

ADHD-projektet på Norrtäljeanstalten

Slutrapport 2013-12-30



Projektnummer 6104/2009-305 F27&28

Ylva Ginsberg, leg. läkare, specialist i psykiatri, medicine doktor,
projektledare

Nils Lindefors, verksamhetschef och överläkare, Psykiatri Sydväst;
professor, Karolinska Institutet, Institutionen för klinisk neurovetenskap,
projektansvarig

1. INTRODUKTION

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) är ett vanligt utvecklingsrelaterat tillstånd med hög ärftlighet och tidig debut under barndomen. ADHD leder ofta till genomgripande, kroniska och funktionsnedsättande symtom över hela livsspannet (1). Kärnsymtomen vid ADHD utgörs av regleringssvårigheter vad gäller uppmärksamhet, aktivitetsnivå och impulser och även emotioner, medförande genomgripande kognitiva, emotionella och funktionella nedsättningar med försämrade prestationer i bl.a. skola och arbetsliv, fungerande i hemmet, upprätthållande av sociala relationer och självskattad livskvalitet (2, 3).

Annan samtidig psykisk sjukdom är mycket vanlig vid ADHD, både hos barn och vuxna. Ungefär 80% av vuxna med ADHD beräknas uppfylla minst en annan psykiatrisk diagnos och i medeltal har de tre ytterligare psykiatriska diagnoser; oftast depressions- och ångestsyndrom, bipolär sjukdom, bulimi, olika typer av personlighetsstörning, bl.a. borderline personlighetsstörning och antisocial personlighetsstörning (ASPD) liksom substansmissbruk (substance use disorder, SUD) (4). När man i studier jämfört missbrukare med och utan ADHD, har man observerat att missbrukare med ADHD har en jämförelsevis lägre debutålder i missbruk, ett missbruk som snabbare går över i beroende och de har svårare att bli drogfria än missbrukare utan samtidig ADHD, fler behandlingstillfällen och längre tid till remission från missbruk/beroende (5).

Somatiska tillstånd är också vanligare vid ADHD, bl.a. övervikt, migrän, astma och kroniska smärttillstånd (6).

1.1 ADHD och antisocialitet

Prospektiva gruppstudier av barn med respektive utan ADHD och retrospektiva fall-kontrollstudier av vuxna fängelseintagna, visar att ADHD i barndomen ökar risken mellan fyra och nio gånger att senare i livet begå brott som leder till fängelsedom i jämförelse med dem utan ADHD – med andra ord en betydande riskökning (7-10). Risken för kriminalitet ökar främst när det förutom ADHD föreligger samtidig uppförandestörning (Conduct Disorder = CD).

Man har sett att barn som har ADHD med uttalad impulsivitet, låg frustrationstolerans, aggressionsutbrott, bristande känslomässig reglering och skolmisslyckanden oftare utvecklar trottsyndrom (Oppositional Defiant Disorder =

ODD). ODD innebär ett mer genomgripande mönster av negativistiskt och fientligt beteende, betydligt mer än "vanligt" trots som är en del av den normala utvecklingen. ODD kan i samspel med negativa faktorer som till exempel negativ uppväxtmiljö, övergå till CD som ses som en förelöpare till ASPD. Kombinationen ADHD+ CD ökar dessutom risken för utveckling av SUD, misslyckanden i skola och arbetsliv och ökar på så vis risken för kriminalitet i vuxen ålder. Särskilt den form av CD som debuterar tidigt (före tio års ålder) och som kvarstår i vuxen ålder är starkt kopplad till antisocialt beteende (11). När man i studier jämfört dem med både ADHD och CD med dem som hade bara ADHD eller CD såg man att gruppen med ADHD + CD hade en mer malign utveckling med en bredare och allvarigare repertoar av antisociala aktiviteter som var mer persisterande över tid. Det har föreslagits att genetiska mekanismer, så kallade pleiotropier kan förekomma, där en uppsättning gener kan uttryckas som flera olika symtom- och beteendefenotyper, ADHD/ODD/CD/SUD, beroende på inverkan av olika miljöfaktorer (12). Med andra ord; triaden ADHD, CD och SUD är prognostiskt mycket ogynnsam och indikerar behov av tidig igenkänning och kraftfulla insatser som syftar till att förebygga en antisocial utveckling hos dessa barn och ungdomar som befinner sig i riskzonen.

1.2 ADHD hos fängelseintagna

ADHD förefaller vara upp emot 10 gånger vanligare hos fängelseintagna män (25-45%) (13) än i normalbefolkningen (2,5–4%) (1). Betydligt färre kvinnor än män sitter i fängelse, men även bland kvinnliga intagna är ADHD vanligt. Svenska studier indikerar att cirka 30% av kvinnliga fängelseintagna har ADHD (14, 15). Denna stora ansamling av ADHD bland fängelsedömda pekar på potentiellt mycket allvarliga följder av ADHD, dels på individnivå, med stort lidande för individerna själva med ADHD och deras anhöriga, för brottsoffren och deras anhöriga, men även på samhällsnivå med avsevärda direkta och indirekta kostnader till följd av (obehandlad) ADHD.

1.3 Fängelseintagna med respektive utan ADHD

Psykisk ohälsa och missbruk är överlag mycket vanligt bland fängelseintagna och intagna med ADHD är en ännu mer belastad grupp än fängelseintagna utan ADHD, med högre psykiatrisk samsjuklighet, tidigare debut i missbruk och

kriminalitet, fler våldsbrott, mer rapporterad misskötsamhet och snabbare återfall i brott (13,16). Trots att ADHD är så vanligt och svårhanterligt i anstaltsmiljö, har de flesta länders rättssystem fram tills helt nyligen väsentligen förbisett ADHD (13).

1.4 Behandling av ADHD

ADHD är ett heterogent tillstånd där symtombild och funktionsnedsättningar varierar mellan individer, vilket sannolikt reflekterar en polygenetisk ärftlighetsgång där miljöfaktorer samverkar med generna och påverkar hur de kommer till uttryck i symtom och funktionsinskränkningar, liksom de många olika avvikelser man observerat i hjärnans struktur och funktion vid ADHD, med hjälp av hjärnabildningstekniker (17). Denna heterogena bild tillsammans med den höga samsjukligheten med andra psykiatriska och somatiska tillstånd, medför att ADHD bör betraktas som ett komplext (och oftast kroniskt) tillstånd som fordrar komplexa insatser. De flesta internationella behandlingsriktlinjer för vuxna med ADHD rekommenderar s.k. multimodala insatser med en kombination av farmakologiska och icke-farmakologiska interventioner (18), se Figur 1.



Figur 1. Exempel på multimodal behandlingsmodell för vuxna med ADHD

Enligt detta multimodala perspektiv skräddarsys insatserna med utgångspunkt från individens unika behov, förutsättningar och önskemål. Patienter som är välinformerade och medverkar aktivt i behandlingsplaneringen är det som

eftersträvas. I praktiken innebär det ofta en inledande behandling med läkemedel för ADHD och samexisterande tillstånd, där det gäller att beakta prioriteringsordningen av läkemedel. En tumregel är att först behandla det tillstånd som är mest akut, vilket kan innebära att om individen med ADHD har ett pågående missbruk, depression, bipolär sjukdom eller ångestsyndrom, ska dessa samexisterande tillstånd stabiliseras först innan ADHD-läkemedel sätts in för att nå ett optimalt behandlingsresultat. Läkemedel bör dessutom aldrig utgöra den enda behandlingen utan syftar i första hand till att minska symtombördan och därmed öka förutsättningarna att optimalt kunna tillgodogöra sig nödvändiga efterföljande insatser som t.ex. psykoedukation, anpassningar i livsstil med regelbundenhet i sömn, kost, motion och stressreduktion, liksom kognitiv beteendeterapi eller dialektisk beteendeterapi, vilka adresserar sociala, beteendemässiga, kognitiva och emotionsreglerande brister vid ADHD liksom samsjuklighet och som i dagsläget har ett begränsat men ökande forskningsstöd. Kognitivt stöd förmedlat via arbetsterapeut bör övervägas om exekutiva svårigheter finns. Kognitiv träning, t.ex. arbetsminnesträning och EEG-biofeedback har visat preliminärt lovande resultat för barn med ADHD men forskningsstödet är ännu mycket begränsat, särskilt vad gäller vuxna med ADHD. Mer forskning är nödvändig innan dessa neuromodulerande tekniker och kostinterventioner kan rekommenderas allmänt. I dagsläget har således läkemedel den största evidensen vad gäller behandling av ADHD och bland dem är det centralstimulerande läkemedlet metylfenidat det hittills mest beprövade och det anges i många internationella behandlingsriktlinjer som förstahandsval vid läkemedelsbehandling av ADHD (17, 18). Eftersom man tidigare trodde att ADHD var begränsat till barn- och ungdomsåren och växte bort innan vuxen ålder, har de flesta kliniska prövningar av centralstimulantia av historiska skäl omfattat barn med ADHD. Under senare år har dock kontrollerade prövningar kunnat bekräfta framförallt korttidseffekter av centralstimulantia som metylfenidat och det icke-centralstimulerande läkemedlet atomoxetin, även hos vuxna med ADHD (19, 20). Det är däremot betydligt mindre känt om effekter och risker av behandling med läkemedel över längre tid, då flertalet kliniska prövningar haft få deltagare och kort uppföljningstid vilket försvårar möjligheten att upptäcka allvarliga men sällsynta biverkningar. Dessutom begränsas prövningarna ofta av selekterade patientgrupper då deltagare med ADHD och uttalad samsjuklighet vanligen inte

inkluderats trots att samsjuklighet är det vanligaste hos vuxna med ADHD (21). En ytterligare begränsning är att flertalet tidigare studier utvärderat effekter av läkemedel på kärnsymtomen vid ADHD medan mindre är känt om effekter på vardagsfungerande, kognition och motorik. Resultaten från kliniska prövningar kan därför inte alltid med självklarhet överföras till en klinisk ADHD-population och framförallt inte till en fängelsepopulation med ADHD och dess högre förekomst av psykiatrisk samsjuklighet, personlighetsproblematik och tidigare missbruks-erfarenhet jämfört med ADHD-patienter inom allmänpsykiatri. Trots den höga förekomsten av ADHD hos fängelseintagna och allvarliga konsekvenser av funktionshindret med kriminalitet och fängelsepåföljd, hade ingen kontrollerad prövning av ADHD-läkemedel tidigare genomförts i denna population, trots omvitnat stora behov (13).

