Substitutionsbehandling prövas mot amfetaminberoende

RESULTAT HITTILLS PEKAR PÅ MÖJLIGA FÖRDELAR, MEN FLER OCH STÖRRE STUDIER BEHÖVS

Victor Bloniecki Kallio, doktorand, AT-läkare, Karlskoga lasarett

Joar Guterstam, doktorand, ST-läkare

● joar.guterstam@ki.se

Johan Franck, professor, verksamhetschef; de båda sistnämnda Beroendecentrum Stockholm

Amfetaminberoende är ett allvarligt och relativt vanligt tillstånd som i dagsläget utgör en stor utmaning ur behandlingssynpunkt. En rad farmakologiska och icke-farmakologiska metoder har prövats utan tillfredsställande effekt. Ett behandlingsalternativ som diskuterats länge och fått förnyad aktualitet på senare år är s k substitutionsbehandling med centralstimulerande läkemedel. Substitutionsmedel används i dag med god effekt vid opiat- och nikotinberoende, och frågan är om detta går att översätta till beroende av centralstimulerande medel.

Antalet användare av amfetamin eller närbesläktade substanser som metamfetamin uppskattas globalt till drygt 34 miljoner människor [1]. I Sverige är amfetamin den näst mest använda illegala substansen efter cannabis. Bland personer som injicerar narkotika är det den vanligaste substansen, men amfetamin används även av individer som inte injicerar [2].

Det är svårt att få en exakt uppfattning om omfattningen av amfetaminanvändningen i Sverige. En ambitiös kartläggning genomförd av Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN) 1998 konkluderade att det fanns ungefär 26 000 »tunga missbrukare«, definierat som personer som injicerat narkotika under det senaste året eller använt narkotika dagligen de senaste fyra veckorna [3]. Av dessa uppgav 32 procent amfetamin som sitt primära missbruckspreparat, medan 28 procent huvudsakligen använde opiater.

Senare studier och indikatorer som vård- och kriminalstatistik talar för att antalet »tunga missbrukare« sannolikt ökat sedan 1998 [2].

En annan förändring som skett på senare år är att användningen av metamfetamin ökat. Detta amfetaminderivat utgjorde för 15 år sedan endast någon procent av de totala amfetaminbeslagen i Sverige, men andelen har under den senaste femårsperioden ökat till drygt 20 procent [2]. Metamfetamin upptäcks i dag inte sällan vid rutinprovtagning hos amfetaminanvändare i Stockholmsregionen, ofta utan att de själva känt till att de fått i sig annat än vanligt amfetamin.

Amfetamin aktiverar katekolaminerga system

Intag av amfetamin ger upphov till känslor av eufori, ökat självförtroende, vakenhet och energi. Effekterna varar i några timmar. Ett stort antal komplikationer till amfetaminanvändning finns beskrivna i litteraturen, bl a akuta tillstånd som kramper, stroke, myokardinfarkt och död [4]. Många av amfetaminets effekter beror på kraftfull aktivering av katekolaminerga bansystem i såväl centrala som perifera nervsystemet. Genom interaktion med bl a monoamintransportörer höjs nivåerna av främst dopamin och noradrenalin extracellulärt, både genom ökad utsöndring och minskat återupptag till det presynaptiska neuronet [5].

Amfetaminberoende definieras i diagnosmanualerna med hjälp av samma kriterier som för andra substansberoenden, t ex kontrollförlust, toleransökning och att droganvändningen går ut över andra delar av livet [6]. Amfetamin har hög beroendepotential, i synnerhet vid intravenöst intag. I jämförelse med alkohol och opiater är abstinenssymtomen vid avbrutet amfetaminintag dock relativt lindriga och karakteriseras främst av trötthet, nedstämdhet, oro och ångest [7].

Beroendets patofysiologi tycks involvera bl a störningar i hjärnans dopaminsystem. I både djurmodeller och humana PET-studier har minskade mesolimbiska dopaminnivåer påvisats efter amfetaminintag, förändringar som också kopplats till abstinensbesvärens svårighetsgrad [7, 8].

Substitutionsbehandling ska minska drogsuget

Tanken med substitutionsbehandling är att regelbunden tillförsel av ett preparat med liknande farmakodynamiska egenskaper som den använda drogen ska minska drogsuget och förhindra återfall i beroende. Principen utnyttjas framför allt vid opiatberoende (metadon och buprenofin) och nikotinberoende (nikotin).

