

## Concerta till kriminella amfetaminmissbrukare ”med ADHD”

### Hågastudien – de verkliga resultaten

Det här är en presentation av de verkliga resultaten i ”Hågaprojektet” – en unik svensk skattefinansierad studie om utdelning av legaliserad narkotika, centralstimulantia (Concerta), under ett halvår till kriminella amfetaminmissbrukare med diagnosen ADHD [1]. Studien leddes av psykiatriprofessor Johan Franck och psykolog Maija Konstenius vid Beroendecentrum, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm.

Socialstyrelsen och Stockholms läns landsting finansierade projektet med 3 respektive 1,5 miljoner kronor [2, 3]. Varken de finansierande myndigheterna eller Kriminalvården, som låtit förskrivningen av centralstimulantia skjuta i höjden [4], har haft tillgång till de *verkliga* resultaten i studien – till de data som här läggs fram. Inte ens Läkemedelsverket har fått viktiga avgörande data, som här, för första gången, ges en utförlig och förståelig beskrivning.

Studien har presenterats som en ”dubbelblind studie” och resultaten har av forskarna sagts visa:

*”... högre maximal dos [180 mg Concerta], resulterade i minskade ADHD-symtom, bättre kliniskt allmäntillstånd och högre kvarstannande i behandling. Dessutom minskade risken för återfall i missbruk ...”* (Kursivt här.) Och från detta har slutsatsen dragits ”att behandling med metylfenidat under strukturerade förhållanden kan vara ett säkert behandlingsalternativ för personer med samtidig ADHD och amfetaminberoende.” [17, s 58]

Vad som inte är bekant är att Läkemedelsverket i sin slutbedömning av studien underkände dess presenterade resultat med denna förödande slutsats:

*”Då blindningen inte har kunnat upprätthållas i studien är det vetenskapliga värdet av studiens resultat ringa.”* [15]

Från de data som läggs fram i den här artikeln dras ytterligare slutsatser i linje med de som Läkemedelsverket kommit fram till. Slutsatserna lyder:

1. Hågastudien var *inte*, som den angetts vara, en ”dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning”. Detta faktum kullkastar *i sig* de angivna resultaten och omöjliggör den analys och de slutsatser som forskarna publicerat.
2. De publicerade ”positiva” resultaten i studien grundar sig så gott som uteslutande på det faktum att de allra flesta försökspersonerna i placebogrupperna skulle ramla av direkt – och också gjorde så.
3. De faktiska resultaten för den grupp som fått höga doser centralstimulerande narkotika (Concerta) visar på en hög grad av återfall i illegalt missbruk och ett högt bortfall ur studien.

## INGEN DUBBELBLIND STUDIE

I en "dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning" får en grupp försökspersoner (behandlingsgruppen) det preparat (den medicin) vars verkan ska bestämmas, och en annan grupp (kontrollgruppen) får ett kemiskt inaktivt medel, som i utseende, smak etc. liknar det aktiva medlet, s.k. placebo (sockerpiller) [5]. "Dubbelblind" syftar på att varken försökspersoner eller prövare ska veta vilket medel som försökspersonerna får. "Randomisera" betyder här att slumpmässigt fördela personer i de olika grupperna.

Randomiserade kontrollerade studier tillkom från början för att tygla "terapeutisk entusiasm", ett medel för att bevisa att de påstådda positiva effekterna av en behandling i bruk inte fanns i verkligheten [6]. De har nu utvecklats till sätt att bevisa att olika medicinska preparat "fungerar" – har en "statistiskt säkerställd" positiv effekt jämfört med det preparat man jämför med, ofta placebo. Hur denna vetenskapliga process förvanskats och förvrängts – alltifrån utformningen av själva studierna till statistisk analys och presentation av data – har de sista åren beskrivits utförligt i ett antal böcker och artiklar [6 -12].

### En "dubbelblind studie" med vodka och vatten

Vi ska för att illustrera senare beskrivning av Hågastudien ge ett exempel på ett likartat upplägg av en "dubbelblind studie" – hämtat från ett för alla verkligt, om än påhittat, närliggande område.

Så här skulle vår tänkta studie se ut: Vi ska göra en halvårsstudie (24 veckor) på kriminella alkoholmissbrukare (som i de allra flesta fall kan fås att passa i de lösa kraven för beteckningen ADHD). Vi vill dela ut en flaska (35 cl) 50-procentig specialpreparerad vodka (under namnet "etylalkohol") till behandlingsgruppen (27 personer) och en flaska vatten (placebo) till kontrollgruppen (27 personer). Vad vi vill pröva är om utdelningen av vodkan leder till ett bättre "behandlingsresultat" än utdelningen av vattnet. Vi mäter resultatet i form av "spår av annan alkohol" (ja, i den här prövningen har vi sådan utrustning!) än den specialpreparerade vodkan, via blodprov två gånger i veckan. Vi har postulerat (antagit) att den grupp som får vatten kommer att ha fler blodprov med "spår av annan alkohol" i blodet (s.k. positiva prov) – och ser det som ett tecken på att de återfallit i missbruk. Dessutom har vi satt upp det så att *saknade* blodprov (som att försökspersonerna droppar av, inte längre vill vara med i studien) räknas som positiva prov, värda 90 % av "riktiga" positiva prov. *Skillnaden* mellan grupperna vad gäller "spår av annan alkohol" i blodet är studiens "primära utfallsmått" (det förutbestämda främsta mätbara resultatet). Vi vill alltså veta om det verkligen är – som vi tror – att utdelning av en gratis flaska vodka två dagar i veckan gör att dessa alkoholmissbrukare dricker mindre av annan alkohol.