1.5. Kriminalvården

Kriminalvårdens insatser syftar till att öka säkerheten i samhället, såväl på kort som på längre sikt. Ökad säkerhet på kort sikt innebär i praktiken att hålla dömda personer i förvar, medan ökad säkerhet på längre sikt uppnås genom minskade återfall i brott. Detta innebär att Kriminalvården har ett dubbelt uppdrag; att straffa och behandla på samma gång, vilket av naturliga skäl erbjuder vissa utmaningar. För att uppnå det långsiktiga målet med ökad återanpassning till samhället och därmed minskad återfallsrisk i brott, erbjuder Kriminalvården ett flertal återfallsförebyggande insatser, bl.a. olika ackrediterade och evidensbaserade brotts-, vålds- och missbrukspreventiva program, yrkesutbildning inom t.ex. kakelsättning, golvläggning, svetsning, liksom skolundervisning vid Kriminalvårdens eget Lärcentrum. Undervisningen bedrivs här enligt den svenska läroplanen och syftar till att förbättra de intagnas basfärdigheter i läsning, skrivning och matematik. Via Lärcentrum kan de intagna komplettera sina ofta ofullständiga skolbetyg från grundskola och gymnasium. Gemensamt för behandlingsprogrammen är att de baserar sig på inlärning vilket ställer stora krav på just de förmågor som ses nedsatta vid ADHD, såsom koncentration, uthållighet och självreglering av impulser och emotioner. Det finns ännu inget kognitivt behandlingsprogram inom svensk kriminalvård som adresserar ADHD med antisocialitet mer specifikt.

2. MÅLSÄTTNING/FRÅGESTÄLLNINGAR

Upprinnelsen till utvecklingsprojektet var att Kriminalvården identifierat en "behandlingsresistent" grupp bland de fängelseintagna. Dessa intagna var rastlösa, aggressiva och okoncentrerade, de satt ofta isolerade p.g.a. misskötsamhet relaterad till aggressivitet och de klarade inte att fullfölja Kriminalvårdens preventiva programverksamhet. Dessa intagna blev sällan eller aldrig utslussade via öppnare kriminalvårdsformer inför villkorlig frigivning och de återföll mycket snabbt i kriminalitet. Brotten tenderade att med tiden bli allt grövre och påföljderna allt längre.

Vid tidpunkten för det aktuella projektets planering (2005/2006), var det sällsynt med ADHD-diagnoser bland de intagna. I stället hade de diagnoser som depressions- och ångestsyndrom, SUD och ASPD. Emellertid hade flera medarbetare inom Kriminalvården, bl.a. Steve Ericsson, liksom överläkare Kjell Modigh uppmärksammat Kriminalvårdens ledning på möjligheten av att de intagna kunde lida av ADHD, ett behandlingsbart tillstånd. Kriminalvården som sett denna grupp av "behandlingsresistent" intagna återkomma många gånger ville förstå om dessa intagna hade ADHD och om det i så fall gick att hjälpa dem mer framgångsrikt än vad som hittills varit fallet, varför bl.a. dåvarande generaldirektören Lars Nylén, dåvarande medicinske rådgivaren Stefan Skagerberg, biträdande anstaltschefen vid Norrtäljeanstalten Anders Ekström och deras programansvarige Gunnar Johansson tog initiativet till det som kom att bli ADHD-projektet på Norrtäljeanstalten. Inom Kriminalvården råder den s.k. normalitetsprincipen vilket innebär att det är landstingens ansvar att tillhandahålla nödvändig sjukvård (utredning och behandling) till fängelseintagna. Av den anledningen tillfrågade Kriminalvården (Lars Nylén) med benäget bistånd av dåvarande psykiatrisamordnaren Anders Milton, Stockholms läns landsting om intresse och möjlighet att delta i och medfinansiera ett samarbetsprojekt gällande intagna med möjlig ADHD på Norrtäljeanstalten. Projektet kom på så vis att resultera i Ylva Ginsbergs doktorsavhandling vid Karolinska Institutet, Institutionen för klinisk neurovetenskap (22) med professor Nils Lindefors som huvudhandledare och framlidne professorn Martin Grann som bihandledare. I och med att utvecklingsprojektet var ett samarbetsprojekt mellan Kriminalvården,

Karolinska Institutet och Stockholms läns sjukvårdsområde (huvudman för den kliniska prövningen) kom det att innehålla flera olika delar, där några delar innefattade mer kriminalvårdsspecifika frågor om praktisk genomförbarhet av utredning och behandling i fängelsemiljö och andra delar var av mer vetenskapligt hypotesprövande karaktär och där ett flertal frågor var av gemensamt intresse. Eftersom de vetenskapliga frågeställningarna redovisats detaljerat i avhandlingen som publicerades 2012 (22), kommer dessa endast att beröras översiktligt i det följande och för detaljer hänvisas till avhandlingen. Se även separata bilagor innehållande Kriminalvårdens (Anders Ekström) erfarenheter av projektet, den socioekonomiska utvärderingen av Norrtäljeprojektet utförda på Kriminalvårdens uppdrag av Ingvar Nilsson och Eva Nilsson Lundmark, samt Socialmedicinsk tidskrifts temanummer om ADHD, inspirerat av projektet.

Frågor som projektet avsåg att besvara:

- Hade de "behandlingsresistenta" intagna ADHD?
- Hur vanligt var ADHD på Norrtäljeanstalten vid denna tidpunkt?
- Hur såg symptom och funktionsnedsättningar av ADHD och samexisterande tillstånd ut hos de intagna?
- Var det praktiskt genomförbart att utreda ADHD i anstalt?
- Kunde strikt kontrollerad behandling med OROS-metylfenidat i anstaltsmiljö minska ADHD-symtom och öka funktionsförmågan hos intagna med ADHD?
 - Under kortare tid (5 veckor) jämfört mot placebo
 - Över längre tid (47 veckor, totalt 52 veckors behandling) när optimalt dositerat läkemedel kombinerades med Kriminalvårdens kognitiva återfallsförebyggande program, skolundervisning och yrkesutbildning, som del i multimodal behandling av ADHD.
- Var det praktiskt genomförbart och säkert att behandla ADHD i anstalt?

3. METODER

3.1 Norrtäljeprojektets olika delmoment

3.1.1 Grundutbildning av personal på Norrtäljeanstalten

Halvdagsutbildningar med föreläsningar om ADHD och information om projektinnehållet genomfördes 2006 av projektets läkare och psykologer för all personal på Norrtäljeanstalten. Syftena med utbildningarna var att förmedla baskunskaper om ADHD och att förankra forskningsprojektet bland anstaltens personal, samt bidra till ökad delaktighet och främja samarbetet mellan Kriminalvården och Stockholms läns sjukvårdsområde.

Norrtäljeanstalten är en riksanstalt med den högsta säkerhetsklassningen, belägen strax norr om Stockholm. Den inrymmer cirka 200 vuxna män, där flertalet är långtidsdömda för vålds- och/eller drogrelaterade brott. Anstalten inrymmer också en av landets få avdelningar för sexualbrottsdömda män.

3.1.2 ADHD-avdelning

Kriminalvården tillhandahöll under projekttiden en särskild ADHD-avdelning med 12 platser vilken låg avskilt från anstaltens övriga avdelningar.

Syftet med en avskild avdelning var att minimera risken för att droger skulle komma in på avdelningen. I mitten av 2000-talet hade Kriminalvården problem med droger på sina anstalter, bl.a. på Norrtäljeanstalten men detta problem har minskat väsentligt sedan anstalten byggdes om. En ny avdelning motiverades också med att man strävade efter att ha en avdelning med motiverade kriminalvårdare som specifikt önskade arbeta med ADHD-klienter. Personalgruppen fick fortlöpande utbildning och processhandledning om ADHD och effektivt bemötande, förmedlat via projektets psykologer och även via Riksförbundet Attention.

3.1.3 Screening avseende möjlig ADHD

Ansökningsproceduren till Regionala Etikprövningsnämnden och Läkemedelsverket blev tidsmässigt betydligt mer utdragen än beräknat, varför datainsamlingen till forskningsstudien kom igång sex månader senare än

studieplanen, i december 2006 sedan Regionala Etikprövningsnämnden godkänt studien efter en andra ansökningsomgång med kompletteringar (2006/1141-31/3) och Läkemedelsverket medgivit prövningstillstånd efter en andra ansökan med kompletteringar (EudraCTnr 2006-002553-80) i slutet av november 2006. Studien inleddes med en enkätundersökning avseende möjlig förekomst av ADHD bland de intagna på Norrtäljeanstalten och genomfördes efter inhämtande av informerat samtycke från varje deltagare med hjälp av självskattningsformulär för ADHD i barndomen (Wender Utah Rating Scale, WURS) och aktuella ADHD-symtom i vuxen ålder (ASRS-Screener). För att definieras som "möjlig ADHD" krävdes att deltagaren skattade minst 36 poäng på WURS (25-items-versionen) och uppfyllde minst 4/6 signifikanta items på ASRS-Screener. Enkätundersökningens primära syfte var att underlätta rekryteringen till den efterföljande kliniska prövningen, men syftade också till att informera Kriminalvården om den relativa betydelsen av ADHD på Norrtäljeanstalten. Föreföll ADHD vara så pass vanligt förekommande att Kriminalvården borde beakta ADHD framöver eller var frågan av mindre betydelse? Datainsamlingen till enkätundersökningen pågick mellan december 2006 och april 2009 då den siste deltagaren inkluderats till den kliniska prövningen.