Det har därför länge funnits förhoppningar om

HUVUDBUDSKAP

- Amfetaminberoende är ett relativt vanligt tillstånd i Sverige, för vilket det saknas effektiv behandling.
- Substitutionsbehandling med centralstimulantia är tänkt att minska drogsug samt återfall i beroende. Behandlingen har under de senaste åren prövats i ett antal kliniska studier.
- I Sverige är substitutionsbehandling delvis kontroversiell, möjligen beroende på tidigare negativa erfarenheter i samband med »legalförskrivning« på 1960-talet.
- I nuläget är evidensen för substitutionsbehandling vid amfetaminberoende begränsad, även om flera studier uppvisar potentiella fördelar med behandlingen. Fler och större studier krävs för att klarlägga behandlingens möjliga potential i klinisk praxis.

att regelbunden behandling med centralstimulantia skulle ha liknande terapeutiska effekter vid amfetaminberoende [9]. De vanligaste förslagen på substitutionspreparat vid amfetaminberoende är metylfenidat och dexamfetamin, substanser som bl a finns i långverkande beredningsformer och i dag används vid behandling av ADHD. Metylfenidats primära verkningsmekanism är blockerat återupptag av dopamin och noradrenalin från synapsklyftan, men det ger till skillnad från amfetamin inget ökat utflöde av dopamin ur cellen [10]. Dexamfetamin är den mest verksamma enantiomeren i vanligt racemiskt amfetamin och finns att tillgå i flera olika beredningar.

»Legalförskrivningen« mötte kritik på 1960-talet

Substitutionsbehandling av beroende medför ett antal risker: på grund av preparatens farmakodynamik har de ofrånkomligen en beroendepotential, vilket medför risk för medicinläckage och illegal användning. I Sverige har det historiskt funnits ett starkt motstånd mot substitutionsbehandling i allmänhet, och än i dag är sådan behandling delvis kontroversiell. Sannolikt kan en viss del av motståndet härledas till de misslyckade försöken med s k legalförskrivning på 1960-talet [11].

Legalförskrivningen var ett projekt som utgick från Stockholm och pågick mellan april 1965 och maj 1967 [12]. Idén initierades av läkaren Sven-Erik Åhström, och tanken var att förskrivning av narkotika skulle dels hjälpa den växande gruppen narkomaner att förbättra sin hälsa, dels reducera kriminaliteten. Totalt deltog 120 patienter, majoriteten med kriminell bakgrund, som under projektets två år fick narkotika utskriven regelbundet, främst amfetamin men även morfin och metadon. De deltagande patienterna hade i stort sett fri åtkomst till narkotikan, och totalt skrevs det ut 15 kg amfetamin och 3,3 kg opiater.

Experimentet mötte dock hård kritik, och snart hade alla involverade läkare förutom Sven-Erik Åhström hoppat av. Preparaten »läckte« ut från behandlingsprogrammet och inga av de förväntade positiva effekterna kunde observeras. Legalförskrivningen stoppades slutligen efter det att en ung flicka hittats död i april 1967 på grund av en överdos orsakad av narkotika från experimentet [11, 12].

Experimentet fick stor historisk betydelse

Legalförskrivningen pågick alltså under en relativt kort tid, men kom att få stor historisk betydelse. Under 1960-talet ökade den intravenösa narkotikaanvändningen i Sverige parallellt med att nya droger som cannabis introducerades. Samtidigt initierade polisläkaren Nils Bejerot en studie om narkotikapolitikens påverkan på narkotikaanvändning i Stockholm under åren 1965–1970, vilket utmynnade i ett avhandlingsarbete publicerat 1975 [13], där han menade att den tillåtande narkotikapolitiken var en avgörande orsak till »narkotikaepidemin« under 1960-talet.

Nils Bejerots slutsatser har kritiserats på grund av bristande empiriskt underlag [11, 12]. Hans användning av polisiär statistik kan t ex ha gett en snedvriden bild på grund av förändringar i polisens egna prioriteringar. Under 1960-talet ökade det intravenösa missbruket kraftigt i hela Europa, och amfetamin spreds till stora delar av Sverige. Ett kortvarigt experiment i Stockholm kan knappast ha spelat någon avgörande roll i denna större utveckling.