Upplägget av studien är sådant att försökspersonerna under de sista två veckorna i fängelse antingen får den specialpreparerade vodkan i allt högre alkoholhalt (med början på 10 %), eller vatten (där flaskan också är märkt med etiketten 10 % från början). Efter lite mer än två veckor, och i samband med frigivningen, når försökspersonerna den maximala alkoholhalten 50 % av den specialpreparerade vodkan eller av det rena vattnet (märkt med motsvarande "dos" – 50 %).

Försökspersonerna ska sedan, efter frigivningen, komma till kliniken två gånger i veckan för att hämta ut sin "dos" (vodka eller vatten). Vi mäter vid dessa tillfällen om de har "spår av annan alkohol" i blodet. När de 22 veckorna i frihet är slut räknar vi ihop proven i de två grupperna, och summerar hur många positiva prov som lämnats i respektive grupp (där alltså alla *saknade* prov räknas som positiva prov till 90 %). Vi räknar med att få betydligt fler prov med "spår av annan alkohol" i vattengruppen än i gruppen som fick 35 cl 50-procentig vodka två gånger i veckan. Vi ser fram mot att kunna publicera resultaten av studien med den här rubriken: "Etanolläkemedel effektivt för personer med alkoholberoende"

Om man bara stannar upp lite grann, ser man det självklara:

1. De alkoholmissbrukare som får vatten känner helt säkert igen att de får vatten och inte 50-procentig vodka; de missbrukare som får vodka vet att de får vodka. Det här är ingen "dubbelblind studie".
2. De missbrukare som känner igen att de får *vatten* kommer inte att tycka att det värt att ta sig till kliniken två gånger i veckan för att hämta ut detta vatten; de kommer snabbt att avbryta kontakten med kliniken. Forskarna kommer att få mängder av *saknade* blodprov för "vattengruppen" – som de kan räkna som positiva prov, och som kommer att betyda nästan allt för skillnaden mellan prov med "spår av annan alkohol" i de olika grupperna.
3. Slutsatsen "Etanolläkemedel effektivt för personer med alkoholberoende" har inget existensberättigande – inte ens i ett förvrängt pressmeddelande.

## Läkemedelsverkets bedömning

Att Hågastudien *inte* var en "dubbelblind studie" stod också klart för Läkemedelsverkets bedömare redan från början, år 2006. Det blev också den grund på vilken myndigheten i sin slutbedömning 2013 avfärdade studiens vetenskapliga värde.

Läkemedelsverkets expertkonsult Lars Gunne skrev 2005 i sin avslagsrekommendation av Franck/Konstenius första mindre ADHD-studie på amfetaminmissbrukare "med ADHD", upplagd på i stort sett samma sätt som Hågastudien:

"Den föreslagna dubbel-blinda designen kommer icke att vara blind för patienten, vilket redovisats i otaliga försök på missbrukare av centralstimulantia: de kan utan svårighet skilja placebo från metylfenidat ..." [13]

I sitt negativa utlåtande om Hågastudien<sup>1</sup> skrev Gunne, ett år senare, 2006:

"Det finns tillräcklig dokumentation för att amfetaminister kan skilja centralstimulantia från placebo." [14]

Slutsatserna om effekterna av det narkotiska preparatet (Concerta) har i Hågastudien dragits som en jämförelse med effekterna av placebo – vilket alltså inte kan göras om "blindningen" inte kunnat upprätthållas. I sin slutbedömning har Läkemedelsverkets avdelning för kliniska prövningar *underkänt* framställningen av Hågastudien som en dubbelblind studie, med orden:

"Då blindningen inte har kunnat upprätthållas i studien är det vetenskapliga värdet av studiens resultat ringa." [15]

## Studiens design: Försökspersonerna i placebogrupperna ska ramla av direkt

Hågastudiens design garanterade – som i vår ovan påhittade vodkastudie – att försökspersonerna i placebogrupperna (vattengruppen) ramlade av mer eller mindre direkt. De amfetaminmissbrukare som fick sockerpiller skulle *snabbt* känna igen att de inte fick narkotika i hög dos och avbryta studien (som Lars Gunne skrev: "de kan utan svårighet skilja placebo från metylfenidat").

Det var till och med så att upphovsmannen till studien, professor Johan Franck, i sin ansökan till etikprövningsnämnden [16] skrev att man *förväntade* sig att försökspersonerna i placebogrupperna snabbt skulle avbryta den 24 veckor långa studien. Franck skrev (s. 15):

"Det kan antas att den som randomiseras till placebo kommer att avbryta kontakten med mottagningen."

Och vad händer med studiens *resultat* om försökspersonerna i placebogrupperna snabbt ramlar av? Jo, att deras *saknade/missade* prov, precis som för försökspersonerna i vår ovan påhittade studie, räknas som *positiva* prov – i det här fallet som prov "med spår av narkotika". De saknade proven räknas inte som *helt* fullvärdiga positiva prov, men som 90 % av ett sådant prov, med spår av narkotika. Det man alltså främst satt upp att mäta i Hågastudien – det som skulle visa studiens

---

<sup>1</sup> Båda "ADHD-studierna" av Franck/Konstenius godkändes senare av Läkemedelsverkets ledning, trots de negativa bedömningarna. Besluten togs i myndighetens så kallade Q-grupp.

resultat – var ”spår av narkotika i urin”. Studien var upplagd på så sätt att 27 personer skulle få Concerta (metylfenidatgruppen) i 24 veckor och 27 personer placebo motsvarande tid. Två veckor före frigivningen inleddes utdelningen av Concerta och utdelningen av sockerpiller, i allt högre doser, tills man för de flesta fångar i metylfenidatgruppen strax efter frigivningen från fängelset kom upp till den *mycket höga* dosen 180 mg Concerta om dagen.

