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

Protokoll

Stockholm 2006-03-28

Johan Franck, docent. Överläkare
Karolinska Institutet
Karolinska Sjukhuset M:4
171 76 Stockholm
Tel 08-5177 4870, 073-966 0736
Fax: 08/32 63 69
E-mail: johan.franck@fyfa.ki.se

Maija Konstenius, leg.psykolog
Beroendecentrum Stockholm

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1. SAMMANFATTNING

2. INTRODUKTION
   Syfte

3. STUDIENS DESIGN OCH PROCEDUR
   Procedur
   Inklusionskriterier
   Exklusionskriterier
   Definition av completers/dropouts
   Motivering av patientantal

4 TIDSSCHEMA

5 TESTER OCH INSTRUMENT
   ASI
   DSM-IV intervju
   CAARS/ASRS
   Fysikalisk undersökning
   Blodprov
   Urinprov
   Utfallsmått

6 ETISKA ASPEKTER
   Undersökarens ansvar
   Patientinformation och skriftligt medgivande om att deltaga
   Etiska frågeställningar
   Etisk kommitté

7 PATIENTREKRYTERING

8 STATISTISK ANALYS

9 LÄKEMEDELSSÄKERHET
   Hantering av studiepreparaten
   Definition av Kritiska händelser (KH) och Allvarliga Kritiska Händelser (AKH)
   Metoder för registrering och utvärdering av KH
   Övervakning av patienter där KH har inträffat
   Försäkringar och ekonomisk kompensation

10 PRAKTISKA ANGELÄGENHETER OCH STUDIENS FÖRVALTANDE
   Case Record Form hantering
   Övervakning av studien och kvalitetssäkring
   Förändringar i studieprotokollet
   Försökspersonens avbrytande av studien
   Studiens avbrytande

11 REFERENSER

1. SAMMANFATTNING

Studiens titel:	Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat (Concerta) hos kriminella med amfetaminberoende.
Ansvarig prövare:	Johan Franck, docent, överläkare, specialist i psykiatri Institutionen för Klinisk Neurovetenskap Karolinska Sjukhuset 171 76 Stockholm
Studiekoordinator/försöksledare:	Maija Konstenius, leg. psykolog
Sponsor:	Psykiatrisamordnare/Beroendecentrum Stockholm
Studieläkemedel:	metylfenidat (Concerta)/placebo
Studiens syfte:	Att undersöka om långtidsverkande metylfenidat (Concerta) i kombination med samtalsbehandling (ÅFP) minskar återfall i missbruk hos kriminella med amfetaminberoende och ADHD, jämfört med placebo och (ÅFP).
Studiens design:	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad med parallella grupper
Plats:	Beroendecentrum, Magnus Huss mottagningen, Karolinska universitetssjukhuset 171 76 Solna.
Studiens tidsram:	juni 2006 t.o.m. maj 2008 (24 månader)
Typ och antal försöksdeltagare:	46 patienter med diagnosen ADHD och amfetaminberoende i kombination, som varit intagna på en kriminalvårdsanstalt i direkt anslutning till studien (23 i vardera behandlingsgruppen)
Inklusionskriterier:	- myndig man mellan 18 och 65 år - skriftligt informerat samtycke att delta - uppfyller kriterier för amfetaminberoende - haft ett aktivt missbruk under de 3 månader som föregått intagning på anstalt - Uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (ADHD) diagnos enligt DSM-IV (deltagaren skall vara utredd

och diagnostiserad avseende ADHD senast vid inklusionsbesöket)
- intagen på en svensk kriminalvårdsanstalt
- adress och telefonnummer i Storstockholmsområdet där deltagaren kan nås
- ordnat boende - lägst inackorderingshem

Exklusionskriterier:

- beroende av opiater, alkohol, cannabis eller bensodiazepiner
- bruk av opiater under de senaste 3 månaden före screening, undantaget av läkaren ordinerad korttidsbehandling mot smärta
- andra psykiska sjukdomar förutom missbruk/beroende vilka bedöms som allvarliga (demens, djup depression med suicidtankar, akuta psykotiska symptom, kroniska schizofrena syndrom)
- pågående behandling med bensodiazepiner eller neuroleptika
- akut abstinenssyndrom oavsett orsak
- känd hjärtrytmrubbning
- tidigare slaganfall
- allvarlig somatisk sjukdom (tumörsjukdom, måttlig till svår hypertoni, glaukom, avancerad
- arterioskleros, hjärtsjukdom, levercirrhos eller annan sjukdom som bedöms utgöra en risk)
- känd överkänslighet mot metylfenidat

Studiens längd:

Minst två screeningbesök följt ca en vecka senare av ett inklusionsbesök. Därefter 24 veckors behandling med metylfenidat/placebo. Totalt ca 24 veckor.

Utfallsmått:

Det primära utfallsmåttet är andelen urinprover utan spår av narkotika (amfetamin, opiater, bensodiazepiner, THC, kokain, dextropropoxifen).
Sekundära utfallsmått innefattar bl.a. självrapporterad minskning av ADHD –symtom i Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)/ ASRS, plasmakoncentration av metylfenidat, av behandlare rapporterad minskning av ADHD –symtom i CAARS, av behandlare rapporterad minskning av ADHD –symtom i Clinical Global Severity Index (CGI), följsamhet till medicinering (antal tabletter samt spår av metylfenidat i urin), återfall i brott (återintagning på anstalt eller annan lagföring för brottmål samt självrapporterad kriminalitet) depressiva symtom mätt med BDI, ångest-symtom mätt med BAI

Godkännande från etisk kommitté:	Ansökan om etiskt godkännande inskickas till Forskningsetiska kommittén vid Karolinska Institutet i april 2006.
Godkännande från Läkemedelsverket:	Ansökan om godkännande inskickas till Läkemedelsverket i april 2006.

