

Läkartidningen förvandlade misslyckad svensk Concerta-studie till en framgångsberättelse

23 maj 2010

Det var en **världsunik** svensk studie. Ingen annanstans hade det gjorts en studie av det här slaget. Med forskarnas egna ord i ansökan till etikprövningsnämnden (2004): *"Ingen liknande prövning har publicerats, eller såvitt vi känner till genomförts."* [1]

Studien skulle visa att missbrukare ("med ADHD"), som fick amfetaminpreparatet Concerta, fick bättre *"symtomlindring"* och inte återföll i drogmissbruk i lika hög grad som de som fick placebo (sockerpiller). Prövningen utfördes på Karolinska sjukhusets Beroendecentrum, och leddes av psykiatriker Johan Franck och psykolog Maija Konstenius. "Studiemedicinen" Concerta skänktes av tillverkaren Janssen-Cilag.

En enkel förklaring av vad studien egentligen gick ut på: Forskarna ville ge det narkotikaklassade medlet Concerta till personer som nyligen missbrukat samma typ av narkotika. Försökspersonerna behövde först hålla sig borta från amfetamin under fyra veckor, och sedan placerade forskarna dem på samma typ av drog igen – med den skillnaden att denna nu kallades medicin och var i lägre dos. Och man ville veta om de som fick Concerta mådde bättre (fick *"symtomlindring"*) än de som inte fick det. Man ville också veta om försökspersonerna, när de nu fick legalt utskrivna narkotika, kunde hålla sig borta från ett illegalt missbruk. De forskare som genomförde studien hade gjort sig kända för sin starka övertygelse om att illegalt missbruk av narkotika ska "behandlas" med legal utskrivning av droger – i lägre dos har det alltid tidigare hetat, för att man inte ska betrakta utskrivningen som en legal missbruksverksamhet.

Massmedia har under en längre tid fått budskapet – och glatt rapporterat – att det gav goda resultat att ge amfetamin till amfetaminmissbrukare "med ADHD". År 2007 fick socialminister Göran Hägglund också denna "kunskap" vid sitt besök på Beroendecentrum. [2] Året innan hade psykiatriker Johan Franck i Ekot berättat att *"behandlingen i många fall gör att patienterna slutar missbruka helt ... effekten är slående"*. [3] Till Dagens Medicin sade Franck 2009: *"Vi ser väldigt goda effekter av den här behandlingen, missbruket minskar eller upphör helt."* Men han konstaterade också att det *"behövs mer forskning"*. [4]

Samtidigt med att dessa uttalanden gjordes pågick alltså forskningen på Karolinska; den forskning som skulle ge det saknade "vetenskapliga stödet" till den behandling som Franck sedan länge lovordade utan någon "vetenskap och beprövad erfarenhet".

Ansökan om att genomföra studien hade 2004 lämnats till den regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, med Stefan Borg som undertecknande verksamhetschef och Johan Franck som den forskare som skulle genomföra projektet. [1]

I ansökan skrev Borg och Franck att behandlingsförsök på kliniken med centralstimulerande medel (metylfenidat [som Concerta och Ritalina] och dexamfetamin [Metamina]) *”tyder på att patienterna får god lindring av sina ADHD symtom”*. Man skriver om den tänkta studien: *”Syftet med studien är att undersöka om metylfenidat minskar ADHD-symtomen hos (avgiftade och drogfria) amfetaminmissbrukare. Ingen liknande prövning har publicerats, eller såvitt vi känner till genomförts. Det saknas därmed evidens för behandling med centralstimulerande medel av vuxna missbrukare med ADHD.”*

Vi får i ansökan veta att det är en *”placebo-kontrollerad dubbelblind behandlingsstudie”* där man avsåg att inkludera 24 personer i 3 månader (hälften av personerna skulle få Concerta och den andra hälften placebo, varken forskare eller försökspersoner skulle under studiens gång veta vilken grupp som fick vad). Personerna skulle komma till mottagningen tre gånger i veckan för att där hämta sin dos och delta i *”samtalsbehandlingen som är inriktad på strategier för att minska risken för återfall”*.

I ansökan angavs **den primära hypotesen**: *”Personer med amfetaminberoende och ADHD får bättre symtomlindring för sina ADHD-symtom ... med långtidsverkande metylfenidat (Concerta) kombinerat med samtalsbehandling jämfört med placebo [sockerpiller] kombinerat med samtalsbehandling.”*

Sekundära utfallsmått var bland annat *”antal urinprover utan spår av narkotika”*, dvs i hur hög grad de olika grupperna (Concertagruppen och placebogruppen) återföll i drogmissbruk.

