

UTFALL AV LÄKEMEDELSBEHANDLING AV ADHD INOM ORDINARIE BUP-VERKSAMHET

**Fungerar det som i kontrollerade
läkemedelsprövningar?**



UMEÅ UNIVERSITET

LÄKEMEDELSVERKET: LÄKEMEDEL VID ADHD – BEHANDLINGSREKOMMENDATION (2016)

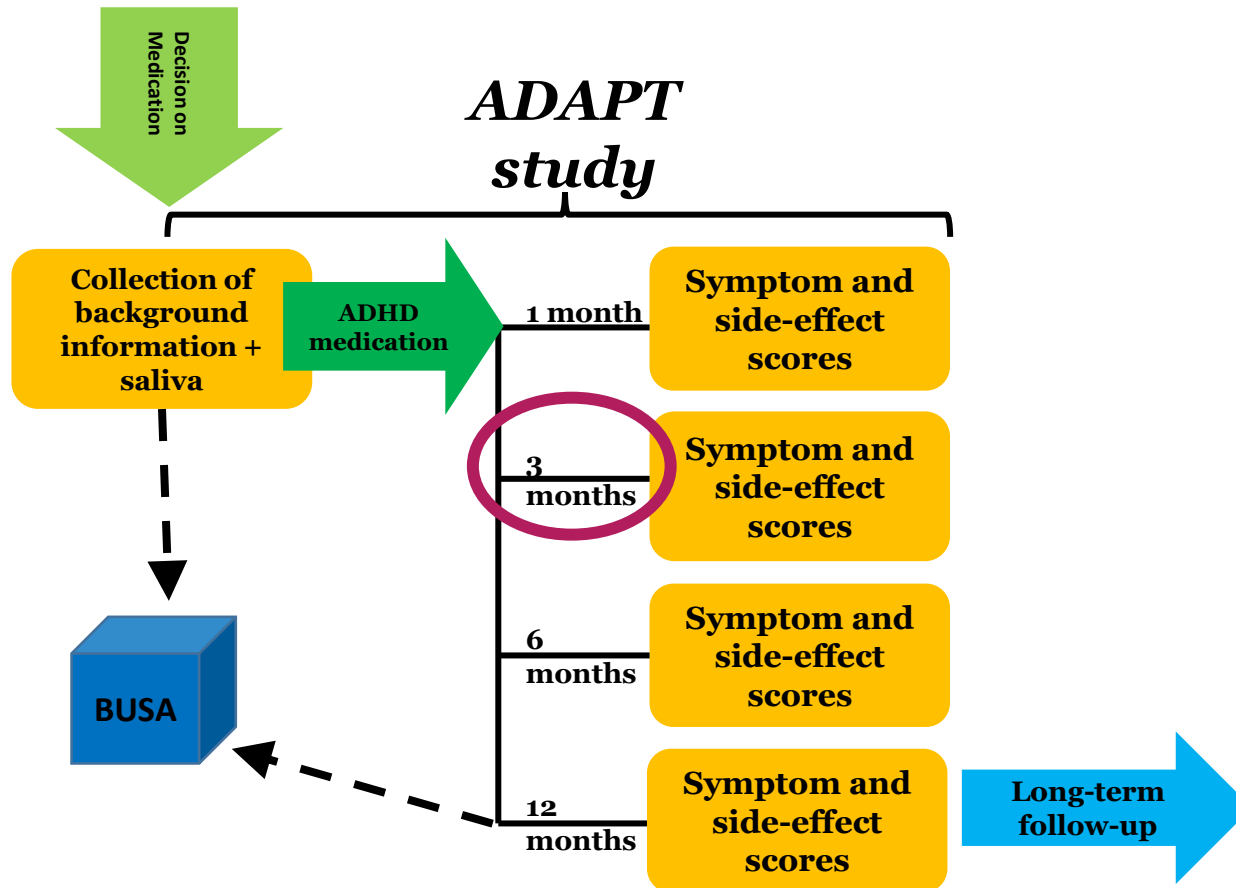
- Läkemedelsbehandling är en komponent i ett **multimodalt** behandlingsprogram där också psykosociala och pedagogiska insatser ingår.
- Läkemedelsbehandlingen ska **individualiseras** och bygga på samverkan med patienten och lyhördhet för patientens livssituation och upplevelse av behandlingen.
- **metylfenidat** är *förstahandsval* för barn, ungdomar och vuxna. Atomoxetin kan vara förstahandsval i utvalda fall.
- **lisdexamfetamin** alternativt **atomoxetin** är *andrahandsval* för barn och ungdomar medan
- **guanfacin** rekommenderas i *tredje hand*.



