

Tolkning av kliniska urinprover hos ADHD-patienter som behandlas med dextroamfetamin

Yufang Zheng, kemist, med. Dr (PhD)*, Mats Bergström, Överläkare, Erik Sparve, Överläkare

*Yufang.zheng@unilabs.com

Förskrivning av läkemedlet dextroamfetamin (D-amfetamin) främst för behandling av patienter med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) har ökat de senaste åren. Vid missbruk av gatuamfetamin som innehåller en blandning av levoamfetamin (L-amfetamin) och dextroamfetamin handlar det främst om att särskilja dessa två substanser. Därför bör tolkning av urinprovresultat på personer som står på dextroamfetamin ses över.

Bakgrund

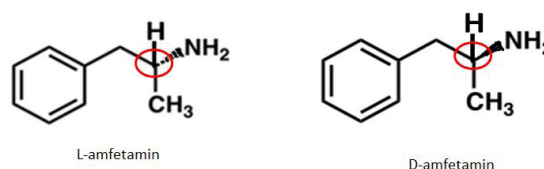
Det finns en stor kunskap om amfetaminanvändning i olika sammanhang inklusive såväl missbruk som olika former av terapeutisk användning. Under andra världskriget fick soldater amfetamintabletter för att hålla sig vakna. Dokumentation rörande den intellektuella effekten av amfetamin kom redan i början av 1930-talet. Barn som hade koncentrationssvårigheter behandlades med amfetamintabletter, vilket också ökade den kognitiva prestationen [1]. Så småningom växte diagnosen ADHD fram. Idag används amfetamin kliniskt främst vid behandling av narkolepsi och för individer med ADHD.

Amfetamin är en centralstimulerande drog som har starkt beroendeframkallande effekt och har därför använts restriktivt som läkemedel. I kliniskt bruk har istället metylfenidat, som är en amfetaminliknande molekyl, använts. Tyvärr ger metylfenidat inte tillräcklig effekt för vissa ADHD-patienter [2]. De senaste åren har andelen barn som fått diagnosen ADHD ökat och den ligger nu på drygt 5%. Ökningen beror troligtvis på ökad kunskap om ADHD som en neuropsykiatrisk funktionsnedsättning [3]. Denna ökning av gruppen ADHD-patienter ställer också krav på preparat som används vid medicineringen. Kunskap och utveckling gör att användning av amfetamin ökar, speciellt enantiomeren dextroamfetamin, för behandling av ADHD-patienter.

Amfetamin är en syntetisk substans som kom i början på 1900-talet. Det är en liten molekyl som består av en bensenring och etylgrupp. Amfetaminmolekylen har ett kiralt centrum som sitter i en metylgrupp med fyra olika funktionella grupper bundna till kolatomen. Kiraliteten i amfetaminmolekylen gör att det finns två amfetamin-nantiomerer, dextro, D-amfetamin eller Levo, L-amfetamin,

se figur 1. Denna lilla skillnad i amfetaminstrukturen får också medicinska konsekvenser.

Figur 1. Molekylstrukturen för amfetamin.



Klinisk användning av amfetamin

Dextroamfetamin är den mest verksamma amfetaminformen och denna är tre gånger effektivare än L-amfetamin vad gäller att frisätta dopamin i hjärnan. Dopamin är en viktig signalsubstans i det centrala nervsystemet som har i uppgift att styra bl.a. motorik, känslor (glädje och entusiasm) och sinnestillstånd (vakenhet, uppmärksamhet och motivation). L-amfetamin har störst effekt på noradrenalin och förlänger D-amfetamineffekten.

Tidigare fanns dextroamfetaminpreparat som Dexedrine och Metamina, vilka numera är avregistrerade. Idag är varunamnen för dextroamfetamin Attentin® och Elvanse® [4]. Attentin innehåller 99,5% D-amfetamin och 0,5% L-amfetamin [5]. Elvanse innehåller substansen lisdexamfetamin, som är en "prodrug" [6]. Substansen omvandlas i röda blodkropparna via enzymatisk reaktion till D-amfetamin. Lisdexamfetamin omvandlas endast till D-amfetamin och det bildas inget L-amfetamin [1].

En dos av lisdexamfetamin har effekt i ca 12-14 h. Detta underlättar för barn och ungdomar som kan ta preparatet hemma i närvaron av en förälder. Även för vuxna blir det enklare att inte behöva ta lisdexafetamin mer än en gång om dagen.

Missbruk hos personer med ADHD som står på förskrivet dextroamfetamin

Amfetaminmissbruk anses generellt rätt utbrett i samhället men enligt studier ökar inte risken för missbruk bland barn och ungdomar som har ADHD och som behandlas med centralstimulerande medel [7]. Vuxna patienter med ADHD har ofta en missbruksproblematik [8]. För att behandling mot ADHD ska ha effekt krävs att ett eventuellt missbruk först upphör, vilket dokumentaras med överva-

kad drogscreening. I behandlingen ingår, förutom läkemedel, terapeutiska och eventuellt sociala insatser.