3.1.4 Neuropsykiatriska utredningar

Under perioden 2007-2009 genomfördes fullständiga neuropsykiatriska utredningar avseende ADHD och samsjuklighet hos intagna som screenat positivt för ADHD både som barn och aktuellt som vuxna. För ytterligare detaljer om innehållet i de omfattande utredningarna hänvisas till avhandlingen (22). I korthet innefattade utredningen en noggrann anamnesupptagning från deltagaren och om möjligt från nära anhöriga gällande hela utvecklingen från födelsen och fram till aktuellt datum. Med deltagarens samtycke inhämtades tidigare journaler från bl.a. förlossning, barnpsykiatri, skolhälsovård, vuxenpsykiatri, beroendevård, somatisk vård, rättspsykiatri och gick igenom, liksom akter upprättade inom kriminalvården. En somatisk bedömning gjordes av psykiater vilken inkluderade sjukdomshistorik (tidigare eller aktuella hjärtbesvär, övriga tillstånd som

förhindrade studiedeltagande enligt tidigare nämnda kriterier, hereditet för hjärt-kärlsjukdom, särskilt förekomst av plötslig död, arytmier eller strukturell hjärtsjukdom), kroppsundersökning (bl.a. hjärtstatus, motorik, neurologstatus), blodprovstagning (blodvärde, differentialräkning, blodplättar, njurstatus, leverstatus, saltbalans, sköldkörtelhormon och vitamin B12), samt drogscreening av urinen. Den psykiatriska bedömningen inkluderade en strukturerad intervju för ADHD enligt DSM-IV och psykiatrisk samsjuklighet med hjälp av SCID-I-intervju. Dessutom gjordes bedömerskattning av deltagarens globala svårighetsgrad (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S), psykosociala funktionsnivå (Global Assessment of Functioning, GAF), samt psykopatiska personlighetsdrag med hjälp av intervju (Psychopathy Check List- Revised, PCL-R). Deltagaren fyllde även i skattingsformulären WRASS Ib (Wender riktad ADHD-symtomskala) – patientversion, QOLI (Quality of Life Inventory, livskvalitetskala) och SCID-II-screen (screening för personlighetsstörningar). Anhöriga ombads att fylla i frågeformulären 5-15 (utvecklingen mellan 5 och 15 års ålder), Conners formulär (ADHD-symtom före 7 års ålder) och WRASS 2 (Wender riktad ADHD-symtomskala) – anhörigversion. Neuropsykologisk utredning gjord av legitimerad psykolog innefattade standardiserade, internationellt välkända test WAIS-III/WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale), Conners CPT II och Qb`Test (datoriserade test som mäter impulsivitet och uppmärksamhet, i det senare fallet även motorisk överaktivitet). I de fall misstanke framkom om samsjuklighet i autismspektrumtillstånd utvidgades utredningen för att kunna fastställa även en sådan diagnos, t.ex. ADOS, modul 4 och DISCO. För att nå målet om 30 deltagare till den kliniska prövningen behövde vi utreda 34 intagna som screenat positivt i den inledande enkätundersökningen. De intagnas utredningsresultat jämfördes därefter med resultaten för vuxna män med diagnostiserad ADHD från en neuropsykiatrisk enhet i Stockholm och med resultaten för en frisk kontrollgrupp (23).

3.1.5 Kliniska prövningen

Totalt 30 intagna män med diagnostiserad inkluderades i den kliniska prövningen av OROS-metylfenidat på Norrtäljeanstalten efter ställningstagande till inklusions- och exklusionskriterier för deltagande i studien. Rekryteringen genomfördes enligt planeringen.

Kriterierna återges översiktligt nedan, för mer detaljerad information hänvisas till avhandlingen (22).

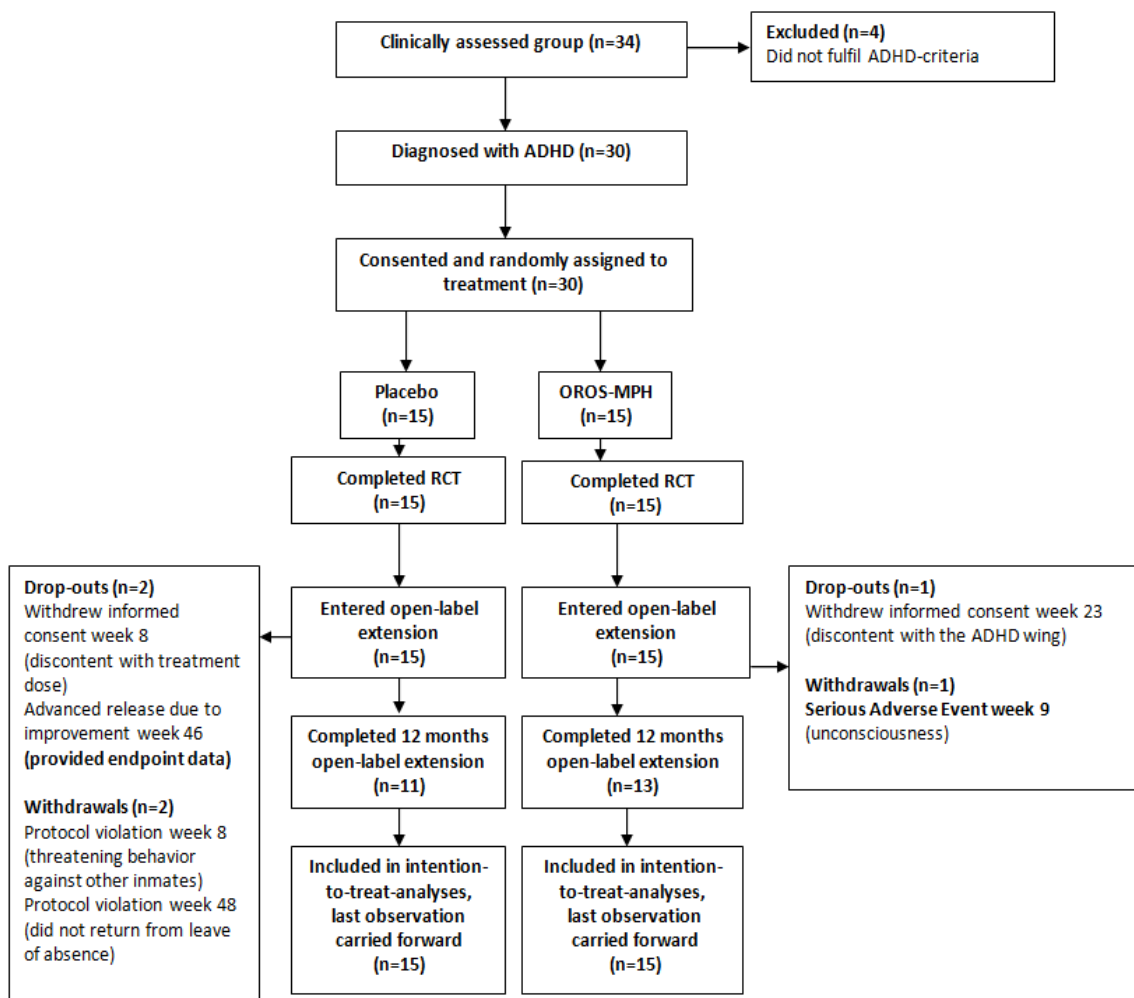
Inklusionskriterier:

- ADHD-diagnos enligt DSM-IV
- Ålder: 18-65 år
- Kunna tala och skriva svenska
- Möjlighet genomföra studieuppgifterna
- Minst 1 år kvar till frigivning
- Informerat samtycke
- Endast studieläkemedlet som ADHD-behandling under studietiden
- Fysiskt frisk vid kroppsundersökning och blodprover (kronisk hepatit C utan nedsatt leverfunktion var tillåtet)
- Normal begåvningsnivå
- Dokumenterad drogfrihet minst 3 månader

Exklusionskriterier:

- Känd non-responder eller överkänslighet mot metylfenidat (blev aldrig aktuellt att exkludera någon av detta skäl)
- Kliniskt instabilt psykiatriskt tillstånd som förhindrande studiedeltagande
- Tidigare epilepsi, glaukom, obehandlad instabil hypertoni, angina pectoris, hjärtarytmier eller strukturell hjärtsjukdom
- MAO-hämmare, fluoxetin, reboxetin, duloxetin (byte till sertralin eller citalopram var möjligt innan studiestart)
- Alfa-2-agonister, neuroleptika som psykosbehandling, teofyllin, waran eller antiepileptika
- Nedsatt njur- eller leverfunktion
- Suicidbenägenhet
- Laktosintolerans

Prövningen inleddes med en **randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas** där hälften (15 deltagare) slumpmässigt tilldelades placebo och andra hälften (15 deltagare) tilldelades OROS-metylfenidat. Läkemedelsdosen titrerades från 36 mg en gång dagligen under dag 1-4, till 54 mg dagligen under dag 5-7 och därefter till 72 mg dagligen från och med dag 8 till och med slutet av studievecka 5. Apotekets laboratorium tillverkade placebo, blindade studieläkemedlen och bistod med randomiseringslistan. Se flödesschema över den kliniska prövningen nedan i Figur 2.



Figur 2. Flödesschema över den kliniska prövningen (Ginsberg et al. Eur Arch Psych Clin Neurosci 2012;262:705-724).