- Metylfenidat bästa effekt vs biverkningar hos barn (Cortese et al 2018)
- Response rate för metylfenidat 70-80% hos individer med ADHD (MTA, Jensen 1999)
- Hur definieras *response rate*?
- Hur mäts biverkningar?
- Avbruten behandling pga biverkningar av metylfenidat:
 - Barn med ADHD: 1,4% (Jensen et al., 1999)



6-17 year-olds with ADHD



PRELIMINÄRA DATA

n=547*			
Kön	pojkar	335	61,2%
	flickor	199	36,3%
	ingen uppgift	13	2,3%
Ålder	medel	11,6 år	

*Patienter från BUP Stockholm och BUP Gotland



ANGIVEN ADHD-MEDICINERING VID 3 MÅNADER

N=328		
ingen	56	17,1%
ett läkemedel	270	82,3%
två läkemedel	2	0,6%



ANGIVEN ADHD-MEDICINERING VID 3 MÅNADER

N=328	
ingen	17,1%
metylfenidat	63,1%
lisdexamfetamin	12,2%
atomoxetin	6,7%
guanfacin	0,9%



RESPONDER-STATUS VID 3 MÅNADER

N=332		
Non-responder	135	40,7%
Partial responder	86	25,9%
Responder	111	33,4%

Responder: $\geq 40\%$ minskning i SNAP-IV

Non-responder: $< 20\%$ minskning i SNAP-IV



NYTILLKOMNA SYMPTOM/BIVERKNINGAR

- **Mått:** the Pediatric Side Effects Checklist (P-SEC)
- **Medel** 5,35 (Std Dev 4,52, Std Error Mean 0,25)