Försökspersonerna skulle efter frigivningen, komma till kliniken två gånger i veckan för att hämta ut sin dos (Concerta eller sockerpiller). Man mätte vid dessa tillfällen om personerna hade ”spår av narkotika” i urin. När de 22 veckorna i frihet var slut skulle proven i de två grupperna räknas ihop, och man skulle summera hur många positiva prov som lämnats i respektive grupp (där alltså alla *saknade* prov räknades som positiva prov till 90 %). Man räknade med att få betydligt fler prov med ”spår av narkotika” i placebogrupperna än i gruppen som fick Concerta två gånger i veckan. Det här skulle ge ett positivt resultat för ”behandling” med narkotika av amfetaminmissbrukare. Man såg fram mot att kunna publicera resultaten av studien med rubriken: ”ADHD-läkemedel effektivt för personer med beroende” eller ”Metylfenidat i högre doser effektivt vid ADHD och amfetaminberoende”.

Och vad hände då med de försökspersoner som kände igen att de fick sockerpiller och inte narkotika? Ramlade de snabbt av, och i så fall hur påverkade det resultaten – och hur beskrevs det i resultatredovisningen i studien?

## **EN KORRIGERING AV DEN FELAKTIGA OCH OFULLSTÄNDIGA REDOVISNINGEN AV HÅGASTUDIENS RESULTAT**

De myndigheter som finansierat Hågastudien har fått en felaktig och ofullständig redovisning av resultaten. De har fått diagram och statistiska sammanställningar, som utan förklaringar är *omöjliga* att förstå och bedöma. Resultaten finns beskrivna i en avhandling av Maija Konstenius [17], on-line i en vetenskaplig tidskrift [18], och på Socialstyrelsens webbplats [19]. Socialstyrelsen, Stockholms läns landsting och Kriminalvården saknar helt de, för förståelsen av vad som hände, nödvändiga beskrivningarna. Läkemedelsverket har fått vissa klarlägganden, men saknar samtidigt avgörande delar.

De ekonomiska och vårdpolitiska satsningar som dessa myndigheter gjort i området, baserade på ett ”positivt resultat” av denna studie, är således inte grundade på kunskap.

### **78 % av personerna som fick placebo ramlade av nästan direkt**

Vad hände när de fångar som fått placebo (i ökad ”dos”) släpptes från fängelset, efter att under två veckors tid kunnat konstatera att de *inte* fick den eftertraktade narkotikan (med Gunnes ord: ”de kan utan svårighet skilja placebo från metylfenidat”)? Och inte heller skulle få den under de kommande 22 veckorna<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> De beräkningar som gjorts här har gjorts ”för hand”, utan tillgång till den fullständiga informationen och de statistikprogram och som funnits tillgängliga för forskarna. Reservation görs således för smärre felräkningar.

Personerna skulle, för att säkert komma fram till kliniken från fängelset, ta en förbetald taxi för ett första urinprov och utdelning av fler sockerpiller.

- 7 personer (26 % av den totala placebogruppern) lämnade *inget* prov alls, innan de föll av (de kom aldrig till mottagningen eller lämnade inget prov den gång de besökte denna).
- 14 personer (52 % av gruppen) lämnade *inget* eller *ett* prov; de föll av *under* vecka 3 – första veckan i frihet. De lämnade totalt 6 urinprov.
- 21 personer (av 27) – alltså hela 78 % av gruppen – bidrog inte med något enda urinprov efter vecka 4 – vecka 2 i frihet. Det fanns alltså bara 6 personer kvar i placebogruppern som lämnade något prov efter andra veckan i frihet.
- De 21 personerna i placebogruppern som bortföll så snabbt skapade ett resultat av 840 saknade prov (21 personer i 20 veckor med 2 prov i veckan). Potentiellt kunde placebogruppern ha lämnat 1188 prov (27 personer, 22 veckor, 2 prov i veckan) under studien. Det omedelbara bortfallet i gruppen gjorde att forskarna här fick 840 prov med "spår av narkotika" (till ett värde av 90 % av faktiska prov), vilket gör att detta bortfall *i sig* skapar en andel positiva prov på  $840 \times 0,9/1188 = 64 \%$  prov "med spår av narkotika".

Vi kan illustrera vad som hände med följande diagram, som visar hur de försökspersoner som kände igen att de fick placebo nästan direkt avbröt kontakten med mottagningen, inte lämnade några fler urinprov, och där deras saknade prov under återstoden av de 22 veckorna i studien räknades som prov med spår av narkotika.

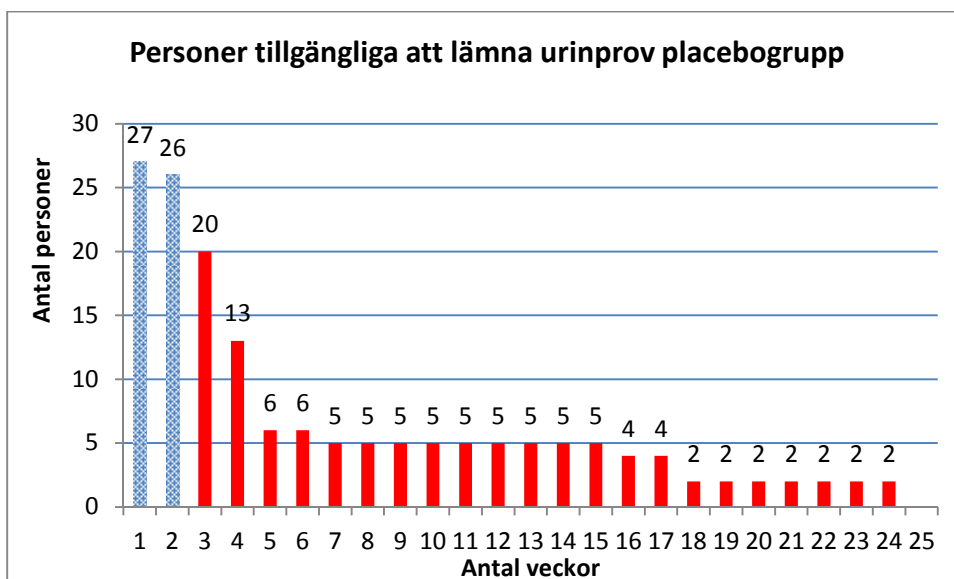


Diagram 1. Personer tillgängliga att lämna urinprov i placebogruppern. Observera att analysen av urinproven börjar vecka 3 (fyllda staplar), första veckan i frihet.

