

Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat mot uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) hos kriminella med amfetaminberoende

"Håga-projektet"

Maija Konstenius, psykolog Beroendecentrum Stockholm; doktorand vid Institutionen för klinisk neurovetenskap, KI

Johan Franck, verksamhetschef Beroendecentrum Stockholm; professor, KI

1. INTRODUKTION

Det är välkänt att återfallsrisken i brott är hög samt att det finns ett starkt samband mellan kriminalitet och missbruk. Kriminalvårdsverkets (KVV) rapport från 2005 uppger att 62 av en grupp av 100 undersökta manliga interner hade använt och fortfarande använde droger. I en kanadensisk studie uppgav 80 % av personer som återfallit i brott inom ett år från frigivning, någon form av problem med alkohol eller droger (Zamble & Quinsey, 1997). Missbruket är den största enskilda faktorn som påverkar återfallsrisken i brott.

Tidig debutålder i missbruk och i kriminalitet är riskfaktorer för en kriminell livsstil. Debutålder för missbruk bland 100 undersökta återfallsbrytare (KVV, 2005) var 13 år. Män med högsta återfallsfrekvensen, fyra fängelsedomar eller fler, hade debuterat i missbruk tidigare än andra, i genomsnitt vid drygt 10 års ålder (KVV, 2005).

Samtidigt har det visats att hos personer med Uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) är missbruksdebuten tidigare och missbruksstilen intensivare jämfört med andra missbrukare (Carrol and Rounsaville, 1993; Millberger et al, 1997, Hornig et al, 1998). Man kan således misstänka hög förekomst av ADHD i gruppen med hög återfallsrisk.

1.1. ADHD och kriminalitet

ADHD är en utvecklingsrelaterad funktionsnedsättning som för ett flertal innebär signifikanta problem under hela livet. ADHD karaktäriseras av uppmärksamhetsproblem, impulsivitet, hyperaktivitet och psykisk instabilitet, vilket innebär stora problem både i relationer och i skolan/arbetslivet. Flera studier visar att det finns ett starkt samband mellan ADHD, uppförandestörning, antisocial personlighetsstörning och kriminalitet i vuxen ålder (Rasmussen & Gillberg, 2000; Söderström et al. 2005). Ca 25 % av barn med ADHD fyller kriterierna för ASP i vuxen ålder och i synnerhet barn med hyperaktivitet/impulsivitet löper större risk att hamna i missbruk och kriminalitet (Socialstyrelsen, 2002).

Förekomst av Undersökningar i Sverige och utomlands har visat att nästan hälften av unga lagöverträdare (Rosler et al. 2004) och ca 30 % av vuxna manliga interner fyllde diagnoskriterierna för ADHD (Young et al. 2010, Ginsberg et al. 2010). Komorbiditet med ADHD och andra psykiatriska tillstånd och sociala svårigheter är hög. Ångeststörningar och depression finns överrepresenterade både hos barn och vuxna med ADHD (Hornig, 1998; Barkley 1998).

1.2 Missbruk hos personer med ADHD

Forskningen har visat att ADHD är en riskfaktor för utveckling av missbruk och beroende och att samtidig uppförandestörning ökar risken för missbruk (Lynskey & Hall, 2001; Wilens et al, 2000; Biederman, 2003, Lee et al. 2011). Livstidsrisken för att utveckla alkohol- eller narkotikaberoende är ungefär dubbelt så hög för vuxna med ADHD utan behandling (57 %) jämfört med normalpopulationen (27 %). (Biederman et al. 1995, 1998; Wilens et al. 2003).

Det finns också en ökad risk för övergång från alkoholmissbruk till narkotikamissbruk och narkotikaberoende hos tonåringar med ADHD (Biederman, 1998).

1.3 ADHD hos missbrukare

Prevalensen av ADHD bland personer med alkohol- eller narkotikamissbruk varierar mellan olika studier beroende på metod och målgrupp. Levin et al. (1998) utredde 281 kokainmissbrukare som sökte vård och fann att 10-15 % hade haft ADHD i barndomen och fyllde diagnoskriterierna även i vuxen ålder (10 % hade symtom före 7 års ålder, 15 % om man räknade fallen där symtomen blev tydliga på lågstadiet). Dessutom fyllde 79 % av personer med ADHD kriterierna för en Axel II diagnos, 52 % av dem hade en antisocial personlighetsstörning.