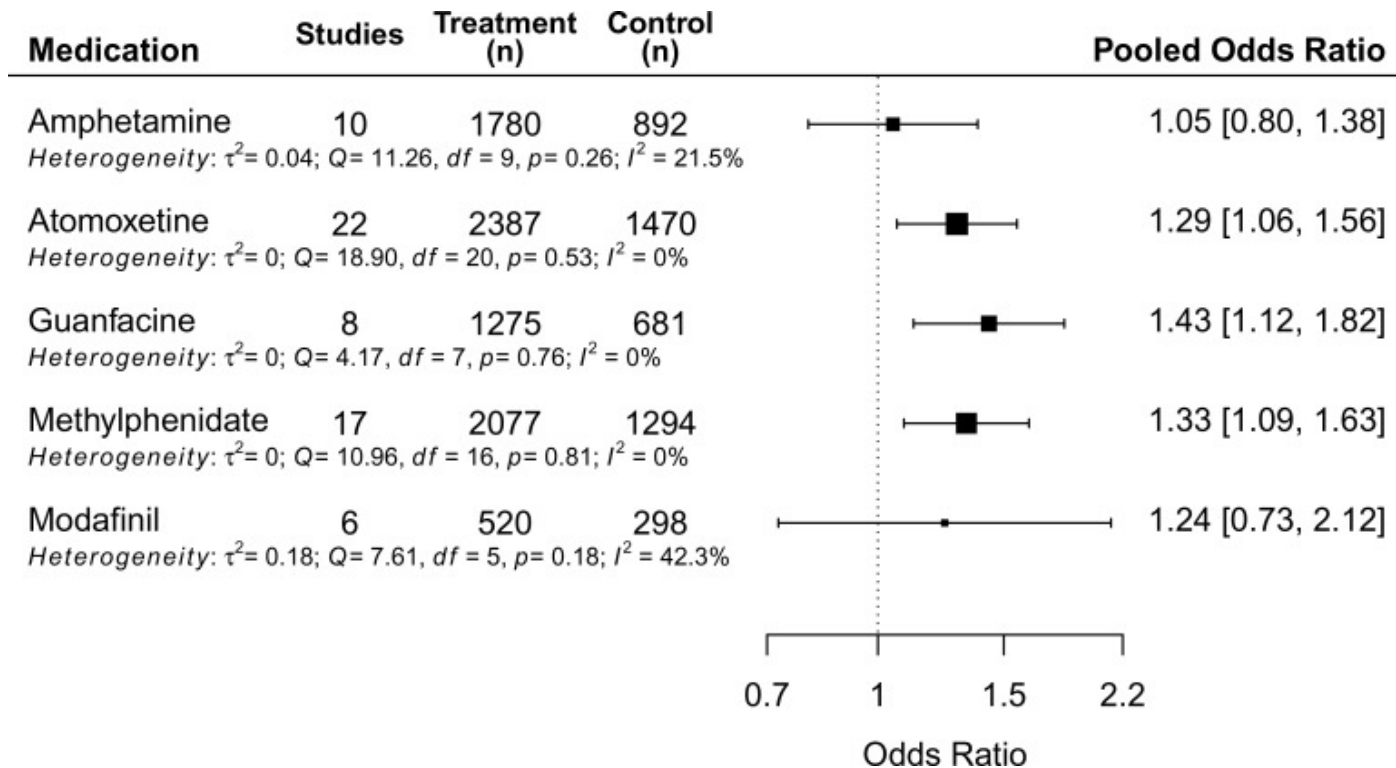
HUVUDVÄRK VID ADHD

- Pan et al 2021:
 - Prevalens hos barn med ADHD 26,6%
 - Vanligare med huvudvärk hos individer med ADHD jämfört med kontroller utan ADHD (OR= 2.01, 95% CI = 1.63-2.46)



HUVUDVÄRK VID ADHD-MEDICINERNG

PAN ET AL. PSYCHOL MED. 2022 JAN; 52(1): 14–25.



PREL DATA!

CARLSSON R & HALLDNER L, 2022

UTVECKLING AV HUVUDVÄRK

	Total N= 328 (100)
Minskad	72 (22)
Oförändrad	195 (59.5)
Ökad	61 (18.6)



ADHD-MEDICINERING VID AUTISM

- Response rate för metylfenidat
 - 70-80% hos individer med ”bara” ADHD (MTA, Jensen 1999)
 - 50% hos individer med autism och ADHD (RUPP 2005)

→ “...evidence that the response rate to methylphenidate in individuals with ASD and ADHD is lower than in individuals with ADHD without ASD.” (Howes et al 2018)
- ”Children and adolescents with ASD are more vulnerable to side effects of psychopharmacological interventions” (Accordino et al 2016 Expert Opinion on pharmacotherapy)
- Avbruten behandling pga biverkningar av metylfenidat:
 - Barn med ASD: 18% (RUPP, 2005)
 - Barn med endast ADHD: 1.4% (Jensen et al., 1999)



THE EFFECT OF AUTISTIC TRAITS ON RESPONSE TO AND SIDE-EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL ADHD TREATMENT IN CHILDREN WITH ADHD: RESULTS FROM A PROSPECTIVE CLINICAL COHORT (*LILJA ET AL. 2022*)

- n= 323
 - ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire)
≥17
 - under cut-off: n= 252 (ADHD)
 - över cut-off: n= 71 (ADHD + ASD)