Alla deltagare som fullföljde den inledande 5-veckorsfasen kunde fr.o.m. vecka 6 fortsätta i en 47-veckors **öppen förlängningsfas** där samtliga deltagare (även de som inledningsvis fick placebo) behandlades med OROS-metylfenidat i optimal titrering till den dos som gav bästa möjliga effekt med

minsta möjliga biverkningar, dock maximalt 1,3 mg/kg kroppsvikt och dag (totalt 52 veckors behandling). Dosreduktion var tillåten under denna fas, liksom att vid behov fördela dygnsdosen på två doseringstillfällen med en större dos på morgonen och en mindre vid lunchtid, detta för att kunna förlänga effektdurationen. Under den öppna förlängningsfasen kombinerades läkemedel med Kriminalvårdens återfallsförebyggande kognitiva program, skolundervisning och yrkesutbildning i multimodal behandlingsmodell. De intagna fick inte själva ha hand om studieläkemedlet utan detta intogs dagligen under överinseende av därtill delegerad kriminalvårdare och varje intagen dos dokumenterades skriftligt av vårdaren.

Behandlingseffekterna mättes på flera olika sätt:

Primärt utfallsmått:

- Skillnaden i observatörsskattade ADHD-symtom från baslinjemätningen till slutet av vecka 5, mätt med skattningsskalan CAARS:O-SV (skattaren var blindad för behandlingstilldelningen)

Sekundära utfallsmått:

- Observatörsskattade ADHD-symtom i den öppna fasen (CAARS:O-SV)
- Självrapporterade ADHD-symtom med hjälp av skattningsskalan ASRS (under inledande dubbelblind fas respektive under öppna fasen)
- Observatörsskattade globala svårigheter med skattningsskalan CGI-S (under inledande dubbelblind fas respektive under öppna fasen)
- Observatörsskattad psykosocial funktionsförmåga med skattningsskalan GAF (under inledande dubbelblind fas respektive under öppna fasen)
- Självrapporterad livskvalitet (QOLI) (från baslinjemätningen till och med studievecka 52)
- Säkerhetsparametrar; pulsfrekvens, blodtryck, vikt, oönskade händelser (adverse events, AE), övervakad drogscreening, blodanalyser (under inledande dubbelblind fas respektive under öppna fasen)
- Följsamhet till medicinering (tablettträkning, under inledande dubbelblind fas respektive under öppna fasen)
- Verbalt arbetsminne mätt med neuropsykologiska testet Sifferrepetition

- Visuospialt arbetsminne mätt med testet Blockrepetition
- Abstrakt verbal förmåga mätt med neuropsykologiska testet Likheter
- Reaktionsid, reaktionsidsvariabilitet, uppmärksamhet, impulsivitet mätta med de datoriserade testen Conners´ CPT II och QbTest
- Motorisk aktivitet mätt med QbTest

	Screening	Baseline	Vecka 1	Vecka 3	Vecka 5	Vecka 6	Vecka 7	Vecka 8	Vecka 10	Vecka 12	Vecka 16	Vecka 20	Vecka 32	Vecka 44	Vecka 52	Uppföljn. ¹
Besök:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Informerat samtycke	X															
Neuropsykiatrisk utredning	X															
Samtidig medicinering	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bedömning av ev. nedtrappning av övriga läkemedel	X															
Blodtryck (stående & liggande)	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Puls	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vikt	X	X*			X			X		X	X	X	X	X	X	
Blodprover	X										X			X		
Drogscreening	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bekräfta ADHD-diagnos	X															
Inklusions-/exklusionskriterier	X	X*														
CAARS:O-SV		X	X	X	X			X			X		X		X	X
CGI-S		X	X	X	X			X			X		X		X	X
GAF		X	X	X	X			X			X		X		X	X
Sifferrepetition		X									X				X	
Blockrepetition		X									X				X	
Likheter		X													X	
QbTest		X									X				X	
Conners´ CPT II		X									X				X	
ASRS		X	X	X	X			X			X		X		X	X
QOLI		X									X		X		X	X
Randomisering		X														
DUDIT																X
AUDIT																X
Psykosocial behandling																
Dosbestämning inför kommande vecka/veckor					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Läkemedelsbehandling		Under 12 månader														
AE/SAE		Kontinuerligt														

*Dessa procedurer görs endast om >5 dagar förflutit sedan screeningbesöket.

¹ Uppföljning görs efter 24 och 48 månader.

Tabell 1. Schematisk översikt av innehåll per studiebesök i den kliniska prövningen.

Statistisk analys:

Demografiska data, kliniska karakteristika och utfallsmåttens baslinjevärden summerades med hjälp av deskriptiv statistisk. Vi utförde parade t-test för förändringar över tid inom studiedeltagarna och parametrisk "mixed between-within participants ANOVA" för förändringar från baslinjen till sista besöket i den inledande randomiserade dubbelblinda placebo-kontrollerade fasen för utfallsmått och säkerhetsparametrar (SPSS v 17.0). Alla analyser var intention-to-treat med last observation carried forward (LOCF) för bortfall i studien, inkluderande alla randomiserade deltagare, med två-sidig signifikansnivå satt till $p=0.05$. Som jämförelse utförde vi icke-parametriska test för utfallsmått mätta med Likert-skalar. Eftersom resultaten blev lika för både parametriska och icke-parametriska test, presenterade vi resultaten i artiklarna med hjälp av de mer välkända parametriska testen. Enstaka missade värden hanterades konservativt genom att vi substituerade det missade värdet med det högsta observerade värdet vid det närmast föregående eller efterföljande besöket; detta för att minimera risken för att överskatta effekter respektive underskatta bieffekter av den givna behandlingen. Vi beräknade effektstorleken, Cohen's d , för utfallsmåtten och i post-hoc-analyser beräknades hur stor andel av deltagarna som responderade på behandlingen liksom motsvarande värde på numbers needed to treat (NNT). Respons var fördefinierat som minst 30% förbättring i CAARS: O-SV från baslinjemätningen till slutet av studievecka 5 (slutbesöket i den randomiserade dubbelblinda placebo-kontrollerade fasen). För att med en statistisk styrka på 90% och signifikansnivån 5% (tvåsidigt test) och en antagen bortfallsfrekvens på 20%, kunna påvisa en medelskillnad mellan behandlingsgrupperna (aktivt läkemedel vs. placebo) om 9 enheter (standardavvikelse =7) i CAARS: O-SV från baslinjen (studievecka 0) till slutbesöket vecka 5, beräknade vi att 30 deltagare behövde rekryteras (15 i varje grupp).

3.1.6 Observationell uppföljning av deltagare som fullföljt prövningen

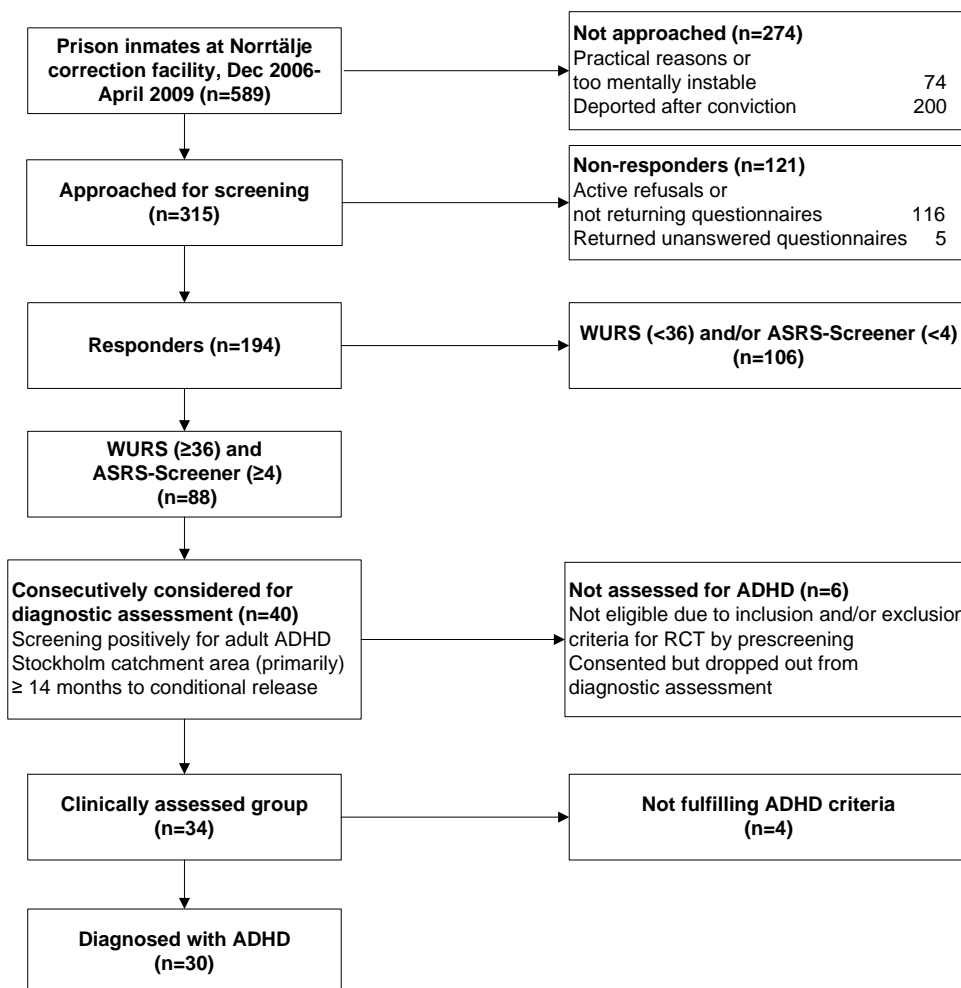
De studiedeltagare som genomförde slutmätningarna i den totalt 12 månader långa kliniska prövningen (25 av 30 deltagare) definierades som "completers" och följdes prospektivt, observationellt vid tidpunkterna ett respektive tre år efter avslutad klinisk prövning. Uppföljningarna innefattade bedömerskattning av ADHD-symtom med CAARS:O-SV, global svårighetsgrad med CGI-S, psykosocial funktionsförmåga med

GAF, liksom självrapportering av ADHD-symtom med ASRS, livskvalitet med QOLI, alkoholmissbruk med AUDIT och drogmissbruk med DUDIT. Dessutom inhämtades uppgifter om bl. a eventuellt fortsatt ADHD-läkemedelsbehandling och skäl för avslutande av densamma, eventuell frigivning från kriminalvården, aktuella myndighetskontakter, försörjning och återfall i kriminalitet.

