

Samsjuklighet vid ADHD och Beroendesjukdom

Etiologi och Farmakologisk Behandling

Charlotte Skoglund M.D., PhD

Department of Clinical Neuroscience,
Centre of Psychiatry Research,
Karolinska Institutet

ADHD & SUD; Vad vet vi idag?

- Vi vet att

- Substance Use Disorders (SUD) är vanligt vid ADHD och vice versa (van Emmerik-van Oortmerssen et al. 2012; Kessler et al. 2007)
- Gemensamma bakomliggande neurobiologiska mekanismer (Frodl 2010; Volkow et al. 2004; Whelan et al 2012)
- Familjär ansamling; både genetiska och miljömässiga faktorer spelar roll (Thapar et al. 2012; Larsson et al. 2012; Lichtenstein et al. 2010)
- Centralstimulerande läkemedel (CS) är säkra och effektiva vid ADHD men har begränsad effekt vid samtidig SUD (Cunill et al. 2014)
- CS kan missbrukas

ADHD & SUD; Vad vet vi idag?

- Men vi vet inte

- Hur det bakomliggande sambandet mellan ADHD and SUD ser ut

- Hur CS förskrivs vid samtidig SUD

- Om CS doser stabiliseras eller ökar över tid

- Varför CS har sämre effekt vis samtidig SUD

4 Studier – 3 Frågor

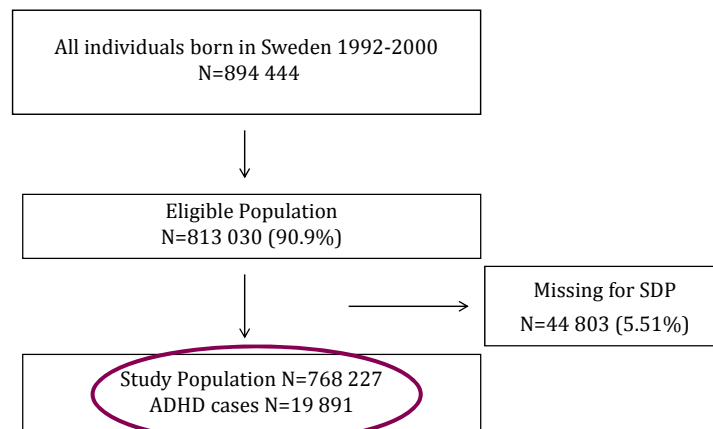
- I. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy (SDP) and ADHD in offspring
- II. Attention-deficit hyperactivity disorder and risk for substance use disorder in relatives
 - Hur är ADHD & SUD etiologisk relaterade?
- III. Methylphenidate Doses in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Substance Use Disorders
 - MPH förskrivning hos patienter med respektive utan SUD?
- IV. Predictors of Adherence to Methylphenidate Treatment in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder
 - Vilka faktorer predicerar kvarstannande i MPH behandling vid SUD?

Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring

Charlotte Skoglund,¹ Qi Chen,² Brian M D'Onofrio,³ Paul Lichtenstein,² and Henrik Larsson²

¹Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ²Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ³Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA

Studie population



Metod

- Mått
 - Exponering: SDP via Medicinska Födelsregistret
 - Utfall: ADHD diagnos via Patientregistret, Pastill, Läkemedelsregistret

- Inom kusin- och syskon design
 - Diskordant exponerade för SDP
 - Kontrollerar för alla faktorer som delas inom ursprungs- utvidgade familjer

- Statistiska analyser
 - Stratifierad Cox regression modell

Risk för ADHD hos Barn Exponerade för SDP

<i>HR (95%CI)</i>				
Exposure	Crude	Adjusted	Cousins	Full sibling
No SDP	Reference	Reference	Reference	Reference
Moderate SDP	1.89 (1.83-1.97)	1.62 (1.56-1.69)	1.45 (1.24-1.68)	0.88 (0.73-1.06)
High SDP	2.50 (2.40-2.61)	2.04 (1.95-2.13)	1.69 (1.40-2.04)	0.84 (0.65-1.06)

Sammanfattning studie I

SDP är inte en kausal riskfaktor för ADHD –
Överlappet förklaras bättre av familjära faktorer



Biological Psychiatry

Volume 77, Issue 10, 15 May 2015, Pages 880–886

Risk Phenotypes for Alcohol and Substance Abuse



Archival Report

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Substance Use Disorders in Relatives

Charlotte Skoglund^a, , , Qi Chen^b, Johan Franck^a, Paul Lichtenstein^b, Henrik Larsson^b

Metod

- Mått
 - Exponering: ADHD via Patient Registret och Läkemedelsregistret (N=62 095)
 - Utfall: SUD via Patient Registret och Läkemedelsregistret
- Familje design
 - 1:a och 2:a grads släktingar till ADHD patienter
 - 1:10 matchade släktingar till icke-ADHD kontroller
- Statistiska analyser
 - ORs från conditional logistisk regressions modell

Risk för SUD

-Hos släktingar till ADHD fall vs. släktingar till kontroller

	Substance use disorder in relatives		
	ADHD N (%)	Control N (%)	OR (95 % CI)
1° relatives			
Parent	6805 (8.4)	28 109 (4.0)	2.2 (2.2-2.3)
Full sibling	1562 (3.2)	8409 (1.9)	1.7 (1.7-1.8)
2° relatives			
Maternal half-sibling	1017 (5.1)	5657 (3.7)	1.4 (1.3-1.5)
Paternal half-sibling	1050 (4.8)	6228 (3.7)	1.4 (1.3-1.4)

Sammanfattning studie II

Den höga samsjukligheten mellan ADHD and SUD förklaras bäst av gemensamma familjära faktorer

MPH förskrivning hos patienter med respektive utan SUD?