2. INTRODUKTION

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

Tidig debut i missbruk och kriminalitet
Tidig debutålder i missbruk och i kriminalitet är riskfaktorer för en "kriminell karriär". Debutålder för missbruk bland 100 undersökta återfallsbrytare (KVV, 2005) var 13 år. Män med högsta återfallsfrekvensen, fyra fängelsedomar eller fler, hade debuterat i missbruk tidigare än andra, i genomsnitt vid drygt 10 års ålder (KVV, 2005).
Samtidigt har det visats att hos personer med Uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) är missbruksdebuten tidigare och missbruksstilen intensivare jämfört med andra missbrukare (Carrol and Rounsaville, 1993; Wilens et al, 1997; Levin et al 1997; Millberger et al, 1997, Horner et al, 1997). Man kan således misstänka hög förekomst av ADHD i gruppen med hög återfallsrisk.

ADHD och kriminalitet
ADHD är ett utvecklingsrelaterad, i flera fall ett livslångt funktionshinder. På senaste tio åren har man allt mer börjat uppmärksamma ADHD hos vuxna och de svårigheter som följer med tillståndet. ADHD karaktäriseras av uppmärksamhetsproblem, impulsivitet, hyperaktivitet och psykisk instabilitet, vilket innebär stora problem både i relationer och i skolan/arbetslivet. Flera studier visar att det finns ett starkt samband mellan ADHD, uppförandestörning, antisocial personlighetsstörning och kriminalitet i vuxen ålder (Söderström et al. 2004; Rosler et al., 2004). Ca 25 % av barn med ADHD fyller kriterierna för ASP i vuxen ålder och i synnerhet barn med hyperaktivitet/impulsivitet löper större risk att hamna i missbruk och kriminalitet (Socialstyrelsen, 2001).

Undersökningar i Sverige och utomlands har visat att upp till hälften av interner fyllde diagnoskriterierna för retrospektiv ADHD (Dalteg et al.1998, Rosler et al.2003). Komorbiditet med ADHD och andra psykiatriska tillstånd och sociala svårigheter är också hög. Ångeststörningar och depression finns överrepresenterade både hos barn och vuxna med ADHD (Hornig, 1998; Barkley 1998).

Problem med låg impulskontroll, uppmärksamhetssvårigheter, stresskänslighet och eventuell upplevelse av att inte vara accepterad kan förstärka eventuella sociala svårigheter och i värsta fall leda till olika typer av kriminalitet. Man vet att risken att utveckla missbruk vid ADHD, uppförandestörning och antisocial personlighetstörning är förhöjd (Flory et al. 2003), ibland troligen av självmedicineringsorsaker. Drogpåverkan ökar risken för att tappa kontrollen över aggressiva impulser, vilket är allvarligt om personen sedan tidigare har en försvagad impulskontroll.

Förekomst av missbruk hos personer med ADHD

Den senaste forskningen har visat att ADHD i sig är en riskfaktor för utvecklandet av missbruk och beroende och att samtidig uppförandestörning ökar risken för missbruk (Lynskey & Hall, 2001; Wilens et al, 2000; Biederman, 2003). Livstidsrisken för att utveckla alkohol- eller narkotikaberoende är nästan dubbelt så hög för vuxna med ADHD utan behandling (57 %) jämfört med normalpopulationen (27 %). (Biederman et al. 1995, 1998; Wilens et al. 2003). Det finns också en ökad risk för övergång från alkoholmissbruk till narkotikamissbruk och narkotikaberoende hos tonåringar med ADHD (Biederman, 1998).
Det förekommer alltså oftare alkoholmissbruk/beroende och drogmissbruk/beroende hos personer med ADHD jfr med normalpopulationen. Siffrorna varierar i olika studier mellan 17 % – 45 % för alkoholmissbruk/beroende och 9 % -30 % för narkotikamissbruk/beroende i ADHD - populationen (Wilens et al. 2001).

Både ADHD- diagnosen och centralstimulantia (CS) -behandling har debatterats och ifrågasatts i Sverige under flera år. Det har funnits farhågor om att behandlingen skulle vara en inkörsport till framtida missbruk. Den senaste forskningen har dock visat ett motsatt förhållande, barn och tonåringar som behandlas med CS för sina ADHD symtom löper mindre risk att utveckla beroende jfr med dem med obehandlad ADHD (Biederman et al, 1999; Wilens et al.2003; Fischer et al., 2003; Barkley et al, 2003).

ADHD hos missbrukare

Prevalensen av ADHD i missbrukspopulationen varierar mellan olika studier beroende på metod och målgrupp. Levin et. al (1998) utredde 281 kokainmissbrukare som sökte vård och fann att 10-15 % hade haft ADHD i barndomen och fyllde diagnoskriterierna även i vuxen ålder (10 % hade symtom före 7 års ålder, 15 % om man räknade fallen där symtomen blev tydliga på lågstadiet). Dessutom fyllde 79 % av personer med ADHD kriterierna för en Axel II diagnos, 52 % av dem hade en antisocial personlighetsstörning.
Schubiner et al. (2000) undersökte 200 slumpmässigt valda patienter från två behandlingscentra för missbrukare och fann att 24 % av dessa uppfyllde DSM-IV kriterierna för ADHD (prevalens för män var 28 %, för kvinnor 19 %), av dessa hade 2/3 dessutom en komorbid uppförandestörning. Tims et al. (2002) fann att 38 % av 600 tonåringar som sökte vård för cannabisberoende fyllde kriterierna för ADHD.

Beroendeutvecklingen är allvarligare (Biederman et al, 1997; Wilens et al.,1998), det krävs flera behandlingstillfällen (Carrol and Rounsaville, 1993) och det tar längre tid innan missbrukare med ADHD når remission (Wilens et al. 1998, 2001).
Det har föreslagits att missbruk av kokain skulle vara ett sätt att självmedicinera symtom förknippade med ADHD (Khantzian, 1984).