Både Attentin och Elvanse ges som tabletter. Oralt intag verkar långsammare och därmed minskar risken för drogberoende. Snabbt upptag till hjärnan via sniffning, rökning eller injicering ger snabbare rus och beroende. Följaktligen har administrerings sättet stor betydelse för utveckling av drogberoende. Oralt eller intravenöst intag av Elvanse ger likvärdiga effekter. Den långsamma bildningen av dextroamfetamin i kroppen utesluter en snabb ruseffekt och därmed minskar beroende. Risken för missbruk av lisdexamfetamin anses därför liten [1].

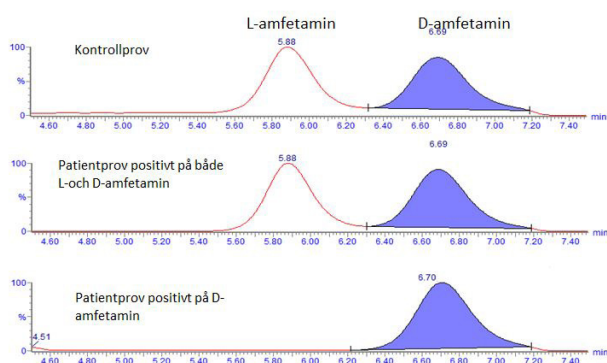
Halveringstiden för amfetamin är 7-34 h, varav 30% utsöndras i oförändrad form i urinen. Vid förändrad pH i urinen kan halveringstiden och halten amfetamin förändras. Vid lågt pH förkortas halveringstiden och exkretion av amfetamin i urinen ökar med 60-70% och vid basiskt pH i urinen minskas amfetaminkoncentrationen med 1-7%. Halveringstiden för L-amfetamin är något längre än för D-amfetamin [1]. Att fastställa intagen amfetamindos utifrån urinkoncentrationen blir därför svårt. Alternativa provmaterial för amfetaminmätning är blod [9] och munvätska. I munvätska kan man påvisa amfetamin i salivprover men någon studie på korrelation mellan intagen dos och salivkoncentration är ännu inte känd [10].

Amfetamin som säljs olagligt, det så kallade gatuamfetaminet, är en racemisk blandning av L- och D-amfetaminer i 1:1 förhållande [11]. Laboratoriemetoder som kan separera enantiomerer kan ge ledtrådar till om gatuamfetamin intagits parallellt med förskrivet amfetamin.

L- och D-amfetaminer i kliniska urinprover

På unilabs kan vi erbjuda kiral analys av L- och D-amfetaminer i urinprover med vätskekromatografisk separation och masspektrometrisk detektion som baseras på molekylens vikt och laddning (m/z). Figur 2 är exempel på den kromatografiska bilden av amfetamin-enantiomerer. Översta bilden är ett kontrollprov, bilden under är ett patientprov som är positivt i L- och D-amfetamin och den sista bilden är ett patientprov där endast D-amfetamin kunde påvisas.

Figure 2. Kromatografisk separation av amfetaminenantiomereer.



Kiralt amfetamin analyserades i 135 urinprover som kom till laboratoriet från mitten av maj till sista september 2018. Urinproverna kom från arbetsplatser, psykiatrimottagningen, beroendevård och barn-och ungdomspsykiatri. Majoriten av individerna stod på Elvanse och en del på Attentin, ett fåtal stod på både Attentin och Elvanse. Vissa av urinproverna rörde endast misstanke om amfetaminmissbruk. Samtliga urinprover var avidentifierade. I de 135 proverna detekterades 84% D-amfetamin samtidigt som L-amfetamin saknades helt se tabell 1a. Fynd av positiva L- och D-amfetaminer sågs i 17 prover. De faktiska koncentrationerna för amfetaminenantiomereerna för dessa 17 prover är presenterade i tabell 1b. Prov nr 6, 11 och 15 är kvoten en bra bit över > 1, detta kan bero på att L-amfetamin har en längre halveringstid.

Det fanns inga prover där endast L-amfetamin detekterades. Fem prover var negativa eller under gränsvärdet. Det kliniska gränsvärdet för D-amfetamin är satt vid 200 µg/L, samma som vi har för vår rutinmetod som mäter total amfetamin. Gränsvärdet för L-amfetamin är satt vid 50 µg/L eftersom det är en missbruksamfetamin.

Tabell 1a. Frekvens av amfetaminenantiomereer i 135 kliniska urinprover.

Detektionsfrekvens (n = 135)	
Både L/D-amfetaminer	N= 17
Endast D-amfetamin	N=113
Endast L-amfetamin	-
Negativa prover	N=5

Tabell 1b. Koncentrationsnivåer i de 17 prover som var positiva för amfetaminer.