Legalförskrivningen har ofta beskrivits som ett skräckexempel på de negativa konsekvenserna av substitutionsbehandling. Det är dock viktigt att påpeka att projektet inte var upplagt som en vetenskaplig studie utan som en humanitär insats som möjliggjordes av dåtidens liberala attityder till narkotikaanvändning [12]. Dess rutiner skiljer sig på avgörande sätt från t ex dagens läkemedelsassisterade behandlingsprogram för opiatberoende, och bör därför inte tas som bevis för att substitutionsbehandling med centralstimulantia är ogenomförbar.

Behandling av amfetaminberoende är under utveckling

I dagsläget finns ingen etablerad behandling med tillfredsställande effekt mot amfetaminberoende. De psykologiska behandlingsalternativ som har bäst evidens utgörs av kognitiv beteendeterapi och s k kontingensträning [14]. Båda dessa metoder har visst vetenskapligt stöd, men effekten är tyvärr begränsad med en återfallsfrekvens på över 50 procent efter 6 till 19 månaders uppföljning [15].

»I dagsläget finns ingen etablerad behandling med tillfredsställande effekt mot amfetaminberoende.«

För närvarande finns det inte heller något starkt vetenskapligt stöd för någon enskild farmakologisk behandling, trots att ett relativt stort antal läkemedel testats i kliniska prövningar under de senaste 20 åren. Preparat ur ett flertal läkemedelsgrupper har visat sig verkningslösa, däribland antipsykotika, antiepileptika och antidepressiva av SSRI-typ. Även substanser som ondansetron, modafinil, baklofen och flumenazil har testats utan att överträffa placebo [14].

Hittills har endast opioidantagonisten naltrexon, som är en etablerad behandling för alkoholberoende, uppvisat positiva resultat i mer än en klinisk prövning. Två randomiserade placebokontrollerade studier, från Sverige respektive Ryssland, har demonstrerat behandlingseffekter i form av lägre andel amfetaminpositiva urinprov, högre retentionsgrad och minskat drogsug efter tre månader [16, 17]. Vidare har laboratoriestudier visat att tillförsel av naltrexon före intag av amfetamin dämpar euforin och drogsuget [18, 19].

Nya studier av substitutionsbehandling

Under senare år har ett antal studier publicerats i syfte att utvärdera effekten av substitutionsbehandling för amfetaminberoende. De preparat som testats är metylfenidat och dexamfetamin.

År 2007 publicerades en studie från Finland som jämförde effekten av långverkande metylfenidat (54 mg/dag), det antipsykotiska läkemedlet aripiprazol (15 mg/dag) och placebo [20]. Alla patienter (n = 53) hade intravenöst amfetaminberoende och följdes upp under 20 veckor efter randomisering. Metylfenidat gav signifikant färre amfetaminpositiva urinprov än pla-

cebo, medan aripiprazol gav fler positiva urinprov än placebo [20]. Den gynnsamma effekten av metylfenidat var dock högst osäker i absoluta tal, eftersom över 90 procent av de planerade urinproven i samtliga behandlingsarmar antingen uteblev eller var positiva för amfetamin.

En svensk studie från 2013 utvärderade effekten av långverkande metylfenidat i högre doser (upp till 180 mg/dag) på både amfetaminberoende och ADHD-symtom jämfört med placebo. Deltagarna (n = 54), som alla var diagnostiserade med både ADHD och amfetaminberoende, rekryterades från svenska fängelser och följdes efter frigivning i öppenvård under 24 veckor [21]. Patienterna som behandlades med metylfenidat uppvisade signifikant färre amfetaminpositiva urinprov, minskade ADHD-symtom och högre kvarstannande i behandling än placebogruppen.

»Substitutionsbehandling för amfetaminberoende är alltså fortfarande på ett experimentellt stadium.«

En nyligen publicerad studie jämförde effekten av långverkande metylfenidat (54 mg/dag) med placebo mot metamfetaminberoende hos individer som samtidigt genomgick beteendeterapi [22]. Deltagarna (n=110) följdes i 14 veckor, och resultaten visade ingen signifikant minskning av självrapporterad metamfetaminanvändning i slutet av behandlingsperioden, vilket var det primära utfallsmåttet i studien. Däremot uppvisade flera sekundära utfallsmått lovande resultat, bl a minskat drogsug och minskad metamfetaminanvändning sett över hela behandlingsperioden hos metylfenidatgruppen jämfört med placebogruppen.