Schubiner et al. (2000) undersökte 200 slumpmässigt valda patienter från två behandlingscentra för missbrukare och fann att 24 % av dessa uppfyllde DSM-IV kriterierna för ADHD (prevalens för män var 28 %, för kvinnor 19 %), av dessa hade 2/3 dessutom en komorbid uppförandestörning. Tims et al. (2002) fann att 38 % av 600 tonåringar som sökte vård för cannabisberoende fyllde kriterierna för ADHD. En nyligen publicerad meta-analys av prevalensstudier fann 23,4 % punktprevalens av ADHD hos personer med missbruk/beroende (van Emmerik-Oortmerssen et al. 2011).

Personer med ADHD riskerar allvarligare beroendutveckling (Biederman et al, 1997; Wilens et al. 1998), genomgår fler behandlingstillfällen (Carrol and Rounsaville, 1993) och tar längre tid till remission från missbruk/beroende (Wilens et al. 2001, 2007).

Det har föreslagits att användning av alkohol och narkotika bland personer med ADHD eller andra psykiatriska problem i viss avseenden kan betraktas som ett slags självmedicinering (Khantzian, 1984).

1.4 Behandling

Centralstimulerande (CS) läkemedel är förstahandspreparat för behandling av ADHD - symtom både hos barn och vuxna och har funnits vara effektiva i upp till 78 % av fallen (Wilens, 2003).

Randomiserade dubbelblinda studier av läkemedelsbehandling för ADHD hos personer med samtidigt missbruk/beroende har hittills inte entydigt kunnat visa effekt på ADHD-symtom (Schubiner et al, 2002; Carpentier et al. 2005; Levin et al. 2006, 2007; Konstenius et al. 2010). Däremot tyder öppna icke-blindade studier på att kokainmissbrukare med ADHD får viss symtomreduktion när de behandlas med metylfenidat i kombination med samtalsbehandling i grupp (Levin et al, 1998), med andra CS-preparat och samtalsbehandling (Castaneda et al 2000; Riggs et al. 1996) eller med bupropion och samtalsbehandling (Levin et al, 2002; Riggs et al, 1998). Resultat från behandlingsförsök tyder dessutom på att behandling av ADHD-symtom, med CS eller med bupropion minskar suget och missbruket både hos unga och vuxna kokainmissbrukare (Levin et al. 1998, 2002; Riggs et al 1996).

2. Syfte

Syftet med denna kliniska prövning var att undersöka huruvida långtidsverkande metylfenidat i kombination med samtalsbehandling (återfallsprevention) för amfetaminberoende fängelsedömda män med ADHD signifikant minskar risken för återfall i missbruk, jämfört med placebo och samtalsbehandling. Som primär utfallsvariabel valdes andel urinprover med spår av narkotika. Eftersom andelen bortfall i placebogruppen kunde befaras bli stor skulle även tid till återfall analyseras. Prövningen inriktade sig på vanekriminella och även behandlingens effekt på återfall i brott skulle utvärderas eftersom det ofta är kopplat till missbruk.

3. Metod

3.1 Procedur

Studien var en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning med parallella grupper omfattande 2 x 27 personer. Varje patient genomgick en initial intervju med läkare och psykolog för ställningstagande till inklusions- och exklusionskriterier, varefter beslut fattades om fortsatt utredning. Två veckors dokumenterad drogfrihet (urinprover utan spår av narkotika) krävdes före inklusion i studien. Om patienten inkluderades i prövningen randomiserades han till antingen placebo eller metylfenidat (Concerta) 14 dagar före frigivning från anstalten. Två gånger per vecka under den 24 veckor långa behandlingsperioden hämtade studiedeltagaren 2-4 dagars dos av metylfenidat/placebo, samt lämnade övervakade urinprover. Ett av urinproverna per vecka omfattade endast amfetamin medan det andra omfattade såväl amfetamin som andra droger. En gång per vecka fyllde deltagarna i en skattningsskala för ADHD-symtom. Behandlingsperioden innefattade 18 behandlingssamtal. Under de första 12 veckorna genomfördes återfallspreventionsprogram och därefter ett stödsamtal varannan vecka.