Behandling

Centralstimularande (CS) medel är förstahandspreparat för behandling av ADHD -symtom både hos barn och vuxna och har funnits vara effektiv i upp till 78 % av fallen (Wilens, 2003).
Det finns inga av oss kända publicerade studier av metylfenidatbehandling av amfetaminmissbrukare med komorbid ADHD. Däremot tyder studier på att kokainmissbrukare med ADHD får symtomreduktion i ADHD symtom när de behandlas med metylfenidat i kombination med samtalsbehandling i grupp (Schubiner et al, 2002; Levin et al, 1998), med andra CS-preparat och samtalsbehandling (Castaneda et al 2000; Riggs et al. 1996) eller med bupropion och samtalsbehandling (Levin et al, 2002; Riggs et al, 1998). Resultat från behandlingsförsök tyder dessutom på att behandling av ADHD symtom, med CS eller med bupropion, minskar suget och missbruket både hos vuxna och unga kokainmissbrukare (Levin et al. 1998, 2002; Riggs et al 1996).
För översiktlig genomgång av studier se Tabell 1.
Vår kliniska erfarenhet och våra preliminära resultat från strukturerad uppföljning är att flertalet svarar bra på behandling med centralstimulerande medel, främst metylfenidat (Concerta, Ritalin) samt att andelen kvarstannande i behandling är mycket hög.

Tabell 1. Published studies on treatment of ADHD with substance abuse.

Reference	Type of study	Population	Active subtstance	Duration	Method	Results P
Weiss et al. 1985	Case report	2 adult cocaine dependent + ADD	Magnesium pemoline	?	?	Reduction in cocaine use
Riggs et al. 1996	Open	13 male adolescents SUD + CD + ADHD	Pemoline (Max dose 1,2 – 3,3 mg/kg/day)	1 mth	Conners Hyperactivity Index Physical activity Mean motility CPT	<.002 <.04 ns
Riggs et al. 1998	Open	13 adolescent SUD + CD + ADHD	Bupropion (Max dose 300 mg/day)	5 wks	Conners - Hyperactivity Index and Daydream Attention scale CGI-S	<.01 <.02 <.002
Levin et al 1998	Open	12 adult cocaine dependent + ADHD	Sustained release MPH (40-80 mg/day) + RPT	12 wks	TADDS (Utah crit): Attention Hyperactvity Temper Mood lability Over reactivity Disorganization Impulsivity ASI:-days of cocaine use, drug use severity Cocaine-craving -Urine samples	<.0001 .01 .018 ns .034 .003 .007 <.006 <.02 .01 <.05
Castaneda et al. 1999	open	19 adult cocaine dependent in full remission + ADHD	Fluoexetin, bupropion, pemoline(75mg/day), sustained-release MPH (max 120mg/day), dextroamph. (max 60mg/day), metamph)	12 mths	Utah criteria	Reduction
Levin et al. 2002	open	11 adult Cocaine dependent + ADHD	Bupropion (250-400mg/day) + RPT	12 wks	TADDS (Utah crit) ADHD –rating scale Tiffany scale for cocaine craving -Urine samples - selfreported cocaine	P<.01 -reduction -reduction of cocaine positive

					use	reduction
Schubiner et al 2002	Double -blind Placebo-controlled	48 cocaine dependent + ADHD	MPH (max 30mg x 3/day) + CBT	12 wks	ADHD symtom Checklist GIS: Physician rating selfreport Tiffany cocaine craving scale Urine sample	 .0039 .02 ns. Ns
Somoza et al. 2004	open	41 cocaine depenndent+ ADHD	MPH (max 60 mg)	10 wks	CGI-S-cocaine CGI-O-cocaine BCCS Cocaine use (selfrepport) ASI-drug CCQ-total	<.001 <.001 <.001 <.001 <.001 <.001

Syfte

Syftet med föreliggande prövning är att undersöka huruvida långtidsverkande metylfenidat i kombination med samtalsbehandling (återfallsprevention) hos amfetaminberoende signifikant minskar risken för återfall i missbruk jämfört med placebo och samtalsbehandling. Som primär utfallsvariabel har valts andel urinprover med spår av narkotika. Prövningen inriktar sig på vanekriminella och kommer därför även att utvärdera behandlingens effekt på återfall i brott vilket ofta är kopplat till missbruk. Det har aldrig tidigare genomförts en liknande behandlingsstudie i denna grupp.

3. STUDIENS DESIGN OCH PROCEDUR

Procedur

Studien är en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning med parallella grupper omfattande 2 x 23 patienter. Varje patient genomgår en screeningundersökning (Screening) före frigivning från KVA, då det bestäms om patienten uppfyller kriterierna för att inkluderas i studien. Vidare krävs av patienten att han ska ha fyra veckors dokumenterad drogfrihet (urinprover utan spår av narkotika) före inklusion i studien. Syftet med detta är att rekrytera patienter som befinner sig i drogfri fas vilket, förutom att det förutsätts i Läkemedelsverkets riktlinjer för behandling med centralstimulantia, borde minska antalet deltagare som bortfaller omedelbart efter inklusion. Om patienten inkluderas i prövningen genomgår han 18 behandlingssamtal under behandlingsperioden (det definitiva antalet bestäms i samråd med Frivården och skall vara lika för alla deltagare) samt randomiseras till antingen placebo eller metylfenidat (Concerta). Två gånger per vecka under behandlingsperioden kommer patienten in för att hämta en 2- 4dagars dos av metylfenidat/placebo, samt lämnar två övervakade urinprover per vecka. Ett av urinproverna per vecka omfattar endast amfetamin medan det andra omfattar såväl amfetamin som andra droger. En gång i veckan får patienten fylla i en skattningsskala för ADHD–symtom. Under behandlingsperioden träffar patienten prövaren (som även är patientansvarig läkare) minst tre gånger och i samband med dessa besök lämnas också blodprov.

Randomiseringen av patienter sköts av Apoteket AB som använder dataprogrammet "Design" skrivet av Trombul programmering.