3 RESULTAT

3.1 Enkätundersökningen

Vid den inledande enkätundersökningen (62% svarsfrekvens) screenade totalt 45% av de intagna på Norrtäljeanstalten positivt för ADHD både som barn och aktuellt som vuxna, se nedan.



Figur 3. Flödesschema över enkätundersökning och neuropsykiatriska utredningar (Ginsberg et al. BMC Psychiatry 2010, 10:112).

Enkätundersökningens förmåga att rätt identifiera ADHD uppskattades till cirka 88% eftersom vi behövde utreda 34 intagna med positiv screening för ADHD för att nå rekryteringsmålet om 30 intagna med bekräftad ADHD till den kliniska prövningen. Följaktligen justerade vi ner den av enkätundersökningen indikerade förekomsten av ADHD (45%) till de 40% som vi senare rapporterade (23).

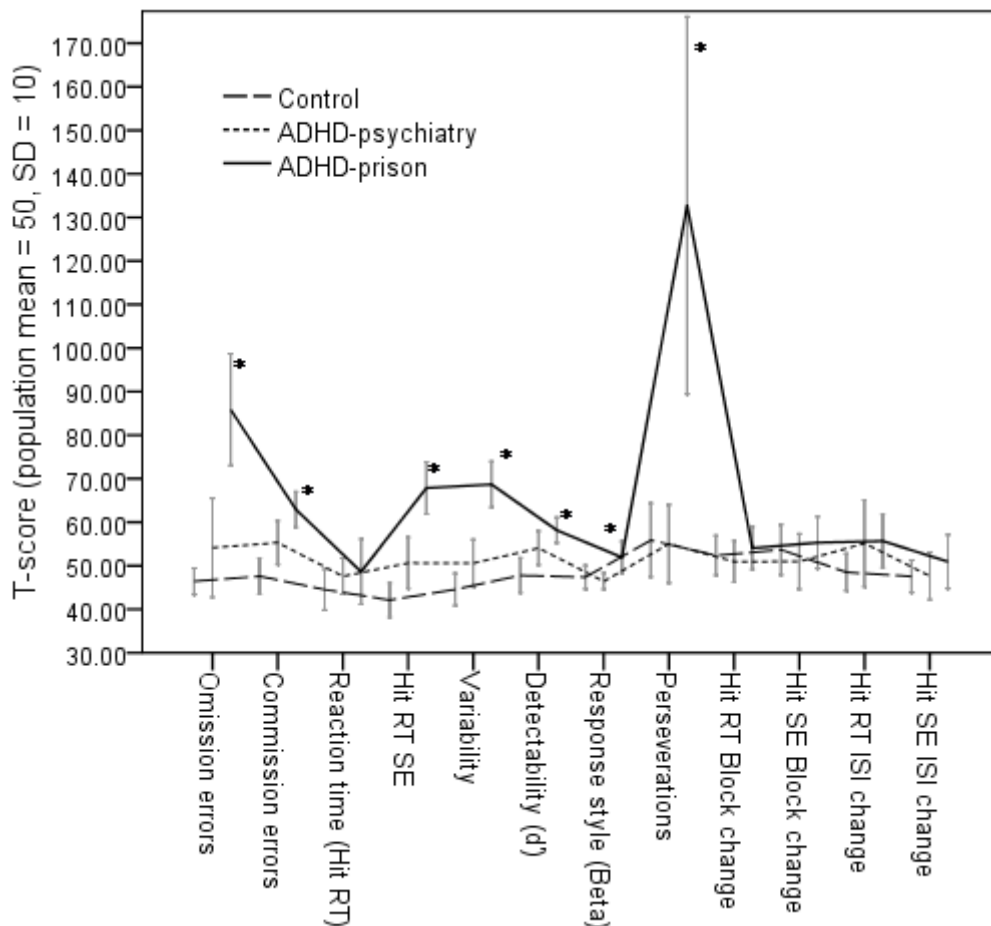
3.2 Neuropsykiatriska utredningarna

De 30 deltagarna i den kliniska prövningen var alla mellan 21 och 61 år gamla och deras ADHD var oftast av kombinerad typ. Deltagarna hade dömts till långa fängelsestraff p.g.a. vålds- och/eller drogrelaterade brott. Vid en tillbakablick kunde vi konstatera att skola, sociala myndigheter, skolhälsovård och barnpsykiatrisk vård tidigt varit medvetna om deltagarnas psykosociala belastningsfaktorer, inlärningssvårigheter, utagerande beteende med CD och psykiska ohälsa. Cirka 80% av de intagna hade som barn fått extra stöd i skolan och 60% hade haft kontakt med BUP/skolpsykolog. Det var också vanligt att de haft kontakt med sociala myndigheter, vanligen p.g.a. missbruk och misshandel inom familjen eller p.g.a. tidig debut i missbruk och kriminalitet. Sjukvårdens och socialtjänstens förklaringsmodell att svårigheterna enbart berodde på brister i miljön hade medfört utebliven hjälp och förståelse för deltagarnas ADHD-relaterade funktionsnedsättningar.

Trots massiv problematik och många varningstecken var det bara 2 av 30 som utretts för ADHD före 18 års ålder och bara en av dem som fått behandling för ADHD och under en kortare period. Det var vanligt med tidiga skolavhopp och en låg utbildningsnivå trots en genomsnittligt normal begåvningsnivå (estimerat IK, medel =95). Vid den neuropsykiatriska utredningen på Norrtäljeanstalten rapporterade alla 30 deltagare att de haft ett substansmissbruk någon gång under livet (ej aktuellt pågående missbruk). Blandmissbruk var vanligt förekommande och amfetamin den enskilt vanligaste drogen. Närmare tre av fyra uppfyllde kriterier för förstämningssyndrom eller ångestsyndrom under livet och nästan hälften var under pågående läkemedelsbehandling vid tiden för utredning. Därtill uppfyllde nästan en fjärdedel kriterierna för autismspektrumtillstånd och samtliga dessa fall var av oss nyupptäckta. Psykopati enligt Hares definition, mätt med PCL-R, förekom hos en av tio och psykopati var därmed betydligt ovanligare än autismspektrumtillstånd i denna grupp. Deltagarna uppvisade uttalade kognitiva svårigheter med brister i exekutiva

funktioner som mättes med neuropsykologiska test och mer uttalade symtom och funktionsnedsättningar från ADHD, lägre arbetsminneskapacitet och lägre begåvnings- och utbildningsnivå än vuxna män med ADHD från en neuropsykiatrisk enhet i Stockholm och en frisk kontrollgrupp (23).

Figur 4 nedan visar hur fängelsegruppen (heldragen linje) presterade signifikant sämre på de flesta delmåten i det datoriserade uppmärksamhetstestet Conners' CPT II jämfört med ADHD-gruppen från psykiatri (prickad linje) och de friska kontrollerna (streckad linje). T-värdet 50 motsvarar medelvärdet för en normgrupp utan ADHD. En standardavvikelse motsvaras i figuren av 10 enheter.



Figur 4. The Conners' Continuous Performance Test II (Conners' CPT II). Resultaten korrelerade inte med begåvningsnivån (Ginsberg et al. BMC Psychiatry 2010, 10:112).

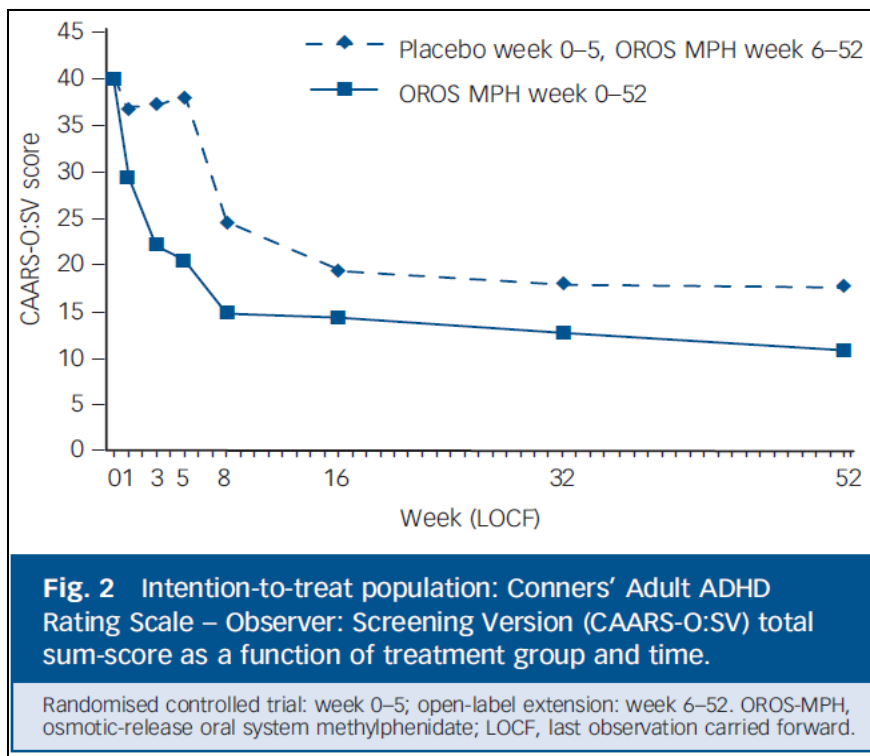
3.3 Kliniska prövningen

Den översiktliga beskrivningen av studiedeltagarna i den kliniska prövningen som ses i tabellen nedan visar att deltagarna var kraftigt symtomatiska och funktionspåverkade av ADHD och psykiatrisk samsjuklighet vid studiestart.