Vilka faktorer predicerar kvarstannande i MPH behandling vid SUD?

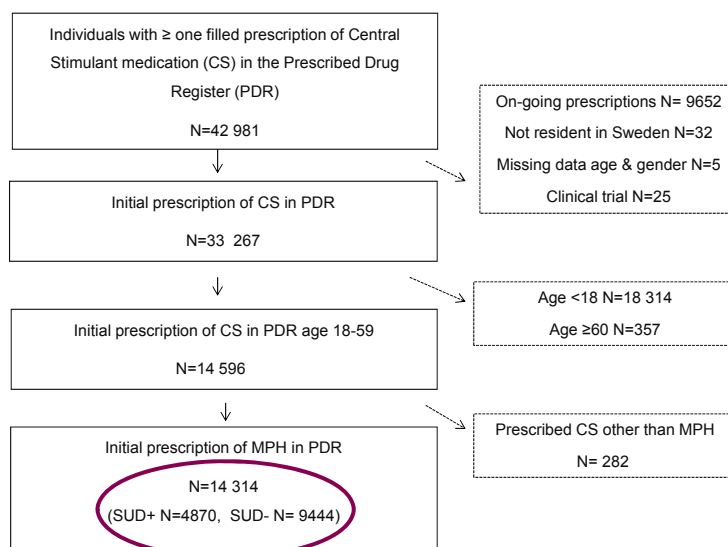
- Otydliga behandlingsriktlinjer vid samtidig SUD (Cunill et al. 2014)
- Tolerans (neuroadaptation) vid SUD? (Frodl 2010, Volkow et al. 2004)
- Högre doser behövs? (Konstenius et al. 2013; Levin et al. 2015)

Methylphenidate Doses in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Substance Use Disorders

Charlotte Skoglund, Lena Brandt, Brian D'Onofrio, Catarina Almqvist, Henrik Larsson and Johan Franck

Submitted

Studie Population



Metod

- Mått
 - SUD Diagnos via Patient Registret och Läkemedelsregistret
 - MPH doser via text variabeln i Läkemedelsregistret
 - Stratifierade MPH doser; 0-72 mg/dag el >72 mg/dag
 - Behandlingsperiod via Läkemedelsregistret

- Statistiska analyser
 - Logistisk regression; OR MPH dos >72mg/dag
 - Linjär regression; tidsberoende dostrender

MPH doser för SUD vs. No SUD

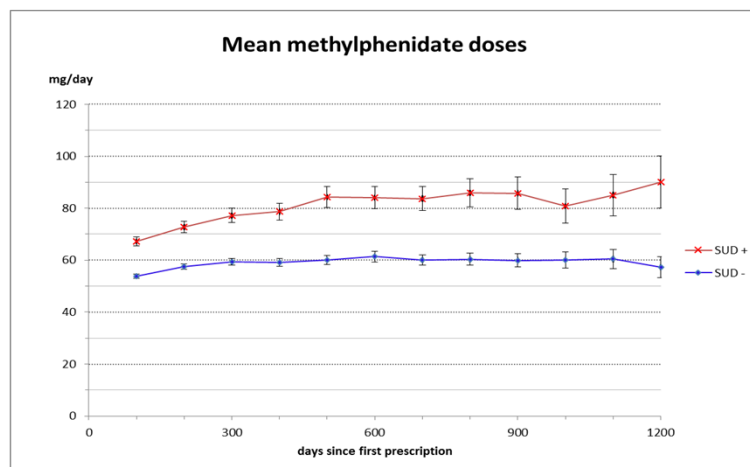
	100 days		365 days		730 days		1095 days	
	SUD n=4280	No SUD n=8194	SUD n=2930	No SUD n=5565	SUD n=1527	No SUD n=2940	SUD n=558	No SUD n=1197
On MPH, n (%)	3146 (74%)	5888 (72%)	1587 (54%)	2762 (50%)	739 (48%)	1231 (42%)	249 (45%)	445 (37%)
Mean daily dose in mg (sd)	67.3 (44.6)	53.9 (30.9)	76.6 (51.9)	59.4 (36.8)	87.0 (64.1)	60.7 (38.3)	84.8 (59.2)	60.7 (38.4)