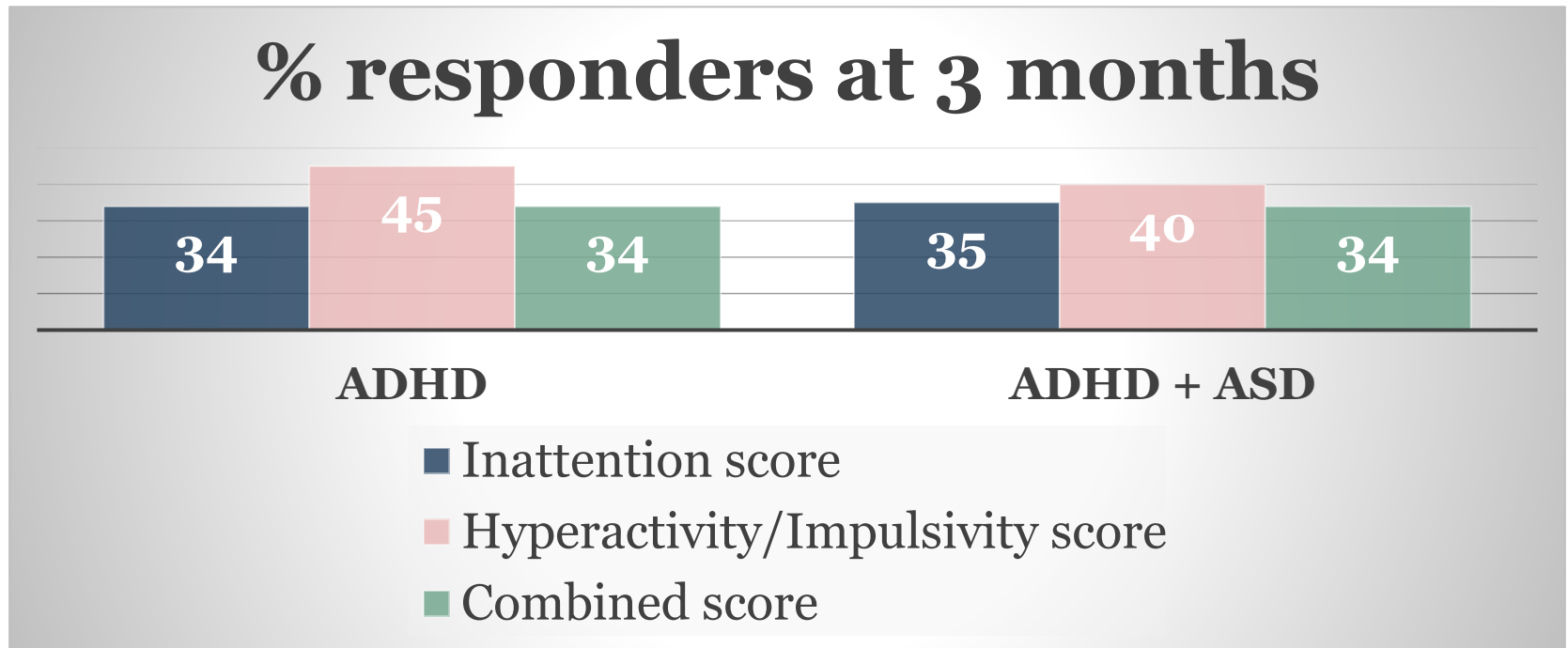
BASELINE CHARACTERISTICS

	ADHD (N=252)	ADHD + ASD (N=71)	P-value
Age. yr. mean	11.75	10.26	0.001
Male sex. No. (%)	157 (62.3)	46 (64.8)	0.65
SNAP-IV scores (mean)			
Total score	43.1	57.1	<0.001
inattention	17.7	20.1	0.001
hyperactivity/ impulsivity	12.4	17.7	<0.001
ODD	9.6	10.2	<0.001

Lilja et al. *J Neurodev Disord.* 2022 Mar 6;14(1):17.



**INGA SIGNIFIKANTA SKILLNADER I:
- I UTFALLET PÅ SNAP-IV-SKALAN
- RESPONSE RATE MELLAN GRUPPERNA**



ANTALET KLINISKT SIGNIFIKANTA BIVERKNINGAR

	ADHD (n=257) % (n)	ADHD + ASD (n=66) % (n)	P-Value
Gastrointestinal system	46 (119)	39 (26)	0.39
Central nervous system	49 (127)	50 (33)	1.0
Endocrine system	24 (61)	27 (18)	0.66
Mood /Behavior changes	12 (32)	21 (14)	0.11
Cardiovascular system	4 (10)	8 (5)	0.35
Immune system	2 (4)	1.5 (1)	1.0
Skin	5 (14)	5 (3)	1.0
Renal system	3 (7)	3 (2)	1.0
Sexual concerns/problems	0.4 (1)	0 (0)	1.0
Allergic reaction	15 (38)	17 (11)	0.85

Lilja et al. *J Neurodev Disord.* 2022 Mar 6;14(1):17.