Fler studier med skiftande resultat

Från Australien publicerades 2010 en studie som jämförde behandlingsresultaten av långverkande dexamfetamin (upp till 110 mg/dag) med placebo vid metamfetaminberoende [23]. Patienterna (n = 49) behandlades under 12 veckor, varefter medicineringen trappades ut. Metamfetaminanvändningen minskade i bägge grupperna utan att någon statistiskt signifikant skillnad kunde fastställas, även om det fanns en trend mot större minskning i dexamfetamingruppen. Vid längre tids uppföljning framkom signifikant minskning av beroendesymtom, lindring av abstinenssymtom och högre retentionsgrad i studien hos dexamfetamingruppen jämfört med placebogruppen.

En amerikansk studie från 2011 utvärderade långverkande dexamfetamin mot metamfetaminberoende, dock i något lägre dos än i den australiska studien (60 mg/dag) [24]. Det primära utfallsmåttet var metamfetaminpositiva urinprov, och där fann man ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Däremot uppvisade de patienter som behandlats med dexamfetamin signifikant minskning av både abstinenssymtom och drogsug jämfört med placebogruppen.

De refererade studierna har således haft trender i positiv riktning eller sett lovande effekter på sekundära utfallsmått. Vissa andra studier har dock haft mer genomgående negativa resultat.

I ett försök att replikera resultaten från den ovan nämnda finska studien [20] randomiserades 79 patienter från Finland och Nya Zeeland med amfetamin- eller metamfetaminberoende till metylfenidat (54 mg/dag) eller placebo. Inga skillnader mellan grupperna kunde identifieras vad gäller drogpositiva urinprov, även om metylfenidatgruppen hade något ökad retention i behandling [25]. En svårighet i studien var den generellt låga retentionsgraden, möjligen orsakad av att studiedeltagarna var tvungna att sju dagar i veckan infinna sig på beroendemottagningen för övervakad administration av läkemedlet.

En svensk studie från 2009 som undersökte effekten av långverkande metylfenidat (72 mg/dag) på ADHD-symtom och amfetaminberoende kunde inte uppvisa några skillnader jämfört med placebo hos patienterna (n = 24). Studien begränsades dock av studiepopulationens storlek [26].

Resultaten är inte entydiga

Sammanfattningsvis finns det i nuläget begränsad evidens för att substitutionsbehandling med centralstimulantia vid amfetaminberoende skulle ha positiva behandlingseffekter med avseende på missbruk, abstinensbesvär och drogsug. Vi har gått igenom de randomiserade kliniska prövningar som publicerats, och ett flertal studier uppvisar möjliga fördelar med behandlingen, men resultaten är inte entydiga.

De flesta studier är negativa vad gäller primärvariabeln, men resultaten tolkas ändå av författarna som lovande på grund av trender utan statistisk signifikans eller positiva utfall på sekundära variabler. De flesta studier använder positiva urintest som primär utfallsvariabel, ett binärt mått som tyvärr medför risk att missa kliniskt signifikanta reduktioner i konsumtionen: t ex kommer en patient som tar amfetamin varannan dag i stället för varje dag ändå att ha precis lika många positiva urinprov.

Behandlingen, i nuvarande utformning med de testade preparaten och doserna, förefaller hur som helst inte vara lika effektiv som substitutionsbehandling vid opiatberoende, den jämförelse som kliniskt ligger närmast till hands.

Fortfarande på experimentellt stadium

Substitutionsbehandling för amfetaminberoende är alltså fortfarande på ett experimentellt stadium. Samtliga publicerade randomiserade kliniska prövningar begränsas av små studiepopulationer, och flera studier saknar sannolikt statistisk styrka att upptäcka effekt (typ 2-fel). Vidare skiljer sig studierna åt med hänsyn till utförande och problemtyngd hos den studerade populationen samt val av preparat och dos.

En hypotes är att de effektiva doserna för beroendepatienter torde vara högre än vid behandling av exempelvis ADHD-patienter utan beroendediagnos, eftersom långvarig användning av centralstimulantia i missbruksdoser minskar den cerebrala känsligheten för dessa läkemedel [27].