Risk för MPH dos över 72 mg/dag

	Day 365			Day 730		
	N	%	OR (95% CI)	N	%	OR (95% CI)
Total	4010	26		1826	31	
SUD						
No	2610	21	ref=1	1169	23	ref=1
Yes	1400	37	2.12 (1.81-2.47)	657	44	2.65 (2.13-3.30)
SUD Subtype						
AUD	473	29	1.49 (1.19-1.87)	208	37	2.01 (1.46-2.78)
DA	453	41	2.53 (2.03-3.15)	227	48	3.09 (2.28-4.20)
AUD + DA	474	42	2.53 (2.03-3.16)	222	48	2.97 (2.16-4.09)
SU	500	47	3.08 (2.49-3.81)	256	53	3.63 (2.69-4.91)

AUD=Alcohol Use Disorder, DA=Drug Abuse, SU=Stimulant Use Disorder

MPH doser hos SUD+ och SUD-



Sammanfattning Studie III

Patienter med samtidig SUD förskrivs 40% högre MPH doser jämfört med dem som bara har ADHD

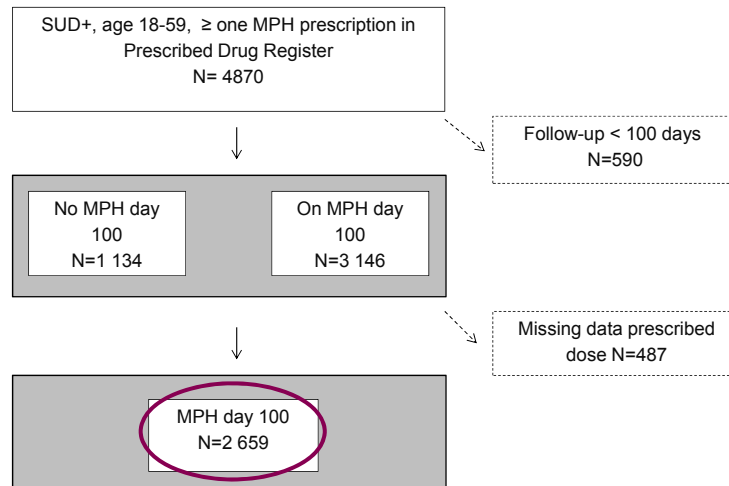
Patienter med SUD kvarstannar i MPH behandling i hög utsträckning och doserna stabiliseras över tid

Predictors of Adherence to Methylphenidate Treatment in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder

Charlotte Skoglund, Lena Brandt, Brian D'Onofrio, Catarina Almqvist, Maija Konstenius, Johan Franck, Henrik Larsson

Submitted

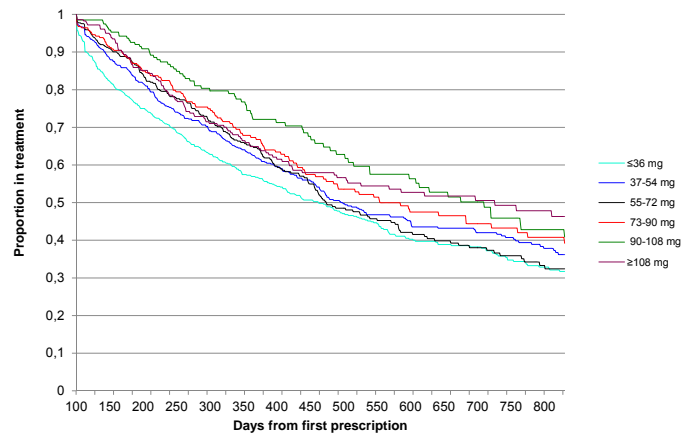
Studie population



Metod

- Mått
 - SUD Diagnos, MPH dos och Behandlingsavbrott
 - Patientrelaterade faktorer: kön, ålder, SUD subtyp, psykiatrisk samsjuklighet
 - Behandlingsrelaterade faktorer: Förskrivande läkares (sub)specialitet, MPH dos (sex doskategorier)
- Statistiska analyser
 - Cox regression; tid till första behandlingsuppehåll

Kvarstannande i MPH behandling



Sammanfattning Studie IV

MPH dos predicerar kvarstannande i behandling

Summering

- Hur är ADHD & SUD etiologisk relaterade?
→ Gemensamma genetiska faktorer bakom ADHD and SUD
- MPH förskrivning hos patienter med respektive utan SUD?
→ Högre MPH doser vid SUD
→ Doserna stabiliseras över tid
- Vilka faktorer predicerar kvarstannande i MPH behandling vid SUD?
→ MPH dos predicerar kvarstannande i behandling hos patienter med SUD

Tack!



Professor Johan Franck et al.,
Centre for Psychiatry Research,
Department of Clinical Neuroscience,
Karolinska Institutet



Assoc. Professor Henrik Larsson et al.,
Department of Medical Epidemiology
and Biostatistics,
Karolinska Institutet

Sources of Funding

Financial support was provided through the regional agreement on medical training and clinical research (K1426-2011) between Stockholm County Council and Karolinska Institutet