Inklusionskriterier. Samtliga inklusionskriterier skall vara uppfyllda.
- myndig man mellan 18 och 65 år
- skriftligt informerat samtycke att delta
- uppfyller kriterier för amfetaminberoende, har använt amfetamin minst 12 dgr senaste tre månaderna före intagning på KVA.
-Uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (ADHD) diagnos enligt DSM-IV (deltagaren skall vara utredd och diagnostiserad avseende ADHD senast vid inklusionsbesöket)
- intagen på svensk kriminalvårdsanstalt (Håga-anstalten)
- adress och telefonnummer i Storstockholmsområdet
där deltagaren kan nås
-ordnat boende - lägst inackorderingshem myndig man mellan 18 och 65 år

Exklusionskriterier. Inget exklusionskriterium får vara uppfyllt.
- beroende av opiater, alkohol, cannabis eller bensodiazepiner
- andra psykiska sjukdomar förutom missbruk/beroende vilka bedöms som allvarliga (demens, djup depression med suicidtankar, akuta psykotiska symptom, kroniska schizofrena syndrom)
- pågående behandling med bensodiazepiner eller neuroleptika
- akut abstinenssyndrom oavsett orsak
- känd hjärtrytmrubbning
- tidigare slaganfall
- allvarlig somatisk sjukdom (tumörsjukdom, måttlig till svår hypertoni, glaukom, avancerad arterioskleros, hjärtsjukdom, levercirrhos eller annan sjukdom som bedöms utgöra en risk)
- känd överkänslighet mot metylfenidat

Definition av completers/dropouts
För att definieras som en patient som fullföljer studien (completer) krävs att patienten intagit 75 % av tabletterna. Patienter som inte uppfyller detta eller tar tillbaka sitt medgivande till deltagande definieras som en patient som avbryter studien i förtid (dropout).

Motivering av patientantal

Prövningen är en pilotstudie för att testa ett behandlingskoncept (feasability). Provstorleken (n=46) är baserad på tidigare pilotstudier där andelen kvarstannande respektive andelen negativa urinprover varit mycket hög (över 80%). För powerberäkning se STATISTISK ANALYS SID. 14.

Dosering av studieläkemedlet
Dag 1-3 T Concerta 18 mg 1x1
Dag 4-6 T Concerta 36 mg 1x1
Dag 7-10 T Concerta 36 mg 2x1
Dag 11-14 T Concerta 36 mg 3x1
Dag 15-18 T Concerta 36 mg 4x 1
Dag 19- 84 T Concerta 36 mg 5x 1
Dosreduktion är tillåten.

4. TIDSSCHEMA

Studien beräknas att påbörjas i juni 2006 och beräknas pågå till och med maj 2008. I Tabell 2 framgår studieupplägget schematiskt.

Tabell 2. Schematisk beskrivning av studien uppdelad på screeningstillfälle och behandlingstid

	Screening	Inklusion Dag 1	Behandling Vecka 1-24
Fysikalisk undersökning	X		
Blodprov (vecka 4, 8, 12, 16, 20, 24)	X		(X)
Urinprov (2 ggr per vecka under v 1-24)	X	X	X
DSM-IV intervju (beroendekriterier samt SCID I och II)	X		
ASI intervju (vecka 1,12, 24)	X		(X)
CAARS		X	X
CAARS behandlarens skattning		X	X
Craving		X	X
Neuropsykologisk screening (vecka 4, 12, 24)	X		(X)
Adverse events		X	X
Biverkningsregistrering		X	X

5. TESTER OCH INSTRUMENT

Fysikalisk undersökning

En allmän fysikalisk undersökning äger rum vid screeningtillfället för att kartlägga patientens allmänna hälsotillstånd samt fastställa att patienten är kapabel att genomgå behandlingen med avseende på exklusionskriterier.

Blodprov

Blodprov tas vid screening samt en gång var fjärde vecka under behandlingstiden. Syftet är att följa plasmakoncentration av läkemedlet och stresshormoner samt markörer för alkoholkonsumtion. Blodprovet innehåller 30 ml blod per provtagningstillfälle och analyseras på avdelningen för Klinisk kemi, KUS Solna.

Urinprov

Urinprov tas vid screeningtillfället och två gånger per vecka under behandlingstiden. Urinprovet ger studiens primära utfallsmått: andelen urinprover utan spår av narkotika (av 48 möjliga) samt ett av de sekundära måtten: spår av metylfenidat för att mäta följsamheten. Urinprovet innehåller ca 10 ml urin och analyseras på avdelningen för Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna.

DSM-IV intervju

Intervjuer enligt diagnosinstrumentet DSM-IV görs för diagnosen substansberoende samt för diagnosen ADHD och övrig psykiatrisk problematik.

ASI

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

CAARS

Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS) inventerar ADHD symtom hos vuxna och täcker ADHD symtom av ouppmärksamhet och hyperaktivitet/impulsivitet i DSM-IV samt ger en ADHD index.

CAARS skalor (både själv- och observatörsskattning) är reliabla mätmetoder dvs. de mäter korrekt de begrepp de utvecklades till att mäta. Reliabilitetsstudier förknippade med CAARS beskrivs i flera studier inklusive Erhardt et al., 1996.

CAARS validitet:

a. Diskriminations ("discriminant") validitet. Erhardt et al 1999 har undersökt diskriminations validitet av CAARS delskalor med två grupper vuxna. Första gruppen med 39 vuxna (män och kvinnor) som fyller DMS IV kriterierna för ADHD och en kontroll grupp med 40 normala vuxna. Halvstrukturerade intervjuer för vuxen ADHD (Kane et al., 1990) användes för att bestämma klinisk ADHD diagnos. Studien visade att ADHD -gruppen hade signifikant högre poäng jämfört med kontrollgruppen i flera delskalor (minnesproblem, hyperaktivitet, rastlöshet, emotionell labilitet och problem med självbild). CAARS kunde korrekt klassificera de 79 vuxna i ADHD- och kontrollgrupp på 85% nivån.
b. Begreppsvaliditet. Förhållandet mellan aktuella nivåer av ADHD symptom och barndoms symtomatologi blivit omfattande undersökt (Erhardt et al, 1999 and Connor et al, 1999). Studierna jämförde Wender Utah Rating scale (WURS, retrospektiv självskattning för att undersöka barndoms symptomatologi) och CAARS. Även om WURS undersöker barndomssymptom och CAARS frågar efter aktuella symtom, förväntas skalorna relatera till varandra eftersom ADHD betraktas som en utvecklingsrelaterad störning. Connors rapporterar korrelation $r=.37$, $p<.01$ på uppmärksamhetsproblem/minnesskalan; $r=.48$, $p<.01$ på hyperaktivitet/rastlöshetsskalan; $r=.67$, $p<.01$ på emotionell labilitet och $r=.37$, $p<.01$ på problem med självbild.