Tabell 2. Demografiska data, kliniska karakteristika och baslinjevärden för randomiserade deltagare i den kliniska prövningen (Ginsberg & Lindefors, Br Journal of Psych, 2012, 200: 68-73).

	OROS-MPH n=15	Placebo n=15
Ålder (år)		
Medel, 95% CI	33.5 (26.7–40.2)	35.3 (30.2–40.3)
Median, spännvidd	28 (21–61)	34 (22–49)
Kön, män, n (%)	15 (100)	15 (100)
Verkställighetstid, månader		
Medel, 95% CI	68.3 (37.4–99.1)	68.5 (40.7–96.4)
Utbildningsnivå, ≤ 9-årig grundskola, n (%)	12 (80)	13 (87)
IK-nivå		
Medel, 95% CI	88.9 (83.2–94.5)	85.4 (78.2–92.7)
ADHD, undergrupp, n (%)		
Kombinerad	13 (87)	15 (100)
Huvudsakligen ouppmärksamhet	2 (13)	0 (0)
Psykiatrisk samsjuklighet under livet, n (%)		
Autismspektrumtillstånd	4 (27)	3 (20)
Förstämnings- och ångestsyndrom	10 (67)	12 (80)
Uppförandestörning (CD)	15 (100)	15 (100)
Antisocial personlighetsstörning	15 (100)	14 (93)
Psykopati enl. PCL-R	2 (13)	1 (7)
Substansmissbruk, under livet, n (%)	15 (100)	15 (100)
Huvuddrog, n (%)		
Alkohol	2 (13)	2 (13)
Amfetamin	10 (67)	8 (53)
Kokain	1 (7)	3 (20)
Cannabis	0	1 (7)
Opioider	1 (7)	0
Anabola steroider	1 (7)	0
Övrigt	0	1 (7)
Samtidig psykofarmakologisk beh, n (%)	8 (53)	5 (33)
CAARS:O-SV, totalsumma, medel, 95% CI	40.0 (37.4–42.5)	39.9 (37.0–43.0)
ASRS, totalsumma, medel, 95% CI	53.9 (49.0–58.7)	56.7 (51.7–61.8)
GAF, totalpoäng		
Medel, 95% CI	33.9 (31.2–36.6)	36.5 (33.6–39.3)
CGI-S, poäng		
Medel, 95% CI	6.1 (5.8–6.3)	5.7 (5.4–6.1)

Den kliniska prövningen visade att behandling med OROS-metylfenidat var mycket effektiv i denna grupp med fängelseintagna vuxna män, både på kort sikt vid jämförelse mot placebo (5 veckor) och på längre sikt när läkemedel kombinerades med psykosociala insatser (52 veckor totalt). Under de inledande 5 veckorna minskade de observatörsskattade ADHD-symtomen (CAARS: O-SV) med närmare hälften hos dem som fick OROS-metylfenidat (24), se figuren nedan.

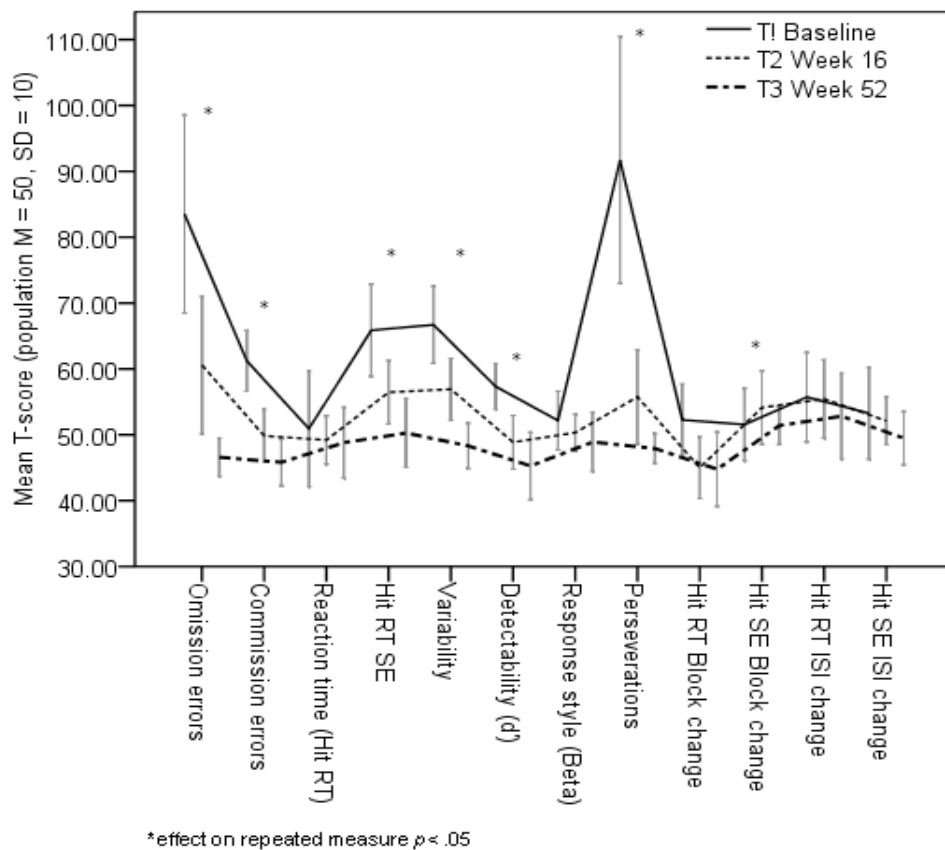


Figur 5. Det primära utfallsmåttet, observatörsskattade ADHD-symtom, mätt med CAARS:O-SV, minskade kraftigt hos deltagare som fick OROS-metylfenidat (titrerat till 72 mg dagligen) under den 5 veckor långa placebokontrollerade fasen medan placeboeffekten var försumbar (OROS-metylfenidat från studiestart= heldragen linje; placebo under första 5 veckorna och därefter OROS-metylfenidat= streckad linje). Deltagarna fortsatte att förbättras under studievecka 6-52 då alla deltagare, inkl. de tidigare placebo-behandlade, fick optimalt titrerad OROS-metylfenidat (Ginsberg & Lindefors, Br Journal of Psych, 2012, 200: 68-73).

Effektstorleken var den största som hittills uppmätts i en metylfenidatstudie; Cohen's $d=2,17$, vilket motsvarar Numbers needed to treat (NNT) på 1,1. Med andra ord, 1,1 patient behövde behandlas för att få 1 som svarade på behandlingen.

Motsvarande effektstorlekar observerades även för de sekundära effektmåten självrapporterade ADHD-symtom mätt med ASRS, globala svårigheter mätt med CGI-S och psykosocial funktionsförmåga mätt med GAF.

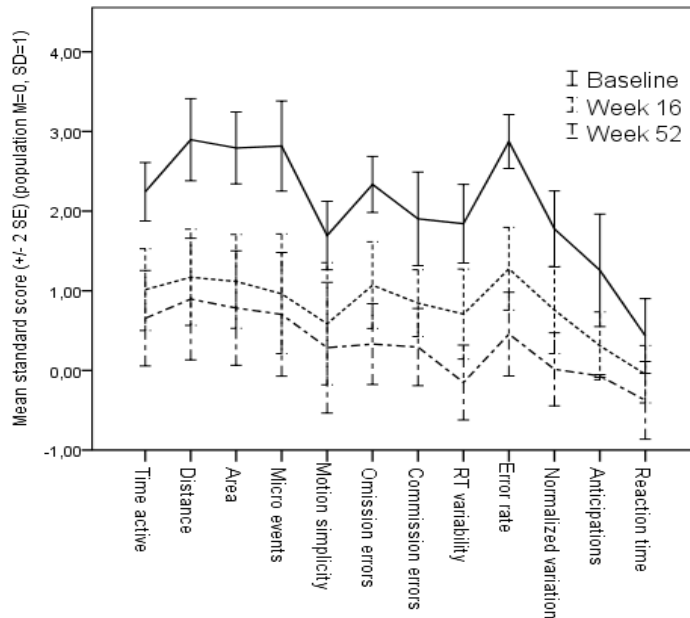
Under den efterföljande 47 veckor långa öppna förlängningsfasen fortsatte symtom, global funktionsförmåga, arbetsminne, uppmärksamhet, impulsivitet, motorisk överaktivitet och livskvalitetsmått inlärning och mål/värderingar att förbättras. En majoritet av deltagarna påbörjade och slutförde Kriminalvårdens återfallsförebyggande program (25). I Figur 6 visas förändringarna i bl.a. uppmärksamhet, impulsivitet, perseverationer och reaktionstidsvariabilitet från baslinjen fram till studieslut efter 52 veckor mätt med Conners' CPT II. Som framgår av figuren avvek studiedeltagarna kraftigt från normgruppen innan studiestart men förbättrades så mycket att de i medeltal var normaliserade i de uppmätta funktionerna efter totalt 12 månaders behandling.