IMPACT OF COMORBID AUTISM SPECTRUM DISORDERS ON STIMULANT RESPONSE IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: A RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE EFFECTIVENESS STUDY (*SANTOSH ET AL. 2006*)

- Retrospektiv journalgranskning, n=174 (ADHD = 113, ADHD+ASD = 61)
- Prospektive studie, n=52 (ADHD = 25, ADHD+ASD = 27)
- Inga skillnader mellan grupperna avseende
 - improvement (Clinical Global Impression)
 - nytillkomna biverkningar



INTUNIV I TEORI OCH PRAKTIK

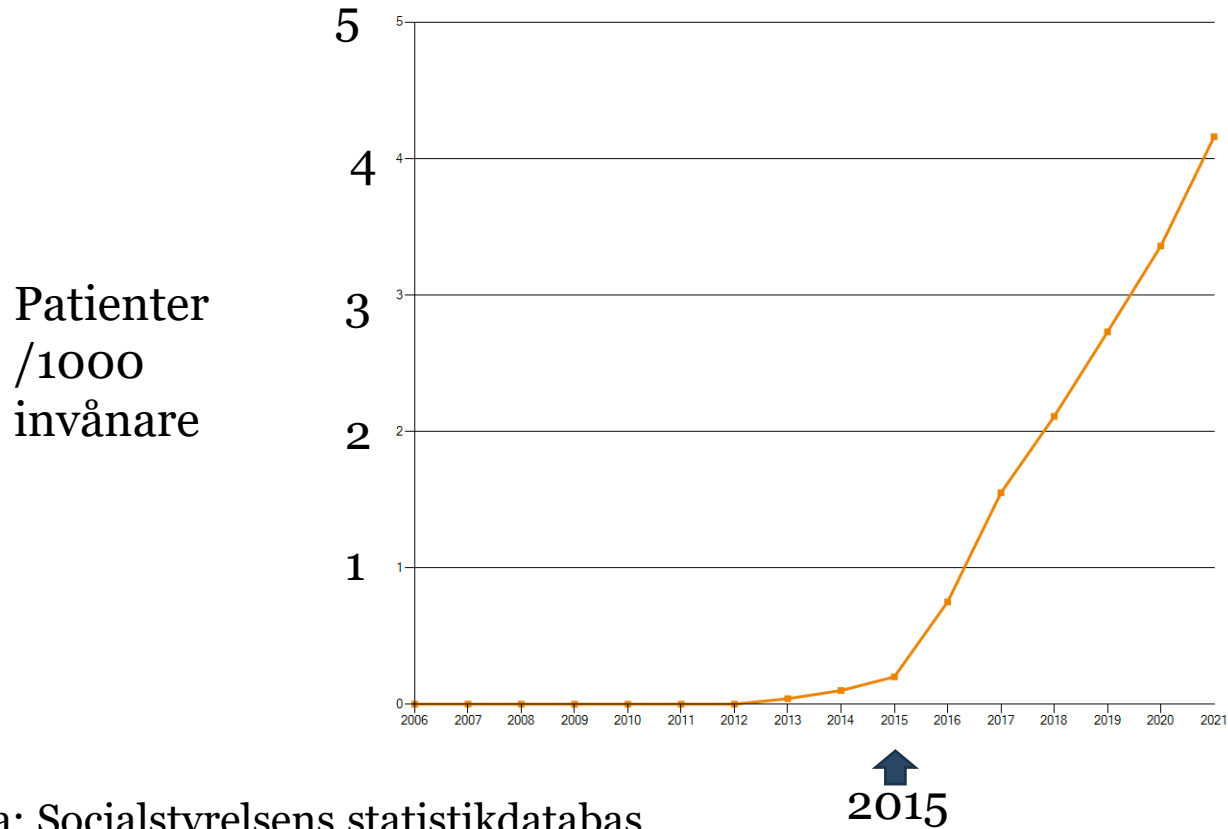
**(Fungerar det som i kontrollerade
läkemedelsprövningar?)**



UMEÅ UNIVERSITET

INTUNIV-FÖRSKRIVNING I SVERIGE 0-19 ÅR

Läkemedelsstatistik, Patienter/1000 invånare, C02AC02 Guanfacin, Riket, Ålder: 0-19, Båda könen



Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas
(Läkemedelsregistret)