Tabell 1. Inklusions- och exklusionskriterier för prövningen

<i>Inklusionskriterierna</i>
➤ myndig man mellan 18 och 65 år
➤ skriftligt informerat samtycke
➤ uppfyllde kriterierna för amfetaminberoende, hade använt amfetamin minst 12 dagar under de senaste tre månaderna före intagning på kriminalvårdsanstalten
➤ uppfyllde diagnoskriterierna för Uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (ADHD) enligt DSM-IV
➤ intagen på svensk kriminalvårdsanstalt
➤ adress och telefonnummer i storstockholmsområdet där deltagaren kunde nås
➤ ordnat boende
<i>Exklusionskriterierna</i>
➤ beroende av opiater, alkohol, cannabis eller bensodiazepiner under det senaste året innan inklusion
➤ andra psykiska sjukdomar (utöver missbruk/beroende) vilka bedömts som allvarliga eller kontraindicerande (Tourettes syndrom, demens, djup depression med suicidtankar, akuta psykotiska symptom, kroniska schizofrena syndrom)
➤ pågående behandling med MAO-hämmare, bensodiazepiner eller neuroleptika
➤ akut abstinenssyndrom oavsett orsak
➤ känd hjärtrytmrubbning
➤ tidigare slaganfall
➤ allvarlig somatisk sjukdom (tumörsjukdom, måttlig till svår hypertoni med blodtryck >150/95, glaukom, avancerad arterioskleros, hjärtsjukdom, levercirrhos eller annan sjukdom som bedömts utgöra en risk)
➤ känd överkänslighet mot metylfenidat
➤ spår av narkotika i urinen under de två senaste veckorna innan inklusion

Insättning av läkemedel påbörjades med dosen 18 mg och titrerades upp till maximalt 180 mg under loppet av 19 dagar enligt ett schema (Tabell 2.) Dosreduktion var tillåten.

Tabell 2. Schema för läkemedelsinsättning

Dag	T Concerta/placebo	mg	Antal kapslar
1-3	T Concerta/placebo	18	1x1
4-6	T Concerta/placebo	36	1x1
7-10	T Concerta/placebo	36	2x1
11-14	T Concerta/placebo	36	3x1
15-18	T Concerta/placebo	36	4x 1
19- 168	T Concerta/placebo	36	5x 1

3.2. TIDSSHEMA

Tillstånd från LäkeMedelsverket (EudraCTnr 2006-002249-35) beviljades 2006-10-26 och studien godkändes av Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm 2006-05-31 med diarienummer 2006/585-31/2. Studien beräknades starta i november 2006 och pågå till och med oktober 2008. Rekryteringen gick dock långsammare än beräknat och studietiden förlängdes. Den första deltagaren inkluderades mars 2007 och den sista i februari 2011.

3.3 TESTER OCH INSTRUMENT

I tabell 3. presenteras ett schematiskt översikt för de mätningar som gjordes under studiens gång.

Fysikalisk undersökning

En allmän fysikalisk undersökning (kroppsundersökning) ägde rum vid screeningtillfället för att ta ställning till deltagarens allmänna hälsotillstånd samt fastställa att deltagaren ej uppfyllde några exklusionskriterier. Vikt, puls och blodtryck undersöktes en gång per vecka.

Blodprov

Blodprov togs vid screening samt en gång var fjärde vecka under behandlingstiden. Syftet var att följa plasmakoncentration av studieläkemedlet och stresshormoner samt markörer för alkoholkonsumtion. Blodvärden inkluderade helblodsräkning, differentialräkning och trombocyter, vid screening även thyroideaprover. Blodprovet analyserades på Avdelningen för klinisk kemi vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Urinprov

Övervakade urinprov togs under utredningen, och två gånger per vecka före inklusion och två gånger per vecka under behandlingstiden. Urinprovet utgör studiens primära utfallsmått: (andelen urinprover utan spår av narkotika av 48 möjliga) samt ett av de sekundära måtten (spår av metylfenidat för att mäta följsamheten). Urinproverna analyserades på avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna.

Tabell 3. Schematisk översikt av studien uppdelad på screeningstillfälle och behandlingsperiod

	<u>Screening och</u> <u>Baslinjemätning</u>	<u>Inklusion</u> <u>Dag 1</u>	<u>Behandling</u> <u>Vecka 1-24</u>
Fysikalisk undersökning	X		
Blodprov (vecka 4, 8, 12, 16, 20, 24)	X		(X)
Urinprov (2 ggr per vecka under v 1-24)	X	X	X
DSM-IV intervju (beroendekriterier samt SCID I och II)	X		
ASI intervju (vecka 1,12, 24, 36, 48)	X		(X)
CAARS:SV självskattning	X	X	X
CGI		X	X
Sug		X	X
Neuropsykologisk screening (vecka 4, 12, 24)	X		(X)
Biverkningar		X	X
Vikt + puls + bltr (vecka 1-12: 1 gång per vecka, vecka 13-24: var 4:e vecka)	X	X	(X)

DSM-IV intervju

Intervju enligt diagnosinstrumentet DSM-IV (SCID I och II; APA, 1996) gjordes för diagnosen substansberoende samt för övrig psykiatrisk problematik.