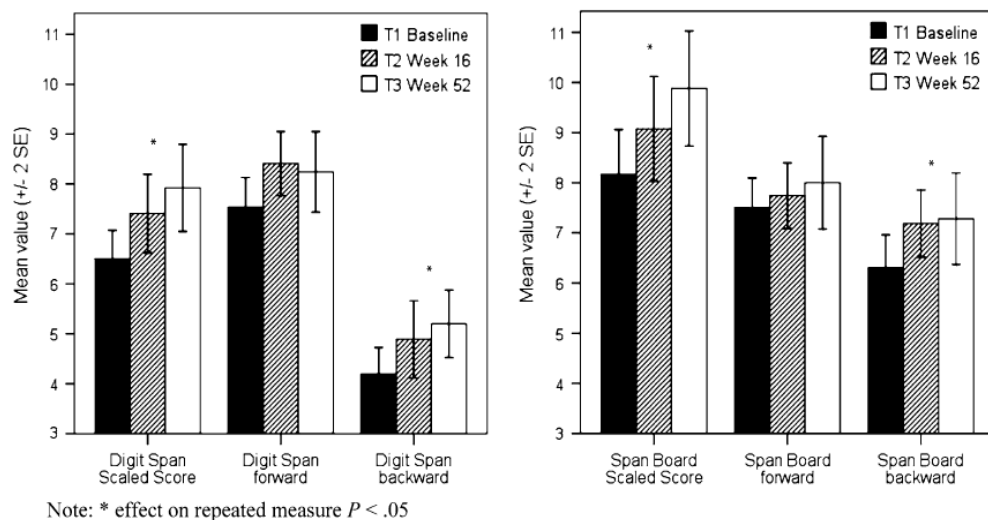
Figur 6. Totalt 7 av 12 delmätt förbättrades över tid i Conners' CPT II hos deltagarna (Ginsberg et al. Eur Arch Psych Clin Neurosci 2012;262:705-724).

Figur 7 visar hur såväl uppmärksamhet och impulsivitet som motorisk överaktivitet minskade påtagligt från studiestart till slutet av vecka 52, medan Figur 8 presenterar

hur både den verbala och visuospatiala arbetsminneskapaciteten förbättrades hos försökspersonerna över tid, framförallt mellan baslinjemätningen och studievecka 16 och den största förbättringen sågs när testen utfördes baklänges, vilket anses vara mer arbetsminneskrävande.



Figur 7. Motorisk aktivitet och kognitionsrelaterade mått ökade signifikant över tid mätt med QbTest (Ginsberg et al. Eur Arch Psych Clin Neurosci 2012;262:705-724).



Figur 8. Både verbalt arbetsminne mätt med Sifferrepetition (till vänster) och visuospatialt arbetsminne mätt med Blockrepetition (till höger) förbättrades (Ginsberg et al. Eur Arch Psych Clin Neurosci 2012;262:705-724).

Under den inledande 5-veckors fasen förekom muntorrhet oftare hos dem som fick OROS-metylfenidat jämfört med dem som fick placebo. I övrigt uppmättes inga signifikanta skillnader i oönskade effekter, puls, blodtryck eller vikt mellan grupperna, se Tabell 3 och Tabell 4 nedan. Hos ett fåtal deltagare (ITT-populationen) ökade puls och blodtryck över tid, dock inte till den grad att det medförde studieavbrott eller blodtryckssänkande behandling (Tabell 4). Upprepade, övervakade drogscreeningar i urinen detekterade inte någon felanvändning av läkemedel eller sidomissbruk under hela studieperioden 2007-2010.

Tabell 3. Oönskade händelser (adverse events, AEs) från baslinjen till slutet av vecka 5.

Oönskad händelse (adverse event, AE), n (%)	OROS-mph (n=15)	Placebo (n=15)	p-värde
Antal allvarliga oönskade händelser (SAE)	0	0	
Avbröt studien p.g.a. AE	0	0	
Deltagare som upplevde > 1 AE	12 (80)	5 (33)	0.025
Huvudvärk	7 (47)	2 (13)	0.109
Muntorrhet	5 (33)	0	0.042
övre luftvägsinfektion	4 (27)	2 (13)	0.651
Minskad aptit	4 (27)	0	0.100
Irritabilitet	4 (27)	1 (7)	0.330
Trötthet	3 (20)	0	0.224
Magbesvär	3 (20)	0	0.224
Svettningar	3 (20)	1 (7)	0.598
Störd sömn	3 (20)	2 (13)	1.000
Ångest	2 (13)	3 (20)	1.000
Diarré	2 (13)	2 (13)	1.000
Muskelspänning	2 (13)	0	0.483
Minskad vikt	2 (13)	0	0.483
Värk i muskler, leder, tänder	1 (7)	2 (13)	1.000
Förstoppning	1 (7)	0	1.000
Synrubbningar	1 (7)	0	1.000
Yrsel	1 (7)	0	1.000
Hjärtklappning	1 (7)	1 (7)	1.000
Perifer kyla	1 (7)	0	1.000
Flush	1 (7)	0	1.000
Parestesier	1 (7)	0	1.000
Insomningssvårigheter	0	1 (7)	1.000
Övrigt	0	1 (7)	1.000
Hudutslag	0	1 (7)	1.000
Tvångstankar	0	1 (7)	1.000
Håravfall (lokaliserat)	0	1 (7)	1.000

Tabell 4. Kardiiovaskulära parametrar och vikt från baslinje till vecka 52.

Säkerhetsparametrar	OROS-mph (n=15)	Placebo (n=15)	p-värde
Systoliskt blodtryck, medel, 95% CI, mmHg			
Baslinje	122.5 (113.8–131.2)	128.9 (118.6–139.2)	
Studievecka 5	135.6 (129.2–142.0)	135.9 (130.4–141.3)	0.79
Ökning från baslinje till vecka 5	13.1 (2.7–23.6)	7.0 (-4.4–18.4)	
Studievecka 52	143.9 (132.3–155.6)	135.1 (126.9–143.4)	
Ökning från vecka 5 till vecka 52	8.3 (-1.6–18.3)	-0.7 (-9.8–8.4)	
Ökning från baslinje till vecka 52	21.5 (8.9–34.0)	6.3 (-6.7–19.2)	
Diastoliskt blodtryck, medel, 95% CI, mmHg			
Baslinje	69.2 (64.2–74.2)	73.0 (69.0–77.0)	
Studievecka 5	74.4 (68.3–80.5)	72.8 (66.3–79.3)	0.86
Ökning från baslinje till vecka 5	5.2 (1.0–9.4)	-0.2 (-7.4–7.0)	
Studievecka 52	80.2 (74.4–86.0)	73.5 (68.3–78.6)	
Ökning från vecka 5 till vecka 52	5.8 (-1.4–13.0)	0.7 (-3.7–5.0)	
Ökning från baslinje till vecka 52	11.0 (4.9–17.1)	0.5 (-4.9–5.9)	
Pulsfrekvens, medel, 95% CI, slag/min			
Baslinje	66.9 (60.9–73.0)	64.5 (61.5–67.6)	
Studievecka 5	70.9 (63.8–78.1)	65.5 (57.3–73.6)	0.15
Ökning från baslinje till vecka 5	4.0 (-2.1–10.1)	0.93 (-6.1–8.0)	
Studievecka 52	71.5 (65.4–77.7)	77.7 (70.8–84.7)	
Ökning från vecka 5 till vecka 52	0.6 (-9.1–10.3)	12.3 (5.4–19.2)	
Ökning från baslinje till vecka 52	4.6 (-1.9–11.1)	13.2 (7.0–19.4)	
Vikt, medel, 95% CI, kg			
Baslinje	88.0 (81.1–94.9)	91.0 (82.5–99.5)	
Studievecka 5	85.9 (78.9–92.9)	90.8 (82.5–99.1)	0.44
Minskning från baslinje till vecka 5	2.1 (0.9–3.3)	0.2 (-1.0–1.5)	
Studievecka 52	86.4 (78.5–94.3)	87.9 (79.0–96.7)	

Minskning från vecka 5 till vecka 52	-0.5 (-3.0–1.9)	2.9 (0.1–5.8)
Minskning från baslinje till vecka 52	1.6 (-1.2–4.4)	3.2 (-0.03–6.4)

3.4 Observationella uppföljningar

Resultaten från de prospektiva uppföljningarna 1 respektive 3 år efter avslutad klinisk prövning är under sammanställning inför planerad publicering i referentgranskad internationell tidskrift, varför dessa ännu opublicerade data inte redovisas i föreliggande rapport. Preliminärt kan dock nämnas att resultaten ser bra ut för dem som fortsätter med ADHD-läkemedelsbehandling.

4 SAMMANFATTNING OCH DISKUSSION

ADHD-projektet på Norrtäljeanstalten gav ytterligare stöd åt den tidigare observerade ansamlingen av ADHD hos fängelseintagna. Den genom enkätundersökning uppskattade förekomsten av ADHD på ca 40% hos vuxna långtidsdömda män är i linje med bl.a. den nyligen publicerade svenska rapporten av Billstedt och Hofvander (26). De fann efter 270 fullständiga kliniska utredningar genomförda i en nationellt representativ grupp med 25 år gamla män som avtjänade fängelsestraff för vålds- och sexualbrott på en anstalt inom Kriminalvården Region Väst, att 43% uppfyllde kriterierna för ADHD.

Den på Norrtäljeanstalten utredda gruppen om 30 långtidsdömda vuxna män (21-61 år) med bekräftad ADHD som deltog i den kliniska prövningen var uttalat symtomatisk och funktionspåverkad av ADHD och samexisterande tillstånd som bl.a. SUD, depressions- och ångestsyndrom. Deltagarna hade haft en tidig debut i både missbruk och kriminalitet och de flesta hade suttit i fängelse tidigare och då misslyckats med att fullfölja Kriminalvårdens återfallsförebyggande program, vilket bekräftade vår hypotes om att den "behandlingsresistenta" gruppen intagna hade ADHD. Tidigare studier har visat en överrepresentation av autismspektrumtillstånd på SiS-institution (27) och inom rättspsykiatri (28), medan prevalensstudier saknats ifrån fängelser. Det var därför något oväntat för oss när vi fann att nästan en fjärdedel av den utredda ADHD-gruppen också hade autismspektrumtillstånd (dittills upptäckt).