För att förstå vad som faktiskt hände i Hågestudien måste man ha en tydlig och utförlig redovisning av antalet *saknade* urinprov i Concertagruppern och placebogruppern, och antalet *faktiskt positiva* prov, separerade från varandra. Man måste veta exakt när försökspersonerna *föll bort* från studien. I de tre olika artiklarna om studien [17, 18, 19] finns ingen sådan redovisning. Vi kan hitta medianvärden när det gäller andel positiva prov, vi kan hitta några otydliga diagram utan värden på

bortfall, och några diagram där andelen positiva prov illustrerats – där saknade och faktiskt positiva prov slagits samman.

Det har krävts en hel del anstängning för att få fram de *underlag* som kan ge svar på viktiga frågor, och som legat till grund för den tydliga redovisningen ovan av saknade prov i placebogrupper och nedan redovisade resultat.

## Resultat av saknade och faktiskt positiva urinprov

Från de underlag som nu blivit kända kan vi räkna ut följande.

### *För placebogrupper*

- De saknade urinproven i placebogrupper utgjorde totalt 1019<sup>3</sup>, och räknades som 917 prov med spår av narkotika (90 % av fullvärdiga prov).
- Vi ser från underlagen att det bara fanns 37 *faktiskt* positiva prov i placebogrupper, av de totalt 157 lämnade proven.
- Totalt fick alltså forskarna fram att 917+37=954 av proven i placebogrupper var positiva, hade spår av narkotika, var ett återfall i missbruk. 954 positiva prov av totalt 1188 möjliga innebär att 80 % av lämnade prov är positiva, vilket också är vad man rapporterat till Läkemedelsverket.
- Vi ska också veta att 18 av de 27 personerna i placebogrupper (67 %) inte hade ett enda faktiskt positivt prov. De skapade forskarnas presenterade resultat genom att ramla av studien mer eller mindre direkt (14 personer i gruppen föll av första veckan).



Diagram 2. Andel saknade prov i placebogrupper 1019; faktiskt positiva prov 37; De saknade proven utgör således 96 % av alla "positiva prov".

<sup>3</sup> De 1019 saknade proven i gruppen räknades som  $0,90 \times 1019 = 917$  positiva urinprov. Vi ser att detta utgör  $917/1188=0,77$  eller 77 % av alla potentiella prov.

### **För Concertagruppen**

- De saknade urinproven i Concertagruppen utgjorde totalt 691<sup>4</sup>, och räknades som 622 prov med spår av narkotika (90 % av fullvärdiga prov).
- Vi ser från underlagen att det fanns 106 *faktiskt* positiva prov i Concertagruppen, av de totalt 497 lämnade proven.
- Totalt fick alltså forskarna fram att 622+106=728 av proven i Concertagruppen var positiva, hade spår av narkotika, var ett återfall i missbruk. 728 positiva prov av totalt 1188 möjliga innebär att 61 % av lämnade prov är positiva, vilket också är vad man rapporterat till Läkemedelsverket.
- När det gäller *faktiskt* positiva prov så ser vi vidare att 20 av 27 personer (74 %) i Concertagruppen lämnade sådana, till skillnad från placebogruppens 9 av 27 (33 %).
- Vi ser också att 7 personer (26 %) av personerna i Concertagruppen lämnade positiva prov (återföll i missbruk) första veckan i frihet.
- 11 av 27 (41 %) lämnade positiva prov (återföll i missbruk) första och andra veckan i frihet, detta samtidigt som de flesta i gruppen kom upp till den mycket dosen 180 mg av den legala narkotikan (Concerta).

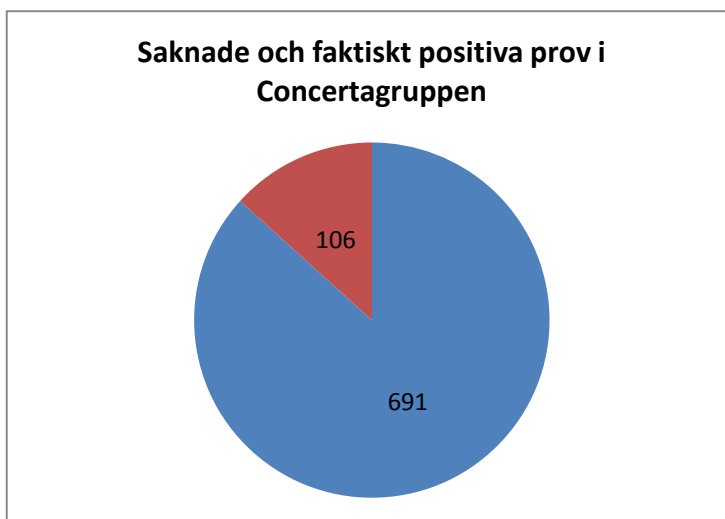


Diagram 3. Andel saknade prov i Concertagruppen 691; faktiskt positiva prov 106. De saknade proven utgör således 87 % av alla "positiva prov" (till skillnad från 96 % i placebogruppen.)