ASI

ASI (Addiction Severity Index; McLellan, 1992; Andréasson, Lindström, Armelius, Larsson, Berglund, Frank, Bergman, Rydberg, Zingmark, Tengvald, 1999) är en omfattande strukturerad manualbaserad intervju, som omfattar sju dimensioner av beroendeproblematik. Intervjun gjordes vid screening och två gånger under studietiden (efter 12 respektive 24 veckor).

CAARS

Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS; Conners et al. 1999) inventerar ADHD symtom hos vuxna och täcker ADHD symtom av ouppmärksamhet och hyperaktivitet/impulsivitet i DSM-IV samt ger en ADHD index. CAARS skalor (både själv- och observatörsskattning) är reliabla mätmetoder dvs. de mäter med en bestämd grad av tillförlitlighet de begrepp för vilka de utvecklades att mäta. Reliabilitetsstudier förknippade med CAARS beskrivs i flera studier (se t ex Erhardt et al., 1996).

Drogsug (craving)

Ett kort frågeformulär modifierad from the Desire for Alcohol scale (Love et al., 1998) användes för att följa upplevelsen av drogsug.

ASRS

Världshälsoorganisationens (WHO) Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS; Kessler et al. 2005) består av de 18 kriterierna enligt DSM-IV. Del A innehåller de sex frågor som visat sig mest prediktiva, och del B innehåller de återstående 12 frågorna. Del A har reliabilitet för inre konsistens $r = 0.63-0.72$ och test-retest reliabilitet $r = 0.58-0.77$. Symtomchecklistan på 18 frågor ger en indikation på hur stor symtombelastningen är, dvs både antal och typ av symtom som patienten lider av. ASRS ger också en indikation på hur ofta symtomen förekommer och därmed en fingervisning om graden av funktionsnedsättning. Totalpoängen sträcker sig mellan 0 och 72. Precis som i DSM-IV handlar 9 påståenden om subtypen ”ouppmärksamhet” (fråga 1–4, 7–11) och 9 påståenden om subtypen ”hyperaktivitet/impulsivitet” (fråga 5, 6, 12–18). Vid mer än 17 poäng i någon av dessa två subtyper är det sannolikt att personen uppfyller diagnoskriterierna, och vid mer än 24 poäng är det mycket sannolikt.

Wender Utah Rating Scale (WURS)

WURS är en retrospektiv självskattningsskala för ADHD-symtom i barndomen där man skattar mellan 0 (inte alls eller mycket litet) till 4 (våldigt mycket). Split-half reliabilitet beräknad med Spearman-Brown är $r = .90$. Tjugofem frågor med ett gränsvärde på 46 poäng eller högre identifierade 96% av vuxna med ADHD. Specificiteten beräknades till 96% samt sensitiviteten till 96% (Ward et al. 1993).

OQ45

Outcome questionnaire-45 är en självskattningsskala som mäter psykiatriska symtom och är avsedd att användas vid upprepade mätningar (Lambert et al. 2005; Wennberg et al. 2010).

3.4 Utfallsmått

Det **primära utfallsmåttet** var andelen urinprover (av 48 möjliga) som var negativa med avseende på narkotika (amfetamin, opiater, bensodiazepiner, THC, kokain, dextropropoxifen, buprenofin).