Det är välbekant att man med ett smart upplägg av psykofarmakastudier redan från början kan bestämma studiens resultat. [5] Och Borgs/Francks studie var skraddarsydd för att visa att de missbrukare som gavs Concerta skulle få ett bättre resultat än dem som fick placebo. De missbrukare som fick liknande narkotika som den de alldeles nyss missbrukat kunde förstås förväntas fortsätta komma till kliniken för att hämta ut sin narkotika. Och i motsats till det: de amfetaminmissbrukare som fick placebo skulle genast veta vad de fick och inom kort avbryta studien; man kunde ju inte räkna med att dessa missbrukare skulle ta sig till kliniken två-tre gånger i veckan bara för att hämta ut sockerpiller. Det här var en förväntan som också framgick i ansökan till etikprövningsnämnden, där Borg/Franck tror att missbrukarna som får Concerta kommer att fortsätta hämta sina preparat, men inte placebogruppen, *”...anledning tro att bortfallet kommer att bli mycket begränsat, åtminstone i den aktiva läkemedelsgruppen.”*

Och så långt komna i historien kan det vara dags att avslöja resultaten av den unika studien. Studien har nyligen publicerats i en större vetenskaplig tidskrift: *“Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study.” Drug and Alcohol Dependence*, publicerad on-line 16 december 2009, och i tryckt form april 2010. [6]

Man skulle, som vi vet, i studien *”undersöka om metylfenidat minskar ADHD-symtomen hos (avgiftade och drogfria) amfetaminmissbrukare”*, utgångspunkten var

behandlingsförsöken med Concerta som *”tyder på att patienterna får god lindring av sina ADHD symtom”*. **Och resultatet i studien:** *”...det var inte någon skillnad [efter tre månader] mellan de båda behandlingsgrupperna”* när det gällde uppskattade ADHD-symtom. *”Det fanns ingen signifikant effekt av medicinen på ADHD-symtomen...”* De missbrukare som fick Concerta upplevde med andra ord ingen bättre *”symtomlindring”* än de som fick sockerpiller.

Man skulle också i studien undersöka i vilken grad försökspersonerna återföll i illegal droganvändning (Johan Franck hade som bekant till media redan berättat om resultatet av amfetaminbehandlingen: *”effekten är slående”, ”våldigt goda effekter av den här behandlingen, missbruket minskar eller upphör helt”*). **Och resultatet i studien:** *”Droganvändning, mätt i form av både urintoxikologi och självrapportering skilde sig inte mellan grupperna.”* *”En av huvudhypoteserna i studien var”,* skriver forskarna i den nu publicerade artikeln, *”att framgångsrik behandling av ADHD-symtom skulle vara till nytta för att reducera återfallsfrekvensen i amfetaminmissbruk”*. Men som framgår ovan var inte amfetaminpreparatet Concerta någon sådan *”framgångsrik behandling”*. Försökspersonerna som fick Concerta återföll i illegalt missbruk i lika hög grad som de som fick sockerpiller; utdelningen av den legala narkotikan ledde med andra ord inte till att försökspersonerna avstod från missbruk av illegal sådan.

Och tvärtemot vad forskarna förväntade sig så föll fler personer ur studien från gruppen som fick narkotika än från gruppen som fick sockerpiller - vilket är ett mycket intressant fynd, som inte precis stärker bevisen för det lämpliga att dela ut Concerta till missbrukare. Däremot var de samtal som placebogrupperna fick tydligen av tillräckligt stort värde för att de skulle fortsätta komma tillbaka till kliniken.

Kort sagt: Det var **en misslyckad studie**. De antaganden man gjort visade sig inte stämma.

Vad fick då politiker, allmänhet och läkare läsa i media om det här?

Svaret, ingenting. Ingen svensk tidning tog upp den *unika* studien, TT teg och så gjorde Dagens Medicin. Men det fanns ett undantag – Läkartidningen, som dock inte presenterade resultaten som ovan utan lät den misslyckade studien förvandlas till en ren framgångsberättelse.

I Läkartidningen (nr 18, 2010) publicerades en redogörelse för studien [7] med den fantastiska rubriken ***ADHD-behandling med metylfenidat vid amfetaminberoende är möjlig att genomföra, visar pilotstudie.***

Så långt kan det gå, och så lågt kan en redaktion på en påstått vetenskaplig tidskrift falla.

Vi har hört talas om de knep som läkemedelsbolag och forskare tagit till för att redan från början säkra ett bra resultat från sina studier [5], vi har hört om hur man mörklagt resultat från misslyckade studier [8] och hur man presenterat selektiva data för att få resultat att se bättre ut än de egentligen var [9]. Men i det aktuella fallet var studiens

resultat ganska tydligt offentliggjorda, och dess misslyckade karaktär stod klar för alla läskunniga.

Läkartidningen måste alltså ha räknat med att nästan ingen svensk läkare kommer att läsa den i tidskriften *Drug and Alcohol Dependence* publicerade artikeln och att ingen alls kommer att läsa ansökningshandlingar och studieprotokoll. För hur föreställer man sig annars att man kan undanhålla hypoteser och förvränga studiens syfte och resultat på det sätt man gjort, och komma undan med det?

Hur kan man tillåta att en av forskarna, Maija Konstenius, presenterar syftet med studien som att det **”var en pilotstudie för att undersöka om behandling med stimulantia är genomförbar i denna population”** – och sedan ge hela artikeln den lysande rubriken, som förmedlar ett stort forskningsframsteg.