<sup>4</sup> De 691 saknade proven i gruppen räknades som  $0,90 \times 691 = 622$  positiva urinprov. Vi ser att detta utgör  $691/1188=0,58$  eller 58 % av alla potentiella prov.

## Självskattning av ADHD-symtom och drogsug ("craving")

Ett viktigt resultat i studien var fångarnas självskattade "ADHD-symtom". Som det uttrycktes i redovisningen till Socialstyrelsen: "En gång per vecka fyllde deltagarna i en skattningsskala för ADHD-symtom." Det gällde de första sex veckorna, därefter fylldes skattningsskalan i var fjärde vecka. [19] (Conners Adult ADHD Rating Scale, CAARS:SV.)

Ett annat viktigt resultat var det självskattade drogsuget, som också utfördes en gång per vecka.

Också här bör vi, innan vi tittar på de verkliga resultaten, läsa vad Läkemedelsverkets Lars Gunne skrev om dessa självskattningsformulär, när han 2005 gav avslag på Johan Francks första "dubbelblinda" studie på amfetaminmissbrukare "med ADHD". Gunne underkände de två självskattningsskalor som skulle användas, och skrev [13]:

" ... patienterna [ska] utföra subjektiv skattning av 'craving', vilket är notoriskt vilseledande. Den föreslagna dubbel-blinda designen kommer icke att vara blind för patienten, vilket redovisats i otaliga försök på missbrukare av centralstimulantia: de kan utan svårighet skilja placebo från metylfenidat och svaren på frågor rörande craving är därför helt avhängig av huruvida patienten uppskattar gratismedicineringen. Bortsett från det ytterst tveksamma att tillföra centralstimulantia till CS-missbrukare, kommer den vunna kunskapen genom patientstyrd skattning att bli låg eller ingen."

Vi förstår av *resultaten av "självskattningen"* i Concertagruppen i Hågastudien – som alltså fick en stigande dos på upp till *mycket höga* 180 mg/dag under de sista två veckorna i fängelset och den första veckan i frihet – att den var "helt avhängig av huruvida patienten uppskattar gratismedicineringen".

Vi förstår också av den tidigare detaljerade redovisningen att försökspersonerna i placebogrupperna hann lämna *ytterst få* ifyllda självskattningsformulär innan de – som planerat – försvann från studien. Under första veckan i frihet (vecka 3) försvann alltså 14 personer (52 %); de hann *som bäst* fylla i *ett* formulär i frihet. 21 personer (av 27) – alltså hela 78 % av gruppen – försvann efter vecka 4; de lämnade *som bäst två* ifyllda formulär i frihet.

Forskarnas redovisning av det här var att "ADHD-symtomen" hos Concertagruppen gått ner med mer än 30 % för 17 försökspersoner jämfört med för 7 försökspersoner i placebogrupperna [19]. Vi bör bedöma det i ljuset av Gunnes ord ovan, och utifrån vetskapen att 7 personer i placebogrupperna inte lämnade någon självskattning alls i frihet; att 21 personer – 78 % - i gruppen lämnade högst 1-2 formulär.



## ”Tid till återfall (första urinprov med spår av narkotika)”

I studien mätte man också tiden till det *första* positiva urinprovet, som man skrev i rapporten till Socialstyrelsen: ”tid till återfall i missbruk”. Forskarna redovisar i de tre rapporterna skillnaden mellan grupperna på likartat sätt, i *antal dagar* till första positiva urinprov. Vi får detta redovisat som ett medianvärde: ”Md=15 dagar” för placebogrupperna jämfört med ”Md=29 dagar” i Concertagrupperna. Det här är alltså fråga om att ställa upp försökspersonerna i de olika grupperna i ordning från minst tid till återfall till längst tid; mittvärdet blir medianvärdet. Forskarna beskriver det här resultatet som att ”tid (dagar) till första positiva urin för alla droger var *signifikant kortare* för placebogrupperna” (kursivt här); det här bildar grund för slutsatsen att Concerta hindrar återfall i missbruk.

När vi tittar närmare på saken – utifrån de underlag som nu utlämnats – ser vi att man också i det här fallet räknat *saknade* prov som *positiva* prov. Vilket innebär att man i uträkningen av antal dagar till återfall inte skilt på saknade prov och faktiskt positiva prov.

Undertecknads uträkning, för hand, utifrån lämnade underlag visade också att redovisningen var *felaktig*. ”Md=15 dagar” (för placebogrupperna) och ”Md=29 dagar” för Concertagrupperna stämde inte. Mitt ifrågasättande av det publicerade resultatet ledde till att forskarna var tvungna att erkänna att deras redovisning var oriktig; grovt oriktig skulle det visa sig. I svaret angavs också att ”en komplettering avseende denna variabel [skulle skickas] till tidskriften [Addiction] och övriga myndigheter”.

Vad var då de rätta uppgifterna? Jo, att medianvärdet av tiden i dagar till första positiva prov var 17 dagar för placebogrupperna (”Md=17 dagar”) och 22 dagar (!) för Concertagrupperna (”Md=22 dagar”). I princip innebär det här den skillnad som *slutet av den ena veckan* jämfört med *början av nästa vecka* innebär. Och det på en tid av 22 veckor, 154 dagar, som studien pågick.

Hur man kan presentera det här som en viktig skillnad mellan grupperna, eller rentav som en skillnad över huvud taget – och som ett resultat som indikerar att Concerta hindrar återfall i missbruk, är omöjligt att förstå.