Sekundära utfallsmått var:

- självrapporterade ADHD-symtom i CAARS/ASRS (både ITT-analys och completers-analys)
- minskning av ADHD-symtom i Clinical Global Severity Index (CGI)
- tid till återfall (första urinprov med spår av narkotika)
- återintagning på anstalt, annan lagföring för brottmål eller självrapporterad brottslighet
- kvarstannande i behandling
- följsamhet till medicinering (tablettträkning samt spår av metylfenidat i urin i gruppen som erhöll aktivt studieläkemedel)

- självrapporterat drogsug
- neuropsykologiska testresultat
- psykiatriska symtom mätt med OQ45

4. STATISTISK ANALYS

Tidigare prövningar av metylfenidat har visat minskning av ADHD-symtom hos barn i storleksordningen 20 % -enheter. Nollhypotesen är att det inte är någon skillnad i medelandelens prover utan spår av narkotika för de två grupperna (Concerta/placebo), alternativhypotesen att medelandelens prover utan spår av narkotika skiljer sig åt. Analyserna kommer att göras med principen ”intention-to-treat” vilket innebär att samtliga deltagare som påbörjat prövningen räknas med i det slutliga resultatet, även de som avbrutit i förtid. Inom beroendeforskning är det brukligt att uteblivna (oavsett orsak) urinprover betraktas som positiva. Eftersom andelen deltagare som uteblivit kan bli stor särskilt i placebogruppen kan en statistisk skevhet uppkomma som kan ge en fördel för effekten av metylfenidat. Av denna anledning kommer uteblivna urinprover viktas med 0,9 dvs. 9 av 10 av de uteblivna proven betraktas som positiva. För att med en statistisk styrka på 90 % och signifikansnivå 5 % (tvåsidigt test) kunna påvisa en skillnad på 0.2 mellan behandlingsgrupperna krävs 23 försökspersoner (FP) i varje behandlingsgrupp. För att kompensera för hög dropout ökades gruppstorleken med 20 % till 27 FP i varje grupp efter konsultation med statistiker. Skillnaden i medelproportion mellan behandlingsgrupperna analyseras med t-test, under förutsättning att kriterier för parametriska analysmetoder uppfylls. I annat fall kommer data analyseras med Wilcoxon's rangsummetest. Dessutom kommer tiden till första återfall analyseras som sekundär variabel.

5. Resultat

Studiepopulationen är översiktligt beskriven i tabell 4. Medelåldern var 43,5 år (spännvidd 21-63 år). Det stora flertalet var födda i Sverige (85%), majoriteten var ogifta och den genomsnittliga utbildningsnivån var 9 år. Nästan hälften av deltagarna var bostadslösa vid screening. Samtliga deltagare hade använt amfetamin under lång tid (i genomsnitt i 21 år). De två behandlingsgrupperna var jämförbara vad gäller demografisk data och andra basmätvärden.

ITT-analysen av den primära effektvariabeln dvs. andelen urinprover utan spår av narkotika, visade en signifikant skillnad mellan grupperna (MPH: Md=23%, n=27; Placebo:Md=16%, n=27; U=250, z =-1,985, P=0,047, r = 0,27). På liknande sätt hade metylfenidatgruppen fler amfetamin negativa urinprover (MPH: Md=23%, n=27; Placebo:Md=14%,n=27; U = 230, z=-2.340, P=0,019, r=0,32).

Tabell 4. Beskrivning av deltagarna utifrån demografiska data, missbruk och psykiatrisk samsjuklighet i procent eller i medelvärde (M) och standarddeviation (SD).

	N=54
Demografisk data	
Ålder (år) M (SD)	43,5 (10.5)
Gift eller sammanboende	33%
Hemlös	46%
Utbildning (år) M (SD)	9.6 (2.2)
Född i Sverige	85%
Hepatit	78%
Missbruk M (SD)	
Ålder för amfetamindebut (år)	18 (4.64)
Injektionsmissbruk	92%
Missbrukslängd (år): M (SD)	
Amfetamin	21(10.0)
Alkohol	6.5(9.6)
Heroin	2.6 (4.5)
Cannabis	5.3 (10.9)
Benzodiazepiner	3.1(5.56)
Psykiatrisk samsjuklighet	
Andel med axel I-diagnos	
Ångestsyndrom, aktuellt	24%
Depression, aktuell	7,5%
Ätstörning, aktuell	5%
Psykos, tidigare	12%
PTSD	3%
Andel med axel II-diagnos	
≥ 2 Axel II-diagnoser	20%
ADHD-symptom M(SD)	
ASRS totalt poäng A+B	52.0 (9.6)
ASRS – ouppmärksamhet	26.0 (6.2)
ASRS- hyperaktivitet/impulsivitet	25.48(4.63)
WURS totalt 25 frågor	60.22(4.55)
WAIS (uppskattad begåvningsnivå)	90 (9.91)
Kriminalitet	
Ålder vid första fängelsestraff	28.1 (9.1)
Antal fängelsestraff	11.4(8.0)
Total längd av fängelsestraff (månader)	68.1(67.1)

Samma mönster erhöles vid analys av andra droger (utom amfetamin) (MPH: Md=44%, n=27; placebo: Md=29%, n=27; U=242, z=-2,136, P=0,032, r= 0,29). Andelen av andra droger än amfetamin bland det totala antalet analyserade urinprov var: THC 3,7%, bensodiazepiner 2,3%, buprenorfin 2,3%, kokain 0,002%, opioider 0,002%. Ett prov kunde omfatta spår av flera droger.