En van amfetaminanvändare förbrukar inte sällan omkring 1 gram amfetamin per dygn, alltså drygt 10 gånger mer än de doser som ordinerats i flertalet behandlingsstudier. Detta kan jämföras med läkemedels-

behandling vid opiatberoende, där de terapeutiska doserna av metadon och buprenorfin ofta ligger betydligt närmare de doser av kort- och snabbverkande opiater som typiskt sett används under pågående missbruk. Substitutionsbehandlingen vid opiatberoende har dock den fördelen att för låg behandlingsdos ofta ger tydliga symtom på opiatabstinens, vilket är till stor hjälp vid dostitrering. Amfetaminabstinensen är inte alls lika påtaglig och kan därför inte i samma utsträckning utnyttjas för att hitta terapeutisk dos i det enskilda fallet.

Samsjuklighet med ADHD komplicerar

En komplicerande faktor när man ska tolka studierna för denna population är den vanligt förekommande samsjukligheten med ADHD [28]. En möjlig förklaring till de positiva behandlingseffekter som setts i vissa studier är att förbättringen beror på minskade ADHD-symtom hos de patienter som uppfyller kriterierna för denna diagnos, snarare än en specifik påverkan på beroendesymtom som drogsug och kontrollförlust.

En klinisk svårighet är att patienter med långvarig amfetaminanvändning med tiden kan utveckla koncentrationssvårigheter och impulsivitet, utan att ha den specifika utvecklingsanamnes som krävs för att diagnostiseras med ADHD. Av de publicerade studierna är det endast två som inkluderat enbart patienter med denna samsjuklighet [21, 26]. I övriga studier hade 15 procent [24] respektive 29 procent [22] av patienterna denna dubbeldiagnos, medan man i en studie exkluderade individer med tidigare diagnostiserad ADHD [23].

Huruvida substitutionsbehandling med centralstimulantia har positiva terapeutiska effekter för den större populationen med amfetaminberoende och inte endast för dem med samtidig ADHD-diagnos är således oklart.

Kombinationspreparat kan bli möjligt alternativ

Ett möjligt alternativ för framtida forskning är kombinerad behandling med ett centralstimulerande läkemedel och naltrexon. Prekliniska studier har visat att naltrexon via påverkan på opioidreceptorer i hjärnan dämpar de euforiska och förstärkande effekter som användning av höga doser metylfenidat ger upphov till [29]. Eventuellt skulle ett kombinationspreparat därför kunna minska risken för läkemedelsmissbruk och läckage av läkemedel till andra brukare. Eftersom både metylfenidat och naltrexon i enskilda studier uppvisat positiva resultat, skulle kombinationen också kunna förbättra behandlingsresultaten ytterligare. Detta återstår dock att visa i kliniska studier.

Studierna bör sträva efter större patientmaterial

För att i framtiden med större säkerhet kunna klarlägga en eventuell terapeutisk effekt av substitutionsbehandling vid amfetaminberoende krävs forskning med goda kliniska förutsättningar. En viktig faktor är att studierna bör sträva efter större patientmaterial. Trots kända svårigheter i rekrytering av behandlingspopulationen, som inte sällan är socialt marginaliserad, är detta avgörande för att kunna besvara forskningsfrågorna med rimlig statistisk säkerhet.

En annan utmaning är att identifiera de optimala terapeutiska doserna och beredningsformerna för substanserna. Det är möjligt att känsligheten för behandlingspreparaten skiljer sig åt beroende på tidigare exponeringsgrad för amfetamin, men även kön, ålder, samsjuklighet och genetiska faktorer kan tänkas spela roll. Långtidseffekter av substitutionsbehandling är också otillräckligt belysta i den tillgängliga litteraturen. Hur farmakologisk behandling på bästa sätt ska kompletteras med psykologisk behandling och de ofta nödvändiga sociala stödinsatserna är ytterligare frågor för framtida forskning.

När dessa frågor har belysts tydligare kan substitutionsbehandling förhoppningsvis visa sig bli en välbehövlig förstärkning av behandlingsarsenalen vid amfetaminberoende.