Drogsug (Craving)

En kort version (10 items) Tiffany scale for craving (Tiffany et al, 1993) används för att följa upplevelsen av. (Bilaga) Skalan fylls i en gång i veckan.

Utfallsmått

Det **primära utfallsmåttet** är andelen negativa narkotikatester i urinen (amfetamin, opiater, bensodiazepiner, THC, kokain, dextropropoxifen, buprenofin).

Sekundära utfallsmått är:

- återintagning på anstalt, annan lagföring för brottmål eller självrapporterad brottslighet
- självrapporterade ADHD -symtom i CAARS, (såväl ITT analys och completers analys)
- plasmakoncentration av metylfenidat
- behandlarens skattning av ADHD -symtom (mätt med CAARS
- minskning av ADHD –symtom i Clinical Global Severity Index (CGI)
- följsamhet i behandling
- följsamhet till medicinering (tabletträkning samt spår av metylfenidat i urin)
- självrapporterat drogsug
- neuropsykologiska testresultat
- depressiva symtom mätt med BDI
- ångest-symtom mätt med BAI

6. ETISKA ASPEKTER

Undersökarens ansvar

Den ansvarige prövaren ansvarar för att den aktuella kliniska prövningen sker i enlighet med Helsingforsdeklarationen (reviderad version i Hong Kong 1989) liksom med EU:s riktlinjer daterad 17 juli 1996 (reviderad version i Sommerset West oktober 1996) som gäller God Klinisk Sed för test av läkemedelsprodukter i EU (för beskrivning av prövargruppens sammansättning se bilaga).

Patientinformation och skriftligt medgivande om att deltaga

En ovillkorlig förutsättning för att en patient skall kunna delta i studien är att hon/han ger sitt skriftliga medgivande efter att skriftligt och muntligt ha informerats om följande punkter (se bilaga):

1. Syftet med studien.
2. Effekten av studieläkemedlet samt eventuella bieffekter
3. Eventuella risker och obehag med att deltaga i studien
4. Studiens procedur.
5. Tillåten och förbjuden samtidig användning av andra läkemedel.
6. Försäkringsvillkor för deltagande i studien.
7. Att studien är frivillig, och att patienten när som helst kan välja att utan vidare motivering avbryta studien.
8. Möjlighet att under studiens gång få ytterliggare information om studien.
9. Patientens medgivande att uppgifter som anonymt lämnats under studiens gång kan granskas av sponsor eller annan tredje part i enlighet med datalagens föreskrifter.

Etiska frågeställningar
En etisk fråga som blir aktuell under studien är den om försökspersonernas integritet och anonymitet som uppgiftslämnare både av sociala, psykologiska och fysikaliska data. För att undvika att försökspersonerna lämnar ut icke relevanta uppgifter under försöket kommer standardiserade mått att användas i största möjliga utsträckning. Data ifrån dessa kommer att registreras och förvaras i enlighet med svensk lag och lokala föreskrifter vid Karolinska Institutet (se vidare under 10. PRAKTISKA ANGELÄGENHETER OCH STUDIENS FÖRVALTANDE).

Etisk kommitté
Ansökan om att få utföra studien har skickats till Forskningsetiska kommittén Nord vid Karolinska Institutet april 2006.

7. PATIENTREKRYTERING

Patienter kommer att rekryteras inom KVA Håga. Patienter som har genomgått en utredningen och fått en ADHD diagnos tillfrågas om deltagandet i studien. De som tackar ja kommer att få ett screeningbesök och ställs in på medicinering 3-5 dagar innan frigivningen. De som tackar nej kommer att erbjudas sedvanlig behandling på kliniken.

8. STATISTISK ANALYS

Tidigare prövningar av metylfenidat har visat minskning av ADHD-symtom hos barn i storleksordningen 20%-enheter. Nollhypotesen är att det inte är någon skillnad i medel-andelen prover utan spår av narkotika för de två grupperna (Concerta/Placebo), alternativ hypotesen att medel-andelen prover utan spår av narkotika skiljer sig åt. För att med en styrka på 90 % och signifikansnivå 5% kunna påvisa en skillnad (tvåsidigt test) mellan behandlingsgrupperna med standardavvikelse på 0,10 krävs 23 FP i varje behandlingsgrupp.

9. LÄKEMEDELSSÄKERHET

Hantering av studieläkemedlen
Studieläkemedlen administreras, förpackas och märks av Karolinska Apoteket enligt standardföreskrifter. Karolinska Apoteket handhar blindning och randomisering av methylfenidat/placebo. Studieläkemedel förvaras på Beroendecentrum enligt rutinföreskrifter och utdelas av legitimerad sjuksköterska som är knuten till studien, alternativt ansvarig prövare.

Definition av Kritiska Händelser (KH) och Allvarliga Kritiska Händelser (AKH)
Kritiska Händelser (KH) definieras som ofördelaktiga medicinska komplikationer för försökspersoner som har intagit läkemedlet och som inte nödvändigtvis måste ha samband med detsamma.

KH omfattar följande händelser som innebär:

- ofördelaktiga förändringar i allmäntillståndet för försökspersonen;
- subjektiva eller objektiva symptom hos försökspersonen;
- samtidiga sjukdomar eller olyckor;

- kliniskt relevanta förändringar i biologiska parametrar;

En KH äger rum under tiden för den kliniska prövningen. Allvarliga Kritiska Händelser (AKH) omfattar händelser som med stor säkerhet är livshotande eller innebär ett hot om permanent skada för försökspersonen. Mer specifikt omfattas händelser som:

- resulterar i dödsfall;
- är livshotande;
- kräver sjukhusvård;
- resulterar i ett ihållande och betydande handikapp;

Felaktigt användande av och missbruk av läkemedlet skall också ses som allvarligt, även om det ej resulterar i ovanstående konsekvenser.