Prov nr	L-amfetamin	D-amfetamin	Kvot L/D
	µg/L	µg/L	
1	5384	9240	0,583
2	143	29169	0,005
3	45615	47484	0,961
4	526	2546	0,207
5	103703	135401	0,766
6	1509	784	1,925
7	92500	90200	1,025
8	636	5360	0,119
9	1058	80873	0,013
10	1279	1529	0,836
11	4281	3214	1,332
12	3651	32697	0,112
13	8359	8064	1,037
14	113	1172	0,096
15	1082	735	1,472
16	320	47715	0,007
17	55679	56742	0,981

Tolkning av kiralt amfetamin i urinproverna

I litteraturen tillämpas kvoten 0,20 för L/D-amfetamin som gräns för missbruk av amfetamin i urin. Denna L/D-amfetaminkvot var baserad på 25 individer som hade fått läkemedlet Dexedrine förskrivet [11]. Våra resultat från de kliniska urinproverna talar mot användning av denna kvot. Eftersom det endast finns en bråkdel av L-amfetamin i Attentin och inget i Elvanse är detta kvotsystem inte särskilt tillämbart. Det finns risk att missa individer som tar illegalt amfetamin om L/D-amfetaminkvot sätts för högt eftersom en sådan kvot lättare kan manipuleras genom intag av mer dextroamfetamin. Baserat på data i tabell 1a och 1b kan andra gränser för intag av dextroamfetamin, blandintag respektive gatuamfetaminintag diskuteras.

Utifrån de resultaten i 135 urinprov gjorde vi fyra olika tolkningar av kiralt amfetamin i urinprover. Tolkning 1: 84% av proverna tyder på enbart dextroamfetaminintag eftersom ingen L-amfetamin kunde detekteras. Tolkning 2: I de urinprover där L-amfetamin och D-amfetamin påvisas men kvoten L/D-amfetamin är $< 0,01$ är det svårt att bedöma om gatuamfetaminintag har förekommit. Tolkning 3: I prover där L/D-amfetamin kvoten $> 0,01$ men < 1 kan man misstänka blandintag av dextroamfetamin och gatuamfetamin. Tolkning 4: Provresultat där L/D-amfetaminkvoten ≥ 1 indikerar främst intag av gatuamfetamin.

Tolkning 2 kompliceras av att Attentin innehåller 0,5% L-amfetamin vilket motsvarar L/D-amfetaminkvot 0,005. Precisionen i vår kirala amfetaminmetoden är god, total CV $< 10\%$. Därför kan vi med god marginal tillämpa L/D-amfetaminkvoten 0,01 för att säkrare bedöma Attentinintag i urinprover. Generellt är det svårt att skatta den undre gränsen för Attentinintag eftersom halveringstiden är något längre för L-amfetamin och den kan också påverkas av alkalisk urin. Den undre gränsen för Attentin-patienter bör användas med försiktighet eftersom vetenskapliga studier inte finns.

Slutsats

Om endast D-amfetamin detekteras i urinprover tyder det på intag av dextroamfetamin. Däremot om L-amfetamin och D-amfetamin påvisas i urin men L/D-amfetaminkvot är $< 0,01$ är det svårt att dra några generella slutsatser för intag av gatuamfetamin. Blandintag är rimligt när kvoten mellan L/D-amfetamin ligger mellan $> 0,01$ och < 1 . Om L/D-amfetaminkvoten är ≥ 1 är det troligt att endast gatuamfetaminintag har förekommit. Slutsatserna är baserade på våra observationer av kiralt amfetamin i 135 avidentifierade urinprover där majoriteten av individerna stod på Elvanse och vissa på Attentin.

Referenser

1. Heal, D.J., et al., Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*, 2013. 27(6): p. 479-96.
2. Tarrant, N., et al., The effectiveness of methylphenidate in the management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in people with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil*, 2018. 83: p. 217-232
3. www.socialstyrelsen.se
4. www.fass.se
5. www.evolan.se
6. www.shire.com
7. Franck, J. Farmakologisk behandling av amfetaminberoende ännu på osäker grund. *Läkartidningen*. Nr 45. 20011.
8. Eliasson, Ulf (2012). Högt risk att utveckla missbruk. Hämtad: 161116 från Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning, CAN, <http://www.can.se/Tidskriften-AoN/ADHD-och-Missbruk/Hog-risk-att-utveckla-missbruk/>
9. Nystrom, I., et al., Quantitation of R(-) and S(+) amphetamine in hair and blood by gas chromatography-mass spectrometry: an application to compliance monitoring in adult-attention deficit hyperactivity disorder treatment. *J Anal Toxicol*, 2005. 29(7): p. 682-8.
10. Zheng, Y., E. Sparve, and M. Bergstrom, A simple validated multi-analyte method for detecting drugs in oral fluid by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Drug Test Anal*, 2017.
11. George, S. and R.A. Braithwaite, Using amphetamine isomer ratios to determine the compliance of amphetamine abusers prescribed dexedrine. *J Anal Toxicol*, 2000. 24(3): p. 223-7.