Completers' analys uteslöts på grund av bristande statistisk styrka.

Flera sensitivitetstest genomfördes. För det första, under de två veckorna i fängelse saknades urinprover pga. t.ex. brist på personal, personal som inte följde studieprotokoll etc., dessa omkodades till negativa prover (utom när personen hade vägrat att lämna prov) och endast urin i öppenvårdsfasen analyserades. För det andra analyserades bara urinproverna i öppenvårdsfasen. Dessa analyser bekräftade och förstärkte resultaten.

Genomsnittligt kvarstannande i behandling för MPH gruppen var 51 dagar jämfört med 18 dagar för placebogruppen (U=176, z=-3,269, P=0,001, r=0,44). Fyra patienter (två i varje arm) uteslöts efter sex positiva eller saknade urin och ytterligare en person ur MPH-gruppen som uteblev på tidigt stadium fick inte återansluta sig till studien. Tid (dagar) till första positiva urin för alla droger var signifikant kortare för placebogruppen Tid (dagar) till första positiva urin för alla droger var signifikant kortare för placebogruppen

(Md=17 dagar, n=27) jämfört med MPH gruppen (Md=22 dagar, n=27; (U = 239, Z = -2.187, P = 0.028, r = 0.30), liksom tiden till första urinprov positivt för amfetamin (MPH: Md=25, placebo: Md=16; U=188, z=-3,068, P = 0,002, r = 0,42).

De två behandlingsgrupperna skiljde sig inte med avseende på drogsug vid vecka 12 eller 24 med LOCF. Under titreringsfasen (vecka 1-4), minskad sugen mer i MPH-gruppen jämfört med placebogruppen. Denna skillnad nådde signifikans vid vecka tre (P=0,047).

När det gäller ADHD symtomen visade MPH-gruppen signifikant större förbättring CAARS: SV jämfört med placebogruppen; alla ADHD-symtom (95% konfidens interval (CI) = -13.38 to -2.62, df = 50, P = 0.004), ouppmärksamhet (95% CI = -7.0 to -0.46, df = 50, P = 0.026)

och hyperaktivitet (95% CI: -6,95 till -1,59, df=50, P=0,002). I MPH-gruppen, minskade 17 patienter (65%, n=26) symtom på ouppmärksamhet eller hyperaktivitet med minst 30%, vilket betraktas som kliniskt relevant minskning, jämfört med 7 patienter (27%, n=26) i placebogrupperna (P=0,012).

Det fanns inga signifikanta skillnader i förändringar i övriga psykiatriska symptom.

Biverkningarna var vanligen milda till måttliga. Tabell 2 visar frekvenserna för AE för de två behandlingsgrupperna.

Inga oväntade biverkningar rapporterades. I placebogrupperna avslutades medicinering för en patient pga. biverkningar och tre andra fick en dosreducering. I MPH-gruppen reducerades dosen för tre personer pga. biverkningar.

Det fanns ingen signifikant ökning av blodtryck, puls eller vikt från baslinjen till LOCF i MPH eller placebogrupperna och ingen signifikant skillnad i förändring i blodtryck eller puls mellan grupperna. Hjärtfrekvensen visade en tendens till ökning i MPH-gruppen.

Följsamhet i studieläkemedlet var 0,83 (SD 0,25) beräknat som en genomsnittlig andel av MPH positiva urinprover av alla urinprov i MPH-gruppen (saknade urinprover undantagna). Vid vecka 24 besökte 29 % av deltagarna i MPH-gruppen kliniken jämfört med 7,4% i placebogrupperna

6. Sammanfattning

I denna 24-veckors studie jämfördes 18-180 mg metylfenidat med placebo hos personer med amfetaminberoende och ADHD i anslutning till frigivning från ett kortare fängelsestraff. Behandling med metylfenidat minskade återfall i missbruk jämfört med placebo. Även självskattade ADHD-symtomen minskade signifikant. MPH - behandlade stannade kvar i behandling i större utsträckning än placebo-behandlade. Sammantaget ger resultaten stöd till att behandling med metylfenidat, under strukturerade former, kan användas även i denna notoriskt svårbehandlade grupp av patienter. Även om alla deltagare hade amfetamin som sin primära drog studerades effekten av behandling även för andra olagliga substanser eftersom drogberoende individer ofta använder mer än en typ av substans.