Metoder för registrering och utvärdering av KH
Alla rapporter om KH och AKH dokumenteras endast på därför avsedd plats i CRF (Case Record Form) pärmen. Följande punkter måste registreras:

- Tidpunkten då den inträffade KH tog sin början;
- Händelsens varaktighet;
- Tidpunkten då den inträffade KH avslutades;
- En beskrivning av den inträffade KH;
- Alla faktorer som kan ha spelat in för att den inträffade KH utlöstes;
- Samtidig medicinering;
- Den ansvarige prövarens uppskattning av orsaken till den inträffade KH. Följande bedömningar av det kausala sambandet med försökspreparatet är möjliga:

- Inget (Förklaringen kan t.ex. vara att inget läkemedel har intagits);
- Tveksamt (Osannolikt samband utifrån nuvarande kännedom av läkemedlet);
- Möjligt (Ingen kännedom finns om alternativa förklaringar eller symptom från andra preparat);
- Troligt (Klart samband med intagande av läkemedlet);
- Mycket troligt (Sambandet är uppenbart)
- Icke möjligt att uppskatta (Ingen information finns för att göra uppskattningen)

Om samma KH inträffar för samma patient flera gånger, skall varje KH dokumenteras och bedömas på nytt varje gång.

Övervakning av patienter där KH har inträffat
Varje KH som inträffar under loppet av en klinisk prövning måste övervakas och följas upp tills:

- Den har upphört;
- Avvikande laboratorieprover har återgått till det normala;
- Ett stabilt tillstånd har uppnåtts, eller;
- tillståndet har konstaterats vara orelaterat till försökspreparaten.

Det är prövarens ansvar att tillsammans med Beroendecentrum garantera att alla erforderliga terapeutiska åtgärder utnyttjas och uppföljningsrutiner efterföljs för att i rimlig mån garantera försökspersonens säkerhet under den kliniska prövningen. Detta görs i enlighet med lokala riktlinjer och Läkemedelsverkets föreskrifter.

Försäkringar och ekonomisk kompensation
Enligt svensk lag (5§ Patientskadelagen), täcker patientförsäkringen också deltagande i kliniska prövningar. Patienterna i prövningen erhåller ingen ekonomisk kompensation.

10. PRAKTISKA ANGELÄGENHETER OCH STUDIENS FÖRVALTANDE

Case Record Form hantering
Alla uppgifter som inhämtas under studiens gång kommer att dokumenteras i en för varje försöksperson unik CRF-pärm. Vid inklusion får varje försöksperson ett kodnummer från 1-46, vilket därefter förs in i en patientidentifikationslista som hålls inlåst. Efter att prövningen avslutats skall data datorregistreras, utvärderas och förvaras i enlighet med Personuppgiftslagens (PUL) föreskrifter. Prövaren ansvarar för att inga namn- eller personuppgifter kommer till någon utomståendes kännedom. Förteckningen över deltagare utgör ett personregister som vid prövningens start anmäls till Karolinska Institutets personregisteransvariga.

Prövaren ansvarar för att studiedokument, identifikationslistor och eventuella andra handlingar förvaras i enlighet med svensk lag i minst 15 år efter att studien avslutats eller avbrutits. Förvaring skall ske så att dokumenten kan granskas av ansvariga myndigheter.

CRF måste ifyllas fullständigt och med svart eller blå kulspetspenna. Varje förändring och korrigering i dokumenten skall signeras med datum av prövaren. Felaktig ifyllning får ej korrigeras med t.ex. Tippex. Prövaren måste också ange orsaken till korrigeringen. I fall av ofullständiga data, skall vederbörligt utrymme ifyllas med IU (Icke Utfört).

Övervakning av studien och kvalitetssäkring
Studien kommer att utföras i enlighet med CPMP riktlinjer för God Klinisk Sed (GCP - Good Clinical Practice) 111/397/88-EN Final.

Förändringar i studieprotokollet
Förändringar i studieprotokollet måste ske i form av skriftliga tillägg till detsamma. Dessa förändringar kräver godkännande från samtliga de personer som signerade originalversionen av protokollet. Alla de övriga inblandade i studien måste därvid ge sitt skriftliga godkännande på att utföra studien i enlighet med de förändringar som gjorts. Alla förändringar som på något sätt berör säkerheten eller andra viktiga aspekter för försökspersonerna måste ha godkännande från Karolinska sjukhusets lokala etiska kommitté. Varje förändring under studiens gång som berör försökspersonen kräver förnyat skriftligt godkännande från försökspersonen.

Försökspersonens avbrytande av studien
Om något av följande inträffar under studiens gång avbryts studien för försökspersonen.

- Något av exklusionskriterierna blir aktuellt;
- Någon KH eller AKH som gör att prövaren bedömer att försökspersonen skall avbryta studien;
- Någon sjukdom som gör att prövaren bedömer att försökspersonen skall avbryta studien;
- Försökspersonen beslutar sig för att avbryta studien;

Försökspersonen är fri att när som helst utan motivering avbryta studien. Dokumentet för "Slutlig Utvärdering" i CRF:en skall alltid ifyllas för varje försöksperson, där skälet till att studien eventuellt avbrutits anges.

Studiens avbrytande

Studien kan av ansvarig prövare avbrytas av någon av följande anledningar:

- Uppkomst av oförutsedd och/eller vid tiden för studiens påbörjande okänd KH eller AKH;
- Otillräcklig rekrytering av försökspersoner

11. REFERENSER

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

Barkley RA, Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder.J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 12:10-5.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K, Does the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. Pediatrics. 2003 Jan;111(1):97-109.

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

Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol use and dependence. Biol Psychiatry. 1998 Aug 15;44(4):269-73.

Biederman J, Wilens TE, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. Pediatrics. 1999 Aug;104(2): 293-4.

Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. Am J Psych. May 2002;157:816-18

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

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

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

George J. DuPaul et alThomas J. Power, Arthur D. Anastopoulos, Robert Reid. ADHD Rating scales –IV Checklists, Norms, and Clinical Interpretations , 1998

Faraone SV, Wilens TE. Does stimulant treatment lead to substance use disorders? J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 11:9-13.