Man har alltså både i rubrik och i Konstenius beskrivning berättat att ”pilotstudien” *avsåg att testa om det var möjligt att behandla missbrukare med ADHD med metylfenidat*. Och rubriken berättar att det var möjligt – *man hade lyckats*. Men det här är inte precis vad som stod i ansökan till etikprövningsnämnden, där man skrev att studien (förutom de hypoteser man skulle pröva) är *”ett test på möjligheterna att genomföra en storskalig RCT [randomiserad kontrollerad studie] i denna svåra patientgrupp”*.

Så ja, man lyckades genomföra sin studie, men **syftet** med studien var att testa antagandet att Concerta ger bättre ”symtomlindring” än placebo, och att behandling med Concerta därför *”skulle vara till nytta för att reducera återfallsfrekvensen i amfetaminmissbruk”*. I Läkartidningen får vi ingen beskrivning av de antaganden som låg till grund för studien, och *vi får inte klart för oss att centralstimulantian inte visade några som helst positiva effekter* – vi får som bäst några rader om att det inte var någon ”signifikant skillnad mellan grupperna” (Concertagruppen och placebogruppen).

Vi får inte veta att det här var en misslyckad studie. I stället får vi veta att det behövs mer forskning **”och högre dosering”**. Den ”lilla dosen”, som alltid framhållits vid drogutdelning till missbrukare ”med ADHD”, för att skilja behandlingen från en legal missbruksverksamhet, verkar snart vara historia. Nu har dessa ”missbruksläkare” tagit nästa steg, och vi får veta att det behövs en *”högre dosering”*.

Det kan tilläggas att Läkartidningen blivit uppmärksam på det ovanstående men att man förklarat sig helt nöjd med sin beskrivning av studien.

Det kan också tilläggas att verksamhetschef Stefan Borg framträdde i Sveriges Radio den 19 maj och förklarade att man nu tillsammans med kriminalvården ska satsa på amfetaminbehandling av amfetaminmissbrukare ”med ADHD”. *”Beroendevården har sin arsenal för själva missbruket.” Och ”Erfarenheter från forskningsprojekt kring amfetaminmissbrukare med ADHD ...visar på goda resultat.”* [10] Reportern ställde inga kritiska frågor, hon hade inte någonstans läst om den unika och misslyckade studien; en studie som verksamhetschefen valde att helt glömma bort.

Ett sista tillägg: Läs gärna dessa **103 sidor från "brukarna" själva om missbruket av den legala narkotikan Concerta och Ritalina i Sverige idag**. Betänk när du läser dem att forskarna i den misslyckade studien drog slutsatsen att 72 mg Concerta var för låg dos <http://jannel.se/concrit.Apr2010.pdf>

Janne Larsson

skribent

janne.olv.larsson@telia.com

[1]. Borg/Frank, *Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat (Concerta mot uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) hos amfetaminberoende)*, ansökan till etikprövningsnämnden, april 2004. <http://jannel.se/eprn.Franck.pdf>

[2] Stockholms läns landsing, pressmeddelande 18 april 2007,

http://www.sls.se/SLPOtemplates/SLPOPPage1_11572.aspx

[3] Ekot, *Läkaren Johan Franck om behandlingen*, 6 december 2006.

[4] Dagens Medicin, *Missbrukare får metadon och amfetamin samtidigt*, 1 april 2009,

<http://www.dagensmedicin.se/dagensapotek/nyheter/2009/04/01/missbrukare-far-metadon-oc/index.xml>

[5] Richard Smith, "Medical Journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies", *Public Library of Science*, maj 2005,

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020138>

[6] Franck, Konstenius et al, "Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study", *Drug and Alcohol Dependence*, april 2010,

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/03768716>

[7] Konstenius, "ADHD-behandling med metylfenidat vid amfetaminberoende är möjlig att genomföra, visar pilotstudie", *Läkartidningen* nr 18, 4 maj 2010,

<http://www.lakartidningen.se/07engine.php?articleId=14299>

[8] Lenzer, "Secret US report surfaces on antidepressants in children", *BMJ*, 7 augusti 2004,

<http://www.antidepressantsfacts.com/2004-08-07-Secret-US-report-SSRIs-children.htm>; Gallagher, "Pharma should publish its trial results", *The Scientist*, 26

april 2004,

<http://www.antidepressantsfacts.com/2004-04-26-Scientist-Pharma-Trial-Results-.htm>

[9] CL Psych, "Antidepressants: Hiding and Spinning Negative Data", *Clinical Psychology and Psychiatry: A Closer Look*, 17 januari 2008,

<http://clinpsyc.blogspot.com/2008/01/antidepressants-hiding-and-spinning.html>

[10] Sveriges Radio P4, *Samarbete ska ge dömda bättre vård*, den 19 maj 2010,

<http://sverigesradio.se/sida/artikel.aspx?programid=103&artikel=3707069>