UMEÅ UNIVERSITET

INTUNIV

= EXTENDED-RELEASE GUANFACIN

- Selektiv α_{2A} -adrenerg agonist (känd blodtryckssänkare)
- 3-4:e-hands-behandling vid ADHD
- Endast godkänt för behandling av barn/ungdomar

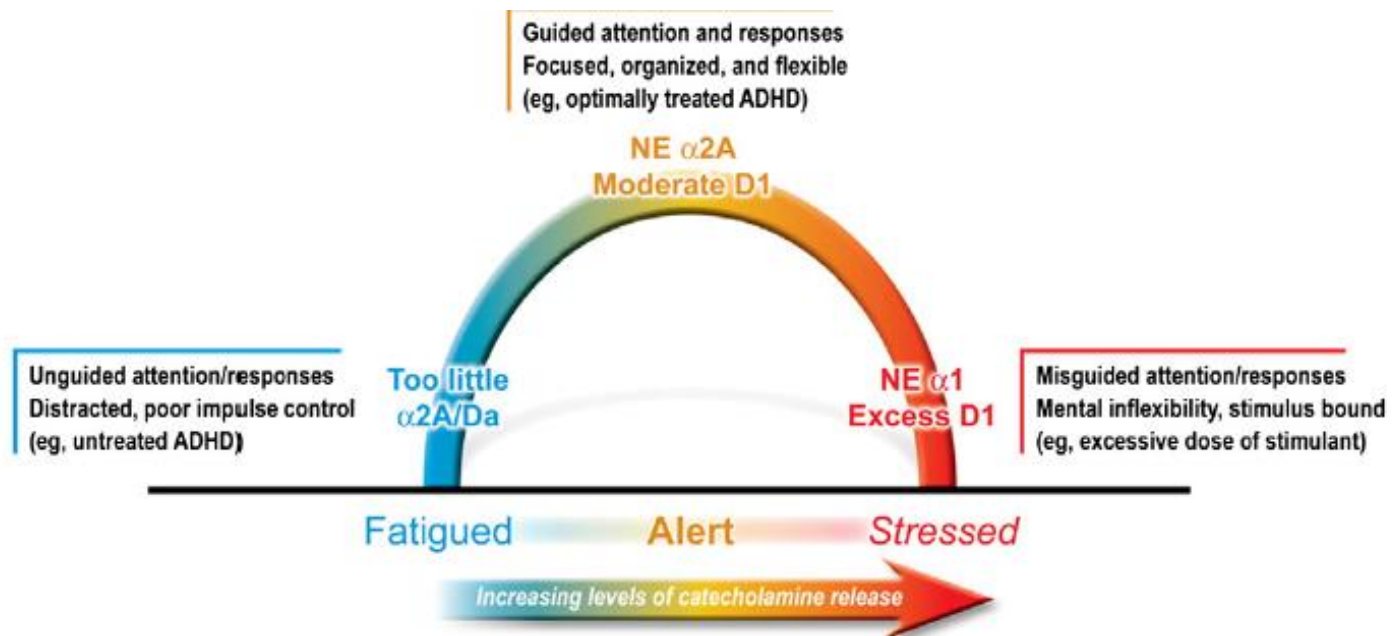
- Vid risk för missbruk, tics el svår sömnstörning?

- Doserar ca 0,05-0,12 mg/kg/dag (x 1)
- Biverkningar: hypotension, trötthet, illamående, letargi, buksmärta, insomni, yrsel, muntorrhet, irritabilitet