Fischer M, Barkley RA. Childhood stimulant treatment and risk for later substance abuse. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 11:19-23.
Flory K, Lynam D, Milich R, Leukefeld C, Clayton R. Early adolescent through young adult alcohol and marijuana use trajectories: early predictors, young adult outcomes, and predictive utility. Dev Psychopathol. 2004 Winter;16(1):193-213
Gillberg C, Rasmussen P. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000 Nov;39(11):1424-31
Horner B, Scheibe K. Prevalence and implications of attention-deficit hyperactivity disorder among adolescents in treatment for substance abuse. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997 Jan;36(1):30-6.
Hornig M. Addressing comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 7:69-75.
Kadesjö B, Gillberg C. Attention deficits and clumsiness in Swedish 7-year-old children. Dev Med Child Neurol. 1998 Dec;40(12):796-804.
Kadesjö B, Gillberg C, The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. J Child Psychol Psychiatry. 2001 May;42(4):487-92.
Khantzian E. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. Am J Psychiatry. 1985 Nov;142(11):1259-64.
Levin F, Evans S, Mcdowell D, Kleber H. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. J Clin Psychiatry. 1998 Jun;59(6):300-5.
Levin F, Evans S, Kleber H. Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. Drug Alcohol Depend. 1998 Sep 1;52(1):15-25.
Levin F, Evans S, Mcdowell D, Brooks D, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. J Addict Dis. 2002;21(2):1-16.
Lynskey MT, Hall W. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: Is there a causal link? Addiction. 2001 Jun;96(6):815-22.
Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampina TL, Addalli K. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. Arch Gen Psychiatry. 1991 Jan;48(1):77-83.
McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. J Subst Abuse Treat. 1992;9(3):199-213.
Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000 Nov;39(11):1424-31.
Riggs PD, Thompson L, Mikulich SK, Whitmore E, Crowley T. An open trial of pemoline in drug-dependent delinquents with attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996 Aug;35(8):1018-24.
Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998 Dec;37(12):1271-8.
Rosler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., Hengesch, G. Schneider, M., Supprian, T., Schwitzgebel, P. Pinhard, K., Dovi-Akue, N. Wender, P., Thome, J. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004 Dec;254(6): 365-71.
Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry. 1991 Jan;48(1):43-51.
Rydén-Lodi B, Stattin H, af Klintberg B, Återfallsbrytare-vilka var de? Rapport 16 , 2005, Norrköping: Kriminalvårdsstyrelsen

Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, Schoener EP, Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. J Clin Psychiatry. 2000 Apr;61(4):244-51.
Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. Exp Clin Psychopharmacol. 2002 Aug;10(3):286-94.
Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, Rotrosen JP, Vandenburg DG, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Ciraulo DA, Wulsin LR, Barret JA. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder.
J Addict Dis. 2004;23(1):77-92.
Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 12:3-9.
Söderström, Sjödin, Carlstedt & Forsman, The childhood-onset neuropsychiatric background to adulthood psychopathic traits and personality disorders. Compr Psychiatry. 2005 Mar-Apr;46(2):111-6.
Tiffany S, Singleton E, Haertzen C, Henningfield J. The development of a cocaine craving questionnaire. Drug Alcohol Depend. 1993 Dec;34(1):19-28.
Tims FM, Dennis ML, Hamilton N, J Buchan B, Diamond G, Funk R, Brantley LB. Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. Addiction. 2002 Dec;97 Suppl 1:46-57.
Weiss RD, Pope HG Jr, Mirin SM. Treatment of chronic cocaine abuse and attention deficit disorder, residual type, with magnesium pemoline. Drug Alcohol Depend. 1985 May;15(1-2):69-72.
Wise BK, Cuffe SP, Fischer T. Dual diagnosis and successful participation of adolescents in substance abuse treatment. J Subst Abuse Treat. 2001 Oct;21(3):161-5.
Wender P. Attention-Deficit Hyperactivvity Disorder. Oxford University Press, 1995
Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. Attention-Deficit/hyperactivity disorder with substance use disorders. Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents and adults. Ed. T.Brown, American Psychiatric Press. 2000: 319-39.
Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. Pediatrics. 2003 Jan;111(1):179-85.
Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder.
Drugs. 2003;63(22):2395-411.
Zamble E, & Quinsey V L The criminal recidivism Process Cambridge: Cambridge University press, 1997.
(; Retz, Retz-Junginger, Hengesch et al., 2004).

Bilagor

- Prövargruppens sammansättning
- Pat info
- Formulär för medgivande om deltagande i studien

- Annonstext för rekrytering av försökspersoner
- ASI
- CAARS
- Tiffany Craving scale

Prövargruppens sammansättning

Ansvarig prövare:
Docent Johan Franck, leg. läkare, specialist i psykiatri
Överläkare vid Beroendecentrum Stockhom sedan 1997, dessförinnan vid Magnus Huss klinik;
Universitetslektor i klinisk alkohol- och narkotikaforskning vid Karolinska Institutet.
Tidigare haft forskartjänst vid Vetenskapsrådet (neurobiologisk beroendeforskning).

Erfarenhet av kliniska prövningar:
Dubbel-blind placebokontrollerad prövning av naltrexon mot alkoholberoende 1995-96.
Öppen prövning av naltrexon mot amfetaminberoende 2000-2001.
Placebokontrollerad prövning av naltrexon/placebo vid amfetaminbelastning hos friska . Genomgått Läkemedelsakademins kurs "GCP i det kliniska prövningsarbetet". Föreläsare på Läkemedelsakademins kurser i "Avtal och kontrakt i kliniska prövningar" samt "Kvalitetssäkring i kliniska prövningar utan samarbete med läkemedelsföretag".

Maija Konstenius, leg psykolog
Leg. psykolog. Mångårig erfarenhet av arbete med missbrukare. Vidareutbildning i neuropsykologi. Anställd vid Beroendecentrum. Antagen till forskarskola i psykiatri vid KI.

Nitya Jayaram, M.Sc. i psykologi, Chicago. Doktorand vid Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet (huvudhandledare J. Franck). Har motsvarande (amerikansk) Steg-1-utbildning i psykoterapi och flera års erfarenhet av arbete med missbrukare. Har genomgått halvtidskontroll för disputation.