Många av våra studiedeltagare hade haft en psykosocialt belastad hemmiljö under barndomen, inlärningssvårigheter och utagerande beteende. Varningssignalerna hade varit många men trots de många kontakterna med BUP, skolhälsovård och sociala myndigheter hade deltagarnas utvecklingsrelaterade svårigheter inte uppmärksamrats annat än undantagsvis (2 av 30 hade utretts för ADHD före 18 års ålder). Ett liknande mönster av psykosociala riskfaktorer observerades också bland de unga vuxna fängelseintagna männen i Västra Götaland (26). Trots genomsnittligt normal begåvningsnivå hade många behövt extra stöd i skolan och få hade slutfört gymnasiet.

Resultaten av den kliniska prövningen indikerar att behandling med OROS-metylfenidat var praktiskt genomförbar i anstaltsmiljö, den var mycket effektiv och

överlag säker, både under kortare tid när läkemedlet jämfördes mot placebo under 5 veckor (Cohens $d= 2,17$; Numbers needed to treat, NNT= 1,1) och under längre tid när OROS-metylfenidat kombinerades med Kriminalvårdens återfallsförebyggande program i den 47 veckor långa öppna förlängningsfasen med optimerad dositering. ADHD-symtom och funktionsförmåga fortsatte att förbättras under den totalt 12 månader långa studien och för flera av studiedeltagarna var det första gången de lyckades påbörja och slutföra de kognitiva återfallsförebyggande behandlingsprogrammen, komplettera sin skolgång och skaffa sig en yrkesutbildning. Läkemedelsbehandlingen gavs under strikt kontrollerade former med regelbunden övervakad drogscreening och det förekom inget sidomissbruk eller felanvändning av studieläkemedlet under hela studieperioden 2007-2010.

Kriminalvårdens återfallspreventiva program som fokuserar på inläring ställer höga krav på förmåga till bl.a. koncentration, arbetsminne och självreglering. För intagna med svår ADHD kan läkemedelsbehandling som förbättrar koncentrationsförmåga, arbetsminne, logiskt tänkande, impulskontroll och minskar motorisk hyperaktivitet, vara en förutsättning för att optimalt kunna tillgodogöra sig anstaltens programverksamhet.

Den aktuella kliniska prövningen planerades primärt för att testa hypotesen om behandling med OROS-metylfenidat var mer effektiv än placebobehandling hos en grupp fängelsedömda män med fastställd ADHD. Studien var därför inte ämnad att besvara frågan om ADHD-läkemedelsbehandling minskar risken för återfall i brott. För att kunna besvara den typen av frågeställning behövs stora populationsbaserade registerstudier, liknande den svenska studie som publicerades 2012 (29) vilken indikerade att behandling med ADHD-läkemedel minskade risken för återfall i brott inom individer med cirka 32%.

Resultaten från den aktuella kliniska prövningen och den stora registerbaserade studien inger onekligen hopp om att vi kan hjälpa fängelseintagna som tidigare betraktades som mer eller mindre "behandlingsresistenta", att må och fungera bättre och förhoppningsvis även kunna minska återfallsrisken i kriminalitet.

För den som är intresserad av att ta del av studiedeltagarnas "inifrån-perspektiv" av att delta i studien, hänvisas till den bok som Annika Brar skrivit om projektet (30).

Eftersom detta är den första kontrollerade metylfenidatprövning som gjorts i fängelsemiljö är det viktigt att resultaten replikeras. Vi önskar även understryka att om läkemedelsbehandling av fängelseintagna med ADHD ska fortsätta att införas på bred front behöver behandlingen även fortsättningsvis ges under strikt kontrollerade former, till välutredda klienter, i lämplig dosering och med en strukturerad utvärdering. Läkemedelsbehandling behöver dessutom ses i sitt sammanhang och alltid kombineras med andra nödvändiga insatser. Ett förslag från vår sida är att man inom svensk kriminalvård vetenskapligt utvärderar läkemedel i kombination med kbt-program som specifikt adresserar ADHD och antisocialitet, t.ex. R&R2-ADHD (13), då detta hittills saknats i Sverige.

Överrepresentationen av ADHD bland personer med missbruksproblem och inom Kriminalvården uppmärksammades i den nyligen utkomna SBU-rapporten (31). Man underströk i rapporten att såväl missbruks- som kriminalvården måste kunna identifiera ADHD och också kunna sätta in adekvat behandling. Det är även av största vikt att utveckla fungerande vårdkedjor för samverkan mellan kriminalvård/frivård, psykiatri, beroendevård, socialtjänst, försäkringskassa, arbetsförmedling med flera, inför och efter frigivning, samt att man arbetar preventivt med att förebygga kriminalitetsutveckling hos barn med ADHD och utagerande beteende. För att nå dessa mål behöver alla berörda myndigheter, vårdgivare och frivilligorganisationer samarbeta och bidra med sina specifika kompetenser - för individens och för samhällets bästa.

Avslutningsvis vill vi tacka alla studiedeltagare, medprövare, Kriminalvården, Stockholms läns landsting och Socialstyrelsen som bidragit till projektets genomförande och framgång. Det var en sann glädje och mycket lärorikt att få samarbeta med Norrtäljeanstaltens engagerade personal och anstaltsledning och vi upplevde alltid ett starkt stöd och intresse även från Kriminalvårdens högsta ledning i detta samverkansprojekt.

5 REFERENSER

1. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2009;194:204-211.
2. Kessler RC, Adler L, Ames M, Barkley RA, Birnbaum H, Greenberg P, et al. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers. *J Occup Environ* 2005;47:565-572.
3. Hammerness P, Surman C, Miller K. Update on adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:484-489.
4. Rosler M, Casas M, Konofal E, Buitelaar J. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *World J Biol Psychiatry* 2010; 5:684-698.
5. 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.
6. Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical Psychology Review* 2013; 33:215-228.
7. Satterfield J, Schell A. A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and and normal boys: Adolescent and adult criminality. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997; 36:1726-1735.
8. Mannuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:493-498.
9. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: A controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2001;39:1424-1431.
10. Dalteg A, Levander S. Twelve thousand crimes by 75 boys: a 20-year follow-up study of childhood hyperactivity. *Journal of Forensic Psychiatry* 1998;9:9-57.
11. Lee S, Hinshaw S. Severity of adolescent delinquency among boys with and without attention deficit hyperactivity disorder: Predictions from early antisocial behaviour and peer status. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2004;33:705-716.
12. Jain M, Palacio L, Castellanos FX, Palacio J, Pineda D, Restrepo M, Muñoz J, Lopera F, Wallis D, Berg K, Bailey-Wilson J, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders: Evidence of pleiotropy and new susceptibility loci. *Biological Psychiatry* 2007;61:1329-1339.

13. Young SJ, Adamou M, Bolea B, Gudjonsson G, Muller U, Pitts M, et al. The identification and management of ADHD offenders within the criminal justice system: a consensus statement from the UK Adult ADHD Network and criminal justice agencies. *BMC Psychiatry* 2011;11:32.
14. Edvinsson D, Bingefors K, et al. ADHD-related symptoms among adults in out-patient psychiatry and female prison inmates as compared with the general population. *Ups J Med Sci* 2010;115: 30-40.
15. Konstenius M, Larsson H, Lundholm L, Philips B, van de Glind G, Jayaram-Lindström, Franck J. An epidemiological study of ADHD, substance use, and comorbid problems in incarcerated women in Sweden. *Journal of Attention Disorders* 2012 (Epub ahead of print).
16. Gudjonsson GH, Wells J, Young S. Personality disorders and clinical syndromes in ADHD prisoners. *J Atten Disord* 2010;Oct 26 (Epub ahead of print).
17. Kooij SJ, Bejerot S, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10: 67.
18. National Institute for Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: The NICE guideline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London 2009; The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.
19. Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1443-1465.
20. Fredriksen M, Halmoy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. Aug 20 2012.
21. Surman CB, Monuteaux MC, et al. Representativeness of participants in a clinical trial for attention-deficit/hyperactivity disorder? comparison with adults from a large observational study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1612-16.
22. Ginsberg, Ylva. 2012. Attention deficit hyperactivity disorder in prison inmates. Diss. (sammanfattning), Karolinska Institutet. http://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/41012/Thesis_Ylva%20Ginsberg.pdf?sequence=3 (Hämtad 13-12-29).
23. Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindfors N. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry* 2010;10:112.
24. Ginsberg Y, Lindfors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *The British Journal of Psychiatry* 2012;200: 68-73.

25. Ginsberg Y, Hirvikoski T, Grann M, Lindefors N. Long-term functional outcome in adult prison inmates with ADHD receiving OROS-methylphenidate. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2012;262:705-724.
26. Billstedt E, Hofvander B. Tidigt debuterande beteendestörning: förekomst och betydelse bland vålds- och sexualbrottsdömda. *Kriminalvården*, www.kriminalvarden.se/publikationer, 2009-115/2013.
27. Ståhlberg O, Anckarsäter H, Nilsson T. Mental health problems in youths committed to juvenile institutions: prevalences and treatment needs. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:893-903.
28. Anckarsäter, H., Nilsson, T, et al. Autism spectrum disorders in institutionalized subjects. *Nord J Psychiatry* 2008; 62: 160-167.
29. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjolander A, Serlachius E, Fazel S, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-2014.
30. Brar Annika. 2011. *Från busfrö till brottsling?* Stockholm: Gothia Förlag.
31. SBU. ADHD – Diagnostik och behandling, vårdens organisation och patientens delaktighet. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 217. ISBN 91-85413-58-4.