Speciellt med tanke på att ”vägen upp” till medianvärdet (person 14 av 27) för Concertagrupperna bestod av 8 *faktiskt positiva prov* och 6 *saknade*, medan den för placebogrupperna bestod av 4 *faktiskt positiva prov* och 10 *saknade*. Vi vet också sedan tidigare att hela 7 personer (26 %) i Concertagrupperna lämnade faktiskt positiva prov med spår av narkotika *första veckan* i frihet.

## De faktiska resultaten för Concertagruppen

Som vi sett ovan var placebogrupperna ingen kontrollgrupp i egentlig mening. I stället var avsikten med att ge amfetaminmissbrukare sockerpiller att de skulle känna igen vad de fick och snabbt lämna studien, och på så sätt skapa en positiv jämförelse för Concertagruppen. De amfetaminmissbrukare som fick sockerpiller var således, vad vi måste få säga, ett slags offerlamm i denna studie. Med tanke på det och vad som redan skrivits ovan är *alla* jämförelser för Concertagruppen med placebogrupperna (offerlammerna) ogiltiga. Resultaten för Concertagruppen måste bedömas för sig själva.

Några av de *faktiska och viktiga* resultaten för Concertagruppen var:

- 7 personer (26 %) återföll i missbruk första veckan i frihet, den vecka som de samtidigt, i de flesta fall, nådde maxdosen 180 mg legal narkotika (Concerta).
- 11 personer (41 %) återföll i missbruk (lämnade positiva urinprov) under de två första veckorna i frihet.
- 20 personer (74 %) återföll i missbruk under studiens gång – lämnade faktiskt positiva prov.
- 7 av 9 av de personer som avslutade studien, som alltså var närvarande vid vecka 24, hade återfall i missbruk. De 7 personerna hade 2, 3, 9, 9, 10, 12, 23 återfall; i medeltal 10 återfall. 2 personer av de som avslutade hade inga återfall.
- 18 personer (67 %) föll bort från studien innan den var slut.

För första gången får således här Socialstyrelsen, ledningen för Stockholms läns landsting, Kriminalvården och faktiskt också Läkemedelsverket, veta vad detaljerade data i Högastudien visar om resultaten för Concertagruppen.

Dessa myndigheter har inte – lika lite som media – förstått att nästan hälften av den grupp som fick den legaliserade narkotikan (Concerta) återföll i illegalt missbruk under de två första veckorna i frihet. Man har inte förstått att nästan 70 % i Concertagruppen faktiskt ramlade av från den 24 veckor långa studien – vilket måste anses vara ett katastrofalt resultat. Speciellt när man också får vetskap om att 7 av de 9 personer som avslutade studien (var närvarande vecka 24) hade i medeltal 10 återfall i missbruk under studiens gång, och dessutom hade en stor uppgång i antal fall av illegalt missbruk (positiva prov) i slutet av studien.

Dessa resultat för Concertagruppen, tillsammans med de tidigare beskrivningarna av studieupplägg och resultat, gör att forskargruppens slutsatser om att den höga dosen narkotika resulterade i "minskade ADHD-symtom", "högre kvarstannande i behandling" och "minskad risk för återfall i missbruk", och därför "kan vara ett säkert behandlingsalternativ för personer med samtidig ADHD och amfetaminberoende", helt måste avvisas.

## SLUTORD

### Forskarnas publicerade slutsatser och PR-meddelanden

Hur presenterade då forskarna resultaten, vad stod i olika PR-meddelanden och hur har studiens resultat beskrivits i media?

De slutsatser som forskarna drar i de publicerade rapporterna [17-19] görs utifrån den *ogiltiga* jämförelsen med vad som kommit att kallas placebogruppen. Resultaten blir "positiva" genom att personerna i placebogruppen reagerar *som det var tänkt* – de lämnar snabbt studien. Det här gäller inom alla områden vi beskrivit ovan: positiva prov, tid till första positiva prov, skattning av "ADHD-symtom", och naturligtvis, kvarstannande i studien.

Det är det här som gör att forskarna kan skriva [17, s 58] att "högre maximal dos" Concerta "minskade risken för återfall i missbruk" "resulterade i minskade ADHD-symtom", och "högre kvarstannande i behandling".

Konstenius/Francks PR-meddelande från Karolinska Institutet om studien [20] har rubriken "ADHD-läkemedel *effektivt* för personer med beroende" (kursivt här). Även här får vi veta att det är den högre dosen ("dubbelt så hög jämfört med vad som använts i tidigare studier") som gjorde att de personer som fick läkemedel (narkotika) fick "färre återfall i drogmissbruk, fick minskade ADHD-symtom och stannade kvar längre tid i behandlingen". Och allt "jämfört med den grupp som fick sockerpiller (placebo)".

I ett PR-meddelande från Stockholms läns landsting får vi veta: "Metylfenidat i högre doser *effektivt* vid ADHD och amfetaminberoende" (kursivt här) [21].

Hur beskrev då media den mycket höga dosen narkotika som delades ut (180 mg), den höga andelen återfall i Concertagruppern, den misslyckade (avsedda) blindningen i studien, och det 70-procentiga bortfallet i Concertagruppern?

Jo, från TT gick nyheten ut: "ADHD-läkemedel i stället för droger" [22], ett budskap som återgavs utan några kritiska kommentarer i media. I DN beskrevs det som: "Färre återfall med ADHD-medicin" [23]. En riktigt verklighetsfrämmande historia gavs av det TV4-ägda Nyhetsbolaget som beskrev studien så här: "Forskare vid Karolinska Institutet har sett att metylfenidat, ett centralstimulerande läkemedel, effektivt dämpat ADHD-symtom och drogberoende om det ges i en individuellt högre dos än vad man vanligen gjort tidigare. Det är ett banbrytande resultat..." [24]

Och allra längst från verkligheten gick nog Svensk förening för Beroendemedicin, när man på hemsidan presenterade Hågstudiens resultat. Vi får veta att forskarna "visar för första gången att ADHD-patienter med ett beroende *svarar bra på behandling*" (kursivt här) [25]. Dessutom sägs "att *drogfrihet* för denna grupp ger också positiva samhällsliga vinster emedan drogfrihet efter frigivningen också minskar återfall i kriminalitet" (kursivt här). Förvisso skulle "drogfrihet efter frigivningen" ge många positiva samhällsliga vinster, men som vi vet av de *verkliga* resultaten var inte "drogfrihet" på något sätt del av det samlade resultatet i Hågstudien.

