av missbruk av amfetamin (och metamfetamin) utan att ha visat någon effekt. Exempel på sådana läkemedel är partiella dopaminagonister (aripiprazol), serotonerga preparat (SSRI, ondansetron), mirtazapin (en noradrenerg α_2 -antagonist som även har serotonerga effekter) och olika dopamin- och glutamatmodulerande GABA-agonister (gabapentin, baklofen) samt epilepsiläkemedlet topiramet [5].

Även om flera antidepressiva läkemedel (amlodipin, desipramin, fluoxetin, imipramin) utvärderats i kontrollerade prövningar utan påvisbar effekt på återfall i amfetaminmissbruk är det viktigt att påpeka att antidepressiva läkemedel erfarenhetsmässigt kan ha god effekt mot depression även hos patienter med amfetaminberoende. Hittills har endast ett fåtal placebokontrollerade prövningar visat signifikanta effekter på vissa symtom vid amfetamin-/metamfetaminberoende. Det handlar om fyra preparat: modafinil (svag dopaminupptagshämmare), bupropion (dopaminupptagshämmare), naltrexon (opioidantagonist) och metylfenidat (dopaminupptagshämmare).

Den centralstimulerande substansen modafinil har exempelvis i öppna och enkelblindade prövningar visat en viss effekt på abstinenssymtom vid amfetaminberoende, men i en placebokontrollerad prövning med 80 deltagare kunde ingen effekt påvisas mot amfetaminmissbruket [6]. Rökavvänjningsmedlet bupropion, som också har antidepressiva egenskaper, ökar dopamin- och noradrenalin-koncentrationerna i synapsen genom att blockera återupptaget av båda monoaminerna. Bupropion har jämförts med placebo i två randomiserade prövningar (300 mg dagligen under tolv veckor, i kombination med psykosociala åtgärder) [7, 8]. I båda prövningarna saknade bupropion effekt på den primära utfallsvariabeln (amfetaminmissbruk), men i båda prövningarna visade subgruppsanalyser att bupropion minskade intaget av (met)amfetamin hos patienter med »lätt« eller »måttligt« bruk. För att säkerställa denna eventuella effekt av bupropion fordras fler studier.

Opioidantagonisten naltrexon (Naltrexon), som i Sverige är registrerad för behandling av alkoholberoende, har i placebokontrollerade prövningar visat sig minska amfetamininducerat drogsug (merbegär) och minska risken för återfall för patienter med amfetaminberoende. När patienter med amfetaminberoende erhölet en testdos amfetamin minskade drogsuget (merbegäret) om de hade fått 50 mg naltrexon en timme

■ fakta 1

Framtida strategier mot amfetaminberoende

Vacciner eller tillförsel av monoklonala antikroppar mot metamfetamin [15]. Fördelen är att sådan behandling saknar psykoaktiva effekter och missbrukspotential. Immunterapi skulle kunna användas som antidot vid överdos och för att minska risken för återfall. Humandata finns för vacciner mot nikotin och kokain.

Antagonister till CB1-receptorn (kannabinoidreceptorn) minskar den sensitiserande effekten av amfetamin på be-

teende hos djur [16]. Inga humanförsök gjorda.

Nikotinagonister. Lobelin är en partiell nikotinagonist som verkar som en antagonist mot metamfetamin (kliniska prövningar pågår) [17]. **Bensokolinolizinderivat.** Tetrabenazin (Tetmodis) är ett läkemedel mot hyperkinetisk motoriksjukdom som blockerar det vesikulära återupptaget av dopamin i nervceller. Tetrabenazin minskar vissa beteendeeffekter av amfetamin. Inga humanförsök gjorda på denna indikation [18, 19].

dessförinnan [9]. I en svensk randomiserad prövning med 80 patienter under tolv veckor sågs en signifikant minskning av andelen urinprov som var positiva för amfetamin i gruppen som behandlades med naltrexon, jämfört med placebogruppen [10]. Andelen patienter som var helt amfetaminfria under prövningen var signifikant större i naltrexongruppen än i placebogruppen. Verkningsmekanismen för naltrexonets effekt vid amfetaminberoende är inte känd i detalj men antas vara kopplad till blockad av kroppsegna opioider som frisätts i samband med intag av amfetamin [11].

Metylfenidat är ett centralstimulerande läkemedel som är registrerat i Sverige för behandling av ADHD hos barn men som också används för vuxna. I en finsk 20-veckors randomiserad prövning av långverkande metylfenidat (54 mg dagligen), aripiprazol (15 mg dagligen; antipsykotiskt läkemedel) och placebo för patienter med intravenöst amfetaminmissbruk och höggradigt beroende visade en preliminär analys att metylfenidat signifikant minskade amfetaminmissbruket jämfört med aripiprazol och placebo [12]. Primärt utfallsmått var andelen amfetaminpositiva urinprov.