GUANFACIN

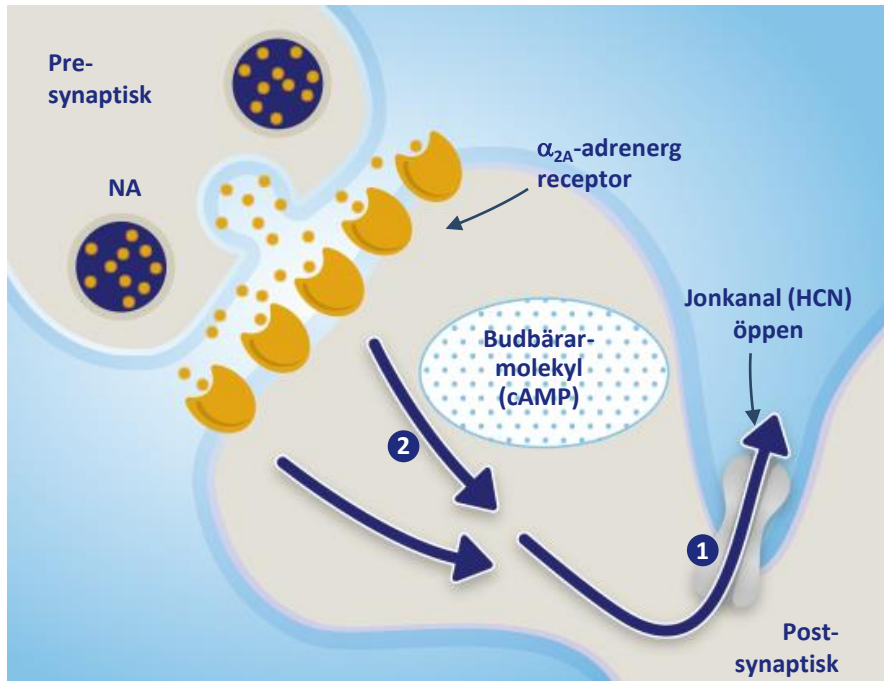
- selektiv α_{2A} -agonist
- Verkningsmekanism vid ADHD:
 - binder huvudsakligen postsynaptiskt i prefrontalcortex



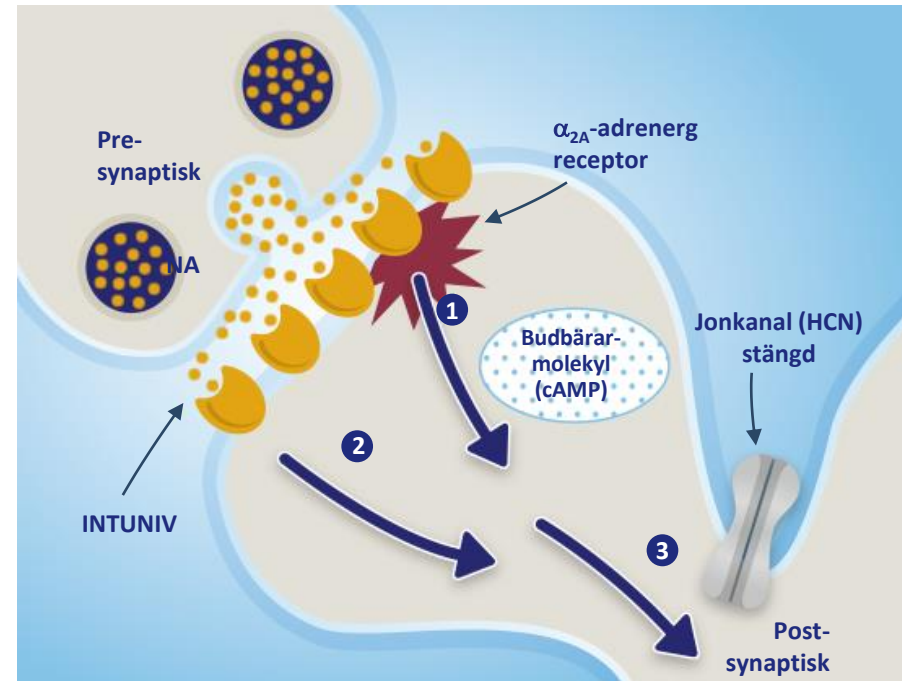
Arnsten and Pliszka, Pharmacology, Biochemistry and Behavior 99 (2011) 211–216

INTUNIV (GUANFACIN) – VERKNINGSMEKANISM

- Selektiv α_{2A} -adrenerg receptoragonist som verkar post-synaptiskt



- 1 Jonkanaler (HCN) är öppna i närvaro av budbärarmolekyler(cAMP)
- 2 Vilket resulterar i ökat utflöde av signalfunktion och minskad signalstyrka