## Den "mycket höga metylfenidatdosen" och det officiella underkännandet av Concerta

I forskarnas rapporter och i mediapresentationen har plötsligt en "hög dos" legaliserad centralstimulerande narkotika ("ADHD-medicin") blivit något *positivt*, det som skapar ett gynnsamt resultat, och som till och med kan förknippas med *drogfrihet*. I presentationen till Socialstyrelsen [19] får vi i introduktionstexten under "Behandling" veta att centralstimulerande medel "har funnits vara effektiva i upp till 78 % av fallen" [19].

Vad vi *inte* får veta är att det läkemedelsbolag (Janssen) som tillverkar Concerta fick *underkänt* i Sverige, och övriga Europa, på sin ansökan ("should be refused") om att få Concerta godkänt för vuxna [28]. Och därefter beslöt sig för att dra tillbaka densamma [29]. Företaget hade till europeiska läkemedelsmyndigheter inlämnat de tre, får det antas, i företagets tycke mest positiva dubbelblinda studierna av Concerta på vuxna, varav två utförts i Sverige av våra ledande psykiatriker. När studiernas underliggande data undersöktes av läkemedelsmyndigheter, ledda av engelska MHRA, och en vetenskaplig statistisk analys gjordes, visade det sig att Concerta inte hade *någon* statistiskt säkerställd positiv effekt för vuxna med diagnosen ADHD jämfört med placebo [28, 30, 31]. Däremot ansågs det bevisat att Concerta *orsakade* ett flertal allvarliga skador: "Det har fastställts ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression, tics och depression." ("A causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression.") [28, s 112] Mer än dubbelt så många av dem som fick Concerta (jämfört med placebogrupper) drabbades av aggression; det var 62 % högre risk att drabbas av depressiva tillstånd för dem som fick Concerta [29, s. 84]. Dessutom fastslogs följande, vid en analys av Hågastudien, mycket intressanta slutsats: "Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta." ("It is assessed there is a significant abuse and diversion risk with Concerta.") [28, s 70] Inga av de handlingar som här refereras till har publicerats av läkemedelsmyndigheterna, vilket gjort att media fått förmedla läkemedelsbolagets PR-budskap, och att Concerta i Sverige, trots *underkännandet* 2010 sålts för 460 miljoner kronor (sic!), från halvårsskiftet 2010 till motsvarande tid 2013 [32].

Inte heller får vi veta hur Läkemedelsverkets bedömare Gunne såg på den *mycket höga* dosen, eller att norska medicinska tillsynsmyndigheter i december 2013, i ett prejudicerande fall, dragit in rätten att förskriva narkotika för en av landets mest kända psykiatriker, som skrev ut höga doser metylfenidat – *strax över nivån i Hågastudien* – till missbrukare.

Läkemedelsverkets bedömare Lars Gunne skrev i sitt negativa utlåtande om Hågastudien [14] att "... [man kan] tolka den till 180 mg höjda maxdosen som en åtgärd att få behålla ett klientel som inte nöjer sig med lägre doser". Han skrev också att den mycket höga dosen gjorde att det här *inte längre* handlade om "behandling av ADHD". Han skrev: "Studien [Håga] har övergått från att gälla behandling av ADHD till att istället fokusera på behandling av amfetaminmissbruket." Och vidare: "Det kan ifrågasättas om det är en klok investering att försöka hitta en underhållsdos av centralstimulantia för amfetaminister" ... "amfetaminberoende [har] inte någon märkbar rusnivå där de fungerar väl ... Innan euforin avklingat sätter ökande dysforieffekter in och nödvändiggör ny CS-dos [centralstimulantiados] eller sömnmedel för att slippa ifrån alltsammans."

Vi bör också jämföra slutsatser och PR-budskap om *den effektiva höga dosen* med hur Norges motsvarighet till Inspektionen för vård och omsorg (IVO), Helsetilsynet, nyligen bedömt ett fall med förskrivning av hög dos metylfenidat till missbrukare. Fallet blev mycket uppmärksammat i Norge då det också var förknippat med vad som beskrivits som landets värsta våldtäktsfall någonsin [33, 34].

Den ledande psykiatriker som skrivit ut höga doser metylfenidat till förövaren av våldtäkterna – ”dagsdoser på 240 mg” – och andra missbrukare förlorade i december 2013 rätten att förskriva narkotikaklassade preparat i klassen centralstimulantia [35].

I Hågastudien fick 17 av 22 personer (som avslutade doshöjningsperioden utan att avbryta) den ”mycket höga metylfenidatdosen” 180 mg.