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DSU6

REFERENSER

1. World Drug Report 2014. Wien: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC); 2014.
2. Drogutvecklingen i Sverige 2014. Stockholm: Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning; 2014. CAN-rapport 144.
3. Olsson B, Adamsson Wahren C, Byqvist S. Det tunga narkotikamissbrukets omfattning i Sverige 1998. MAX-projektet, delrapport 3. Stockholm: Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN); 2001.
4. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: Amphetamines and related drugs of abuse. Emerg Med Australas. 2008;20(5):391-402.
5. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, et al. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. J Psychopharmacol. 2013;27(6):479-96.
6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
7. Franck J. Farmakologisk behandling av amfetaminberoende ännu på osäker grund. Läkartidningen. 2011;108(45):2304-7.
8. Koob GF. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. Neuropharmacology. 2009;56:18-31.
9. Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M et al. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD0096959.
10. Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. CNS Drugs. 2006;20(9):713-38.
11. Boekhout van Solinge T. The Swedish drug control policy. An in-depth review and analysis. Amsterdam: Center for Drug Research (CEDRO); 1997.
12. Lenke L, Olsson B. Drugs on prescription – the Swedish experiment of 1965–67 in retrospect. Eur Addict Res. 1998;4:183-9.
13. Bejerot N. Drug abuse and drug policy: an epidemiological and methodological study of drug abuse of intravenous type in the Stockholm police arrest population 1965-1970 in relation to changes in drug policy. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1975;256:3-277.
14. Blomström L, Guterstam J, Jayaram-Lindström N, et al. Missbruk/beroende av centralstimulantia. Psykiatristöd, Stockholms läns landsting, februari 2014. http://www1.psykiatristod.se/Psykiatristod/Psykiatriprogram/Narkotikaberoende/Missbruk-beroende-av-centralstimulantia/
15. Ling W, Mooney L, Hagglund M. Treating methamphetamine abuse disorder: experience from research and practice. Curr Psychiatr. 2014;13(9):36-42, 44.
16. Jayaram-Lindström N, Hammarberg A, Beck O, et al. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2008;165(11):1442-8.
17. Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, et al. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2012;169(5):531-6.
18. Jayaram-Lindström N, Konstenius M, Eksborg S, et al. Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence. Neuropsychopharmacology. 2008;33(8):1856-63.
19. Marks KR, Lile JA, Stoops WW, et al. Separate and combined impact of acute naltrexone and alprazolam on subjective and physiological effects of oral d-amphetamine in stimulant users. Psychopharmacology. 2014; 231(14):2741-50.
20. Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Föhr J, et al. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. Am J Psychiatry. 2007;164(1):160-2.
21. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. Addiction. 2014;109(3):440-9.
22. Ling W, Chang L, Hillhouse M, et al. Sustained-release methylphenidate in a randomized trial of treatment of methamphetamine use disorder. Addiction. 2014;109(9):1489-500.
23. Longo M, Wickes W, Smout M, et al. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence. Addiction. 2010;105(1):146-54.
24. Galloway GP, Buscemi R, Coyle JR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of sustained-release dextroamphetamine for treatment of methamphetamine addiction. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(2):276-82.
25. Miles SW, Sheridan J, Russell B, et al. Extended-release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addiction. 2013;108:1279-86.
26. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, et al. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. Drug Alcohol Depend. 2010;108(1–2):130-3.
27. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, et al. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. Am J Psychiatry. 2007;164(4):622-9.
28. Harstad E, Levy S. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Pediatrics. 2014;134(1):e293-301.
29. Zhu J, Spencer TJ, Liu-Chen LY, et al. Methylphenidate and μ opioid receptor interactions: a pharmacological target for prevention of stimulant abuse. Neuropharmacology. 2011;61(1–2):283-92.

SUMMARY

Amphetamine dependence is relatively common in Sweden and it is the most frequently used substance among patients with intravenous drug abuse. Current treatment options are limited but recently substitution therapy with psychostimulant medication has been evaluated in several clinical trials. Such treatment is controversial in Sweden, perhaps due to the failure of experimental prescription of psychostimulants in the 1960s. Recent clinical trials however indicate that structured treatment programs with psychostimulants might have positive effects, although the results are inconsistent and the evidence base is still limited. Future research is needed in order to determine the potential role of substitution therapy for amphetamine dependence in clinical practice.