- 1 INTUNIV efterliknar NA och stimulerar α_{2A} -receptorer
- 2 α_{2A} -receptorer hämmar produktion av budbärarmolekyler(cAMP)
- 3 Jonkanaler (HCN) stängs och förbättrar post-synaptisk signalfunktion och signalstyrka

cAMP= cyclic adenosine monophosphate, HCN= hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated channel
NA= Noradrenalin, PFC= Prefrontal cortex

GUANFACIN

- VERKNINGSMEKANISM VID ADHD

- Aktivering av α_{2A} -receptorn ==>:

Låga
doser

minskad cAMP-produktion → Stängning av jonkanaler (HCN, Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channels) → förstärker signalering i prefrontalcortex ytliga (II/III) lager (mikronätverk)

Höga
doser

dämpar inkommande excitatorisk signalering i pyramidcellerna i djupare cx-lager (V-VI) (glutamaterg "översignalering" vid ADHD)

Σ finjustering av inkommande signaler till pyramidcellerna
förbättrat signal-to-noise ratio

GUANFACIN

- VERKNINGSMEKANISM VID ADHD

- Aktivering av α_{2A} -receptorn ==>:
 1. minskad cAMP-produktion → Stängning av jonkanaler (HCN, Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channels) → förstärker signalering i prefrontalcortex ytliga (II/III) lager (mikronätverk)
 2. dämpar inkommande excitatorisk signalering i pyramidcellerna i djupare cx-lager (V-VI) (glutamaterg "översignalering" vid ADHD)
 3. Långsiktig effekt: ökad "dendritic spine" -längd och -densitet (Dendritic spine plasticity i PFC kopplat till inlärning och minne)

Se: Stahl, SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th ed. 2013, Cambridge University press; Huss et al. Clin Drug Invest 2016;36(1):1-25

VERKNINGSMEKANISM VID HYPERTENSION

- Guanfacin stimulerar postsynaptiska α_{2A} -receptorer i hjärnstammen (vasomotorcentrum)



minskat sympatikus-tonus från CNS



minskad perifer (kärl)resistans, hjärtfrekvens och sänkt blodtryck

Se Stahl´s Essential Pharmacology Prescriber´s Guide, 5th ed, Cambridge Medicine; Huss et al. Clin Drug Invest 2016;36(1):1-25



LÄKEMEDEL SOM FÖRLÄNGER QT-INTERVALLET

- Försiktighet!
- Guanfacin sänker hjärtfrekvensen och förlänger QT-intervallet

Se: Intuniv SmPC; Intuniv produktresumé, www.fass.se



UMEÅ UNIVERSITET

KLINISK SPANING

- Minskade effekter på puls/blodtryck efter några veckors behandling???
- Sänkt blodtryck som begränsar användningen kliniskt???



BIVERKNINGAR

- Trötthet, sederig och somnolens
 - 33–44 %
 - vanlig orsak till avbrytande av behandlingen
 - rapporteras mest i samband med behandlingsstart eller doshöjning
- insomni
- huvudvärk
- dimsyn
- humörförändringar
- Biverkningarna förefaller dosberoende

Sallee et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2013;23(5):308–19.

Boellner et al. Pharmacotherapy 2007;27(9):1253–62

FÖRSTÖR EJ INTUNIV- TABLETTEN!



UMEÅ UNIVERSITET

FARMAKOKINETIK

- Guanfacin metaboliseras via CYP450 3A4
- Risk för **ökning** av koncentrationen i plasma vid samtidig användning av CYP450 3A4-hämmare, t ex:
 - fluoxetin
 - fluvoxamin
 - ketokonazol
 - grapefrukt
- Risk för **minskning** av koncentrationen i plasma vid samtidig användning av CYP450 3A4-inducerare, t ex:
 - karbamazepin

Se: Stahl´s Essential Pharmacology Prescriber´s Guide, 5th ed, Cambridge Medicine; Intuniv SmPC

SAMMANFATTNINGSVIS

- Intuniv som *monoterapi* har
 - sämre effekt
 - mer biverkningar
- än metylfenidat **på gruppnivå** (Cortese et al 2018)
- Läkemedelsverket: ”Läkemedelsbehandlingen ska **individualiseras** och bygga på samverkan med patienten och lyhördhet för patientens livssituation och upplevelse av behandlingen.”



FRÅGOR?



UMEÅ UNIVERSITET