Janne Larsson  
skribent  
15 januari 2014

[janne.olov.larsson@telia.com](mailto:janne.olov.larsson@telia.com)

#### Referenser

- [1] Franck/Konstenius, Protokoll Hågastudien, 28 mars 2006. (Patientinformation, s. 21, blev underkänd av Läkemedelsverket och fick revideras) <http://jannel.se/Protokoll.Haga.Concerta.pdf>
- [2] Franck, Ekonomisk redovisning Hågastudien, 23 maj 2012, <http://jannel.se/Slutredovisning.Haga.Concerta.pdf>
- [3] Stockholms läns landsting, tjänsteutlåtande, 8 mars 2006, <http://www.sll.se/handlingar/landstingsstyrelsen/2006/2006-04-18/tjut0438.pdf>
- [4] Kriminalvården, Läkemedelsstatistik 2010, s 4, s 13, [http://www.kriminalvarden.se/upload/Informationsmaterial/Lakemedelsstatistik\\_2010.pdf](http://www.kriminalvarden.se/upload/Informationsmaterial/Lakemedelsstatistik_2010.pdf)
- [5] Nationalencyklopedin.
- [6] Healy, *Pharmageddon*. University of California Press; 2012.
- [7] Götzsche, *Deadly Medicines and Organised Crime, How big pharma has corrupted health care*. Radcliffe Publishing; 2013.
- [8] Moynihan, Cassels, *Selling Sickness*. Nation Books; 2005.
- [9] Sundberg, *Forskningsfusket*. Optimal förlag; 2011.
- [10] Angell, *The Truth About the Drug Companies*. Random House; 2004.
- [11] Medawar, Hardon, *Medicines out of Control*. Aksant; 2004.
- [12] Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005;2(5):e138.
- [13] Lars Gunne, Primärhandläggning av klinisk prövning, 20 januari 2005, <http://jannel.se/GunneFranckAmfetaminADHD.pdf>
- [14] Lars Gunne, Primärhandläggning av klinisk prövning [Håga], 4 oktober 2006, [notera att diarienumret blivit fel] <http://jannel.se/GunneFranckKrimADHD.missbruk.pdf>
- [15] Läkemedelsverket, Slutbedömning Hågastudien, 5 juni 2013, <http://jannel.se/LV.SlutsvarHaga.pdf>
- [16] Borg/Franck, ”Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat mot uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) hos kriminella med amfetaminberoende”, 18 april 2006, <http://jannel.se/ejn.FranckKrimMissbruk.PDF>
- [17] Konstenius, *ADHD in Substance Use Disorders : Prevalence and Pharmacotherapy*, [Hågastudien är nr IV i avhandlingen], Karolinska institutet, 31 maj 2013, <http://publications.ki.se/xmlui/handle/10616/41537>
- [18] Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for ADHD and Drug Relapse in Criminal Offenders with Substance Dependence: A 24-week Randomized Placebo-controlled Trial. *Addiction*; 4 okt 2013. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.12369/abstract>
- [19] Franck, Konstenius, ”Hågaprojektet”, Socialstyrelsen, december 2013, <http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/r31-haga-studien-slutrapport.pdf>

- [20] Konstenius/Franck, *ADHD-läkemedel effektivt för personer med beroende*. Karolinska Institutet; 14 oktober 2013, <http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=130&a=169293&l=sv&newsdep=130>
- [21] Stockholms läns landsting, *Metylfenidat i högre doser effektivt vid ADHD och amfetaminberoende*, 28 november 2013, <http://www.janusinfo.se/Nyheter/Nyhetslista/2013/Metylfenidat-i-hogre-doser-effektivt-vid-ADHD-och-amfetaminberoende/> (besökt den 12 januari 2014)
- [22] Gävle Dagblad/TT, *ADHD-läkemedel i stället för droger*, 14 oktober 2013, <http://gd.se/nyheter/inrikes/1.6378336-adhd-lakemedel-i-stallet-for-droger> (besökt den 12 januari 2014)
- [23] DN/TT, *Färre återfall med ADHD-medicin*, 14 oktober 2013, <http://www.dn.se/nyheter/vetenskap/farre-aterfall-med-adhd-medicin/> (besökt den 12 januari 2014)
- [24] Nyhetsbolaget, *Nya rön om ADHD-medicin*, 17 oktober 2013,
- [25] Svensk förening för Beroendemedicin, *Dubbel dos gav effekt*, 3 november 2013, <http://www.svenskberoendemedicin.se/post/ADHD-patienter-med-beroende-far-farmakologisk-hjalp.aspx> (besökt den 12 januari 2014)
- [26] Socialstyrelsen, CG Stefansson, e-post till undertecknad, 14 november 2006.
- [27] Läkemedelsverket, *Yttrande*, 14 september 2006.
- [28] MHRA, PVAR, Preliminary Variation Assessment Report, Concerta, juli 2010, <http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf>
- [29] Johnson & Johnson (Janssen), Response Document, 11 januari 2011, <http://jannel.se/Concerta.Janssen.Response.11.01.2011.pdf>
- [30] MHRA, FVAR1, Final Variation Assessment Report, Concerta Day 90, 26 april 2011 <http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf>
- [31] MHRA, FVAR, Final Variation Assessment Report, Concerta, 26 maj 2011, <http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf>
- [32] Apotekens Service AB <http://jannel.se/Centralstim2008-2013.pdf>
- [33] NRK, *Dømt til 17 års forvaring for voldtekt av fem kvinner*, 3 april 2013, <http://www.nrk.no/ho/domt-til-17-ars-forvaring-1.10971606> (besökt den 12 januari 2014)
- [34] NRK, *Overlege får krass kritikk etter store Ritalin-doser*, 30 september 2013, <http://www.nrk.no/ho/far-kritikk-etter-ritalin-doser-1.11270114> (besökt den 12 januari 2014)
- [35] Helsetilsynet, *Vedtak om tilbakekall av rekvisisjonsrett til sentralstimulerende legemidler*, 20 december 2013, <http://www.helsetilsynet.no/no/Tilsyn/Tilsynssaker/Tap-av-rekviseringsrett---Lege--sentralstimulerende-legemidler/> (besökt den 12 januari 2014)