Det pågår för närvarande flera prövningar av såväl metylfenidat som dexamfetamin för patienter med amfetaminberoende, med eller utan ADHD. Den underliggande tanken är att kontrollerad förskrivning av centralstimulantia skulle kunna minska drogsuget och på sikt underlätta rehabilitering, eventuellt till narkotikafrihet, för personer som inte kunnat bli narkotikafria på andra sätt. Det finns preliminära data som talar för att behandling med centralstimulerande läkemedel kan öka andelen patienter som stannar kvar i behandling och eventuellt även minska missbruket, men tydliga data från placebokontrollerade, randomiserade prövningar saknas fortfarande. Exempelvis har långverkande beredningar av dexamfetamin prövats för behandling av amfetaminberoende [13]. I en studie gavs doser upp till 60 mg dagligen, vilket inte gav nå-

»Andelen patienter som var helt amfetaminfria under prövningen var signifikant större i naltrexongruppen än i placebogruppen.«

gon minskning av missbruket – däremot minskade drogsuget och abstinenssymtomen [14]. Flera kliniska prövningar av metylfenidat och dexamfetamin pågår.

Sammanfattningsvis har ett stort antal läkemedel prövats mot återfall vid amfetaminberoende, och i dag finns viss evidens för att behandling av naltrexon upp till tolv veckor kan minska missbruket av amfetamin. För metylfenidat är evidensläget mer osäkert, men flera kliniska prövningar pågår.

Psykosocial behandling

Merparten av forskningen om psykosociala behandlingsmetoder vid centralstimulantiassmissbruk (främst amfetamin, metamfetamin, kokain) avser naltrexon och syftar till att förändra beteendet. Exempel på sådana interventioner är kognitiv beteendeterapi (KBT) och olika varianter av sådan behandling, t ex insatser som belönar önskad beteenden (contingency management), såsom belöning när patienten lämnat negativa urinprov. Det finns inget som tyder på att psykosocial behandling av kokainmissbruk och amfetaminmissbruk behöver organiseras på olika sätt eller innehålla olika komponenter, trots att konsekvenserna av t ex kokain-, amfetamin- och metamfetaminmissbruk kan skilja sig betydligt (exempelvis är det vanligt med mer somatisk sjuklighet bland dem som använder metamfetamin).

Det finns stöd för att långvarig och upprepad behandling kan ge förstärkt effekt över tid, jämfört med kortare interventioner, och att effekten ökar om behandlingen inriktar sig på att ge patienten strategier för att förebygga återfall. Generellt sett är effektstorlekarna i de kontrollerade prövningar av psykosocial behandling som gjorts inom beroendområdet måttliga men statistiskt signifikanta, vilket innebär att psykosocial behandling som bedrivs enligt en evidensbaserad metod har bättre effekt än t ex allmänt hållna »stödsamtal« utan fokus på missbruket.

Vid kokainberoende är interventioner som belönar kokainfria urinprov den behandling som visat starkast effekt i kontrollerade prövningar. Belöningarna har utgjorts av värdekuponer eller liknande. Även interventioner som innebär att man aktiverar sociala nätverk av t ex anhöriga, behandlare och myndigheter runt patienten (community reinforcement approach, CRA) har effekter på samma nivå som belöningar. Prövningar som gjorts av KBT (med inriktning på återfallsprevention) i jämförelse med belöningar tyder på att KBT inte är lika effektiv.

Vid amfetaminberoende är forskningsläget likartat, med starkast stöd för belöningsinterventioner (belöning för amfetaminfria urinprov) men även för kort intervention (2–4 sessioner) med KBT (s k återfallsprevention) för personer som använder amfetamin regelbundet och som ännu inte utvecklat beroende.

Behandling av ADHD vid amfetaminberoende

Det saknas för närvarande tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten och säkerheten vid läkemedelsbehandling av ADHD hos personer med substansberoende (t ex alkohol, amfetamin och heroin), men sådan behandling förekommer i viss utsträckning i många länder baserad på beprövad erfarenhet. Det pågår forskning om värdet av underhållsbehandling med centralstimulantia hos personer med ADHD som även har utvecklat beroende av narkotika eller alkohol.

Metaanalyser av studier på barn och ungdomar med ADHD som behandlats med centralstimulantia visar att dessa preparat inte ökar risken för missbruk senare [20]. För vuxna personer med ADHD och substansberoende finns ett antal placebokontrollerade prövningar som visat att metylfenidat inte

■ fakta 2

Läkemedelsverkets rekommendationer för läkemedelsbehandling av ADHD

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

Individuellt anpassade behandlingsmål ska beskrivas innan läkemedelsbehandlingen påbörjas.

Innan läkemedelsbehandling inleds bör

- förutsättningarna för god följsamhet till behandlingen och behovet av stöd eller hjälpmedel beaktas
- patient, och i förekommande fall, anhöriga och andra viktiga närstående, utbildas och informeras om läkemedelsbehandlingen
- skattning avseende tillståndets svårighetsgrad genomförs.

Korttidsbehandling

- För behandling av okomplicerad ADHD finns mest erfarenhet av metylfenidat, som får betraktas som förstahandspreparat.
- Atomoxetin kan övervägas som förstahandspreparat under vissa omständigheter, såsom vid missbruk/risk för missbruk eller annan felaktig användning i familjen alternativt i närmiljön, svåra tics eller allvarlig sömnstörning.