Projektet påbörjades 2007 då deltagare rekryterades från kriminalvårdsanstalten Håga. Eftersom rekryteringen gick långsammare än planerat inkluderades från 2008 även anstalterna Storboda och Täby. Bidragande orsaker till den långsamma rekryteringen kan ha varit att anstalterna ändrade säkerhetsklassificering under projektiden och tog emot andra kategorier av dömda än tidigare. Anstalten Håga fick exempelvis mottaga fler personer med planerad utvisning efter avtjänat straff. Många dömda till fängelsestraff från Stockholmsområdet placerades i övriga delar av landet. Det förekom också att personer som skulle delta i studien förflyttades till en annan anstalt under strafftiden pga. incidenter som inte var relaterade till studien. Ytterligare en bidragande orsak kan ha varit att utvecklingen de senaste åren har medfört ökade möjligheter till neuropsykiatrisk utredning och behandling vilket minskat intresset att delta i denna typ av forskningsstudier.

Den sista patienten rekryterades i februari 2011 och de sista laboratorieanalyserna var klara i augusti 2012. Därefter har arbetet handlat om data-analyser och rapportskrivning. Publikation i en internationell tidskrift är under arbete.

Utöver läkemedelsprovningen innefattade projektet även utbildning riktad till kriminalvårdens medarbetare på anstalterna, med fokus på grundläggande kunskaper om missbruk, beroende, ADHD, autismspektrumstörning samt bemötande av personer med sådana problem.

Samarbetet med anstalterna fungerade utmärkt. Periodvist gick rekryteringen trögt vilket får betraktas som förhållandevis normalt vid kliniska provningar. Under projekttiden inleddes samarbete med uppsökarna på häkten i Stockholm som gjorde en mycket värdefull insats för att informera intagna som kunde komma i fråga för projektet.

Vi som arbetat med projektet vill rikta ett varmt tack till alla de personer inom Kriminalvården och Beroendecentrum Stockholm som har bidragit till att projektet varit möjligt att genomföra. Vi har mött många personer med stort engagemang för att förbättra livsvillkoren för utsatta personer. Framför allt tackar vi alla deltagare i projektet. Vår förhoppning är att projektet bidragit till att förbättra livskvaliteten för er.

7. REFERENSER

APA, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1997, Washington DC: American psychiatric association.

Barkley RA, Developmental course, adult outcome and clinic referred ADHD adults. Attention - Deficit hyperactivity disorder. A Handbook for diagnosis and treatment. 2nd edition, Mash E, Barkley RA., ed New York: Guilford Press, (1998) 186-224

Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S, Thornell A, Pfister K, Jetton JG, Soriano J. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997 Jan 36(1) 21-9.

Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol use and dependence. *Biol Psychiatry.* 1998 Aug 44(4) 269-73.

Biederman J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: Findings from longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psych.* 2003 64 (suppl 64) 3-8.

Carpentier PJ, de Jong C, Dijkstra B, Verbrugge C, Krabbe P *Addiction*, 2005 100, 1868–1874

Carroll K, Rounsaville B. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatry.* 1993 Mar-Apr;34(2):75-82.

Castaneda R, Levy R, Hardy M, Trujillo M. Long-acting stimulants for the treatment of attention-deficit disorder in cocaine-dependent adults. *Psychiatr Serv.* 2000 Feb 51(2) 169-71.

Conners, C., Erhardt, D., and Sparrow, E., 1999. *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS): Technical Manual*, Multi-Health Systems, North Tonawanda, NY

Conners C, Epstein D, Parker J, Sitarenios J, Sparrow G, Erhardt EK, Self-ratings of ADHD Symptoms in Adults: I. Factor Structure and Normative Data. *Journal of Attention Disorders*. Vol.3(3), Oct 1999, pp. 141-151.

Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, Brink W, Smitc F, Crunelle C, Swets M, Schoevers R, Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2012, 122 11– 19

Erhardt D, Conners JN, Parker CK., Sitarenios J, Epstein G, Self-ratings of ADHD Symptoms in Adults: II. Reliability, Validity, and Diagnostic Sensitivity. *Journal of Attention Disorders*. 1999, Oct 3(3) 153-158

Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindfors N, *BMC Psychiatry* 2010, 10:112

Horner B, Scheibe K. Prevalence and implications of attention-deficit hyperactivity disorder among adolescents in treatment for substance abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jan 36(1) 30-6.

Hornig M. Addressing comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998, 59 Suppl 7:69-75.

Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *Psychol Med*. 2005 35:245-56.

Khantzian E. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov 142(11) 1259-64.

Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J, Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study *Drug and Alcohol Dependence* 2010, 108 130–133

Lambert M, Harmon C, Slade K, Whippe K, Hawkins E, Providing Feedback to Psychotherapists on Their Patients' Progress: Clinical Results and Practice Suggestions *JCLP/In Session*, 2005 Vol. 61(2), 165–174.

Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K, Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2011 Apr 31(3) 328-41

Levin F, Evans S, Mcdowell D, Kleber H. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1998 Jun 59(6) 300-5.

Levin F, Evans S, Kleber H. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Sept 52(1):15-25.

Levin F, Evans S, Mcdowell D, Brooks D, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis*. 2002 21(2):1-16.

Levin F, Evans S.M, Brooks D, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV, Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo, *Drug Alcohol Depend*. 2006. 81: 137–148.

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(1) 20-9.

Love, A., James, D. & Willner, P. A comparison of two alcohol craving questionnaires, *Addiction*, 1998, 93, 1091-102.

Lynskey MT, Hall W. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: Is there a causal link? *Addiction*. 2001 Jun 96(6) 815-22.

McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat*. 1992 9(3) 199-213.

Millberger S, Biederman J, Faraone S, Wilens T, Chu M, Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *American Journal on Addictions* 1997, 6 (4):318–329.

Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Nov 39(11) 1424-31.

Riggs PD, Thompson L, Mikulich SK, Whitmore E, Crowley T. An open trial of pemoline in drug-dependent delinquents with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Aug 35(8) 1018-24.

Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Dec 37(12) 1271-8.

Rosler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Hengesch, G. Schneider, M., Supprian, T., Schwitzgebel, P. Pinhard, K., Dovi-Akue, N. Wender, P., Thome, J. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Dec 254(6) 365-71.

Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, Schwitzgebel P, Pinhard K, Dovi-Akue N, Wender P, Thome J. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Dec;254(6):365-71.

Rydén-Lodi B, Stattin H, af Klintberg B, Återfallsbrytare-vilka var de? Rapport 16 , 2005, Norrköping: Kriminalvårdsstyrelsen

Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, Schoener EP, Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry*. 2000 Apr;61(4):244-51.

Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002 Aug; 10(3):286-94.

Söderström, Sjödin, Carlstedt, Forsman, The childhood-onset neuropsychiatric background to adulthood psychopathic traits and personality disorders. *Compr Psychiatry*. 2005 Mar-Apr; 46(2):111-6.

Tiffany S, Singleton E, Haertzen C, Henningfield J. The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 1993 Dec;34(1) 19-28.

Tims FM, Dennis ML, Hamilton N, J Buchan B, Diamond G, Funk R, Brantley LB. Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. *Addiction*. 2002 Dec 97 Suppl 1:46-57.

Young S. Gudjonsson G, Wells J, Asherson P, Theobald D, Oliver B, Scott C, Mooney A, *Personality and Individual Differences* 46 (2009) 265–269

Ward M, Wender P, Reinhart F, The Wender Utah Rating scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 1993, 150: 883-890

Wennberg P, Philips B, de Jong K, The Swedish version of the Outcome Questionnaire (OQ-45): Reliability and factor structure in a substance abuse sample. *Psychology and psychotherapy*, 2010 83 (3) 325 -329

Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents and adults. Ed. T. Brown, American Psychiatric Press. 2000: 319-39.

Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1) 179-85.

Wilens TE, Kwon A, Tanguay S, Chase R, Moore H, Faraone S, Biederman J, Characteristics of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Plus Substance Use Disorder: The Role of Psychiatric Comorbidity. *The American Journal on Addictions*, 2005 14:319–327

Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. 2011, Oct, 11(10) 1443-1465.

Zamble E, & Quinsey V L *The criminal recidivism Process* Cambridge: Cambridge University press, 1997.