Långtidsbehandling

- Endast en mindre del av patienterna fullföljer behandlingen i långtidsstudier. Effekt- och säkerhetsdata är därför mindre övertygande.
- Läkemedelsbehandlingens effekt och säkerhet bör regelbundet utvärderas.

<http://www.lakemedelsverket.se>

»En viktig observation generellt i dessa studier är att missbruket inte ökade i samband med behandling med metylfenidat ...«

minskar ADHD-symtomen jämfört med placebo. En svaghet i flera studier är att de inkluderat patienter med pågående missbruk, vilket försvårar möjligheterna att iaktta skillnader i effekt på ADHD-symtomen. I den hittills största prövningen (som avsåg kokainmissbruk) fann man att missbruket minskade hos dem som behandlades med metylfenidat och framför allt hos dem som fick en god effekt på ADHD-symtomen av studieläkemedlet [21].

En viktig observation generellt i dessa studier är att missbruket inte ökade i samband med behandling med metylfenidat, vilket tidigare har varit en farhåga. Dessa kliniska prövningar av metylfenidat har (av försiktighetsskäl) genomförts med doser som är betydligt lägre än de som förekommer i verkliga behandlingsprogram för patienter med ADHD och missbruksproblem, och nya prövningar pågår därför med högre doser, bl a i Sverige.

Läkemedelsverket har meddelat rekommendationer (2009) för läkemedelsbehandling av ADHD hos barn och vuxna (i första hand avseende personer utan missbruksproblem, men rekommendationerna innehåller även kommentarer om missbruk) (Fakta 2). Läkemedelsverket rekommenderar tills vidare att läkemedelsbehandling av ADHD hos personer med missbruksproblem bör skötas av läkare med särskild erfarenhet av denna patientgrupp.

Metylfenidat kan missbrukas, men för en person med amfetaminberoende är det ett något mindre attraktivt preparat än d- eller d/l-amfetamin eftersom metylfenidat inte förefal-

ler att ge samma grad av psykisk upprymdhet och belöningskänsla, i synnerhet inte om långverkande depåberedningar används. Spridningseffekterna (langning) måste dock alltid beaktas på samma sätt som för många andra psykiatriska läkemedel (t ex hypnotika).

Den beprövade erfarenheten av läkemedelsbehandling av ADHD hos personer med missbruk/beroende uppfattas av många behandlare som positiv, med i vissa fall dramatisk reduktion av missbruket. I samband med återfall i missbruk måste en samlad bedömning göras på samma sätt som vid t ex underhållsbehandling med opioidagonister.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2010. p. 214.
3. Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN). <http://www.can.se>
4. Håkansson A, Schlyter F, Berglund M. Characteristics of primary amphetamine users in Sweden: a criminal justice population examined with the Addiction Severity Index. *Eur Addict Res.* 2009;15:10-8.
5. Vocci FJ, Montoya ID. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22:263-8.
6. Shearer J, Darke S, Rodgers C, Slade T, van Beek I, Lewis J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil (200 mg/day) for methamphetamine dependence. *Addiction.* 2009;104:224-33.
7. Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li SH, Holmes T, Smith EV, et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:1162-70.
8. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, Swanson AN, et al. Randomized, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;96:222-32.
9. Jayaram-Lindström N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A, Franck J. Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:1856-63.
10. Jayaram-Lindström N, Hammarberg A, Beck O, Franck J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1442-8.
11. Häggkvist J, Lindholm S, Franck J. The opioid receptor antagonist naltrexone attenuates reinstatement of amphetamine drug-seeking in the rat. *Behav Brain Res.* 2009;197:219-24.
12. Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Föhr J, Tuomola P, Kuikanmäki O, Vorma H, et al. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry.* 2007;164:160-2.
13. Moeller FG, Schmitz JM, Herin D, Kjöme KL. Use of stimulants to treat cocaine and methamphetamine abuse. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10:385-91.
14. Galloway GP, Buscemi R, Coyle JR, Flower K, Siegrist JD, Fiske LA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of sustained-release dextroamphetamine for treatment of methamphetamine addiction. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:276-82.
15. Gentry WB, Ruedi-Bettschen D, Owens SM. Development of active and passive human vaccines to treat methamphetamine addiction. *Hum Vaccin.* 2009;5:206-13.
16. Landa L, Sulcova A, Slais K. Involvement of cannabinoid CB1 and CB2 receptor activity in the development of behavioural sensitization to methamphetamine effects in mice. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27:63-9.
17. <http://clinicaltrials.gov>. Identifiers: NCT00100074 och NCT00519259.
18. Kuribara H. Effects of tetrabenazine on methamphetamine-induced hyperactivity in mice are dependent on order and time-course of administration. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;56:9-14.
19. Frey K, Kilbourn M, Robinson T. Reduced striatal vesicular monoamine transporters after neurotoxic but not after behaviorally-sensitizing doses of methamphetamine. *Eur J Pharmacol.* 1997;334:273-9.
20. Faraone SV, Wilens TE. Effect of stimulant medications for attention-deficit/hyperactivity disorder on later substance use and the potential for stimulant misuse, abuse, and diversion. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 11:15-22.
21. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87:20-9.