Marja-Leena Virtanen, leg. psykolog. Mångårig erfarenhet av arbete med missbrukare. Vidareutbildning i neuropsykologi och kognitiv terapi. Anställd vid Beroendecentrum Stockholm.

Maria Nordell, leg psykolog. Har grundläggande psykoterapiutbildning i Kognitiv Beteendeterapi och flera års erfarenhet av gruppbehandling. Anställd vid Beroendecentrum Stockholm.

Margareta Gard-Hedander, chefsjuksköterska.
Deltagit i klinisk prövning av naltrexon mot alkoholberoende1995-96 samt klinisk prövning av naltrexon mot amfetaminberoende 2003-2006. Mångårig erfarenhet av arbete med missbrukare. Ansvarig för läkemedelshantering/utdelning av studieläkemedel, samt återfallsprevention. Ansvarig för provtagning (blod, urin). Anställd vid Beroendecentrum Stockholm.

Else-Britt Hillner, Leg. Sjuksköterska.
Deltagit i klinisk prövning av naltrexon mot alkoholberoende 1995-96 samt klinisk prövning av naltrexon mot amfetaminberoende 2003-2006. Mångårig erfarenhet av arbete med missbrukare. Ansvarig för läkemedelshantering/utdelning av studieläkemedel, samt återfallsprevention. Ansvarig för provtagning (blod, urin). Anställd vid Beroendecentrum Stockholm.

Patientinformation

Förfrågan om deltagande i en studie av läkemedlet Concerta (metylfenidat) mot uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD).

Concerta har i vetenskapliga undersökningar både på barn och vuxna visat sig motverka ADHD -symtom. Vi vill nu undersöka om Concerta också har effekt på ADHD -symtom hos personer med amfetaminmissbruk samt om behandlingen för ADHD-symtom minskar återfall i missbruk. Därföri frågar vi Dig om Du vill delta i behandlingen.

Personer som vill delta kommer att lottas till endera behandling med Concerta eller till behandling med placebo (overksam substans). Varken Du eller personerna du möter på kliniken kommer att veta om Du får Concerta eller placebo (sockerpiller). Det är alltså inte säkert att du får behandling med läkemedlet. Alla patienter i studien får däremot individuell samtalsbehandling.

I samband med att Du påbörjar behandlingen genomgår Du en utredning som omfattar frågeformulär om drogvanor, psykiska besvär och konsekvenser av droganvändning. Du kommer också att genomgå en läkarundersökning för att se om det finns några fysiska hinder för att Du skall kunna medverka. Behandlingstiden är sammanlagt 24 veckor och under hela denna tid skall Du besöka mottagningen två gånger i veckan för att hämta din medicin, lämna urinprov samt svara på ett antal frågor rörande dina ADHD-symtom. Urinproven kommer att tas under övervakning av personal. Dessutom kommer blodprov att tas vid sex tillfällen [ca 30 ml per gång].

Biverkningar av Concerta är oftast lindriga och övergående. Vanligast förekommande är huvudvärk, magont, aptitförlust och insomningssvårigheter. I sällsynta fall kan Concerta ge förhöjd blodtryck eller hallucinationer. I så fall avbryts behandlingen. En viktig sak är att Du inte får använda bensodiazepiner, narkotika eller alkohol under behandlingstiden. Du får inte heller använda preparat av typen antidepressiva eller neuroleptika. Om Du besöker en läkare måste Du uppge att Du deltar i denna undersökning och att Du använder Concerta. Hänvisa gärna till någon av personerna nedan. Du får inte ha deltagit i en liknande studie de senaste sex månaderna.

Genom att deltaga i prövningen godkänner Du att Frivården får ta del av resultaten från urinproverna, samt att Frivården får kännedom om du uteblir från något av de planerade besöken. Alla övriga uppgifter kommer att behandlas med samma sekretess som andra journalhandlingar. Resultaten kommer att sammanställas för en större grupp av människor, och skall sedan redovisas helt anonymt. Ingen enskild person kommer att kunna identifieras i resultaten.

Det är helt frivilligt att delta i denna undersökning och Du behöver inte lämna någon som helst motivation för att avböja att vara med, eller om du vill avbryta behandlingen. Den vård du får i framtiden kommer inte på något sätt att påverkas om Du tackar nej till att deltaga, eller avbryter ditt deltagande i förtid. Vi svarar gärna på eventuella frågor som Du har nu eller som kommer upp under undersökningens gång.

Personal med tystnadsplikt från kontrollerande myndighet kan i samband med inspektion komma att granska prövningsprotokollen men detta innebär ingen inskränkning av sekretessen.

Johan Franck, ansvarig prövare
Docent, överläkare
Beroendecentrum
08-517 746 51

Maija Konstenius
Leg. psykolog
Beroendecentrum
08-517 748 63

Medgivande om att deltaga i studien om Concerta

Jag har läst patientinformationen som gäller prövningen av Concerta. Jag är införstådd med villkoren och accepterar härmed att deltaga. Jag är medveten om att mitt deltagande i studien är fullt frivilligt och att jag när som helst, och utan närmare förklaring, kan avbryta mitt deltagande utan att detta påverkar den behandling jag kan komma att få senare. Personal med tystnadsplikt från kontrollerande myndighet vid inspektion kan komma att kontrollera försöksprotokollen men att det inte innebär någon inskränkning i sekretessen

_____, den / 200__

Namn

Namnförtydligande

Är du beroende av amfetamin?

Vi prövar en behandlingsmetod mot amfetaminberoende för personer som samtidigt har ADHD (problem sedan barndomen med koncentration, uppmärksamhet och rastlöshet). För att ta reda på om behandlingen är effektiv söker vi personer som:

a)har använt amfetamin i flera år men som är motiverade att sluta
b)är mellan 18-65 år
c)bor i Storstockholmsområdet
d)inte missbrukar heroin, morfin, kodein eller andra opiater

Är du intresserad av att delta i forskningsprojektet? Anmäl ditt intresse till din kontaktperson på Håga så får du mer information.

Projektledare: psykolog Maija Konstenius
Ansvarig: docent Johan Franck

V.12

Studie	Pat #	Datum	Initialer	
MAHA				

Här är några frågor om amfetamin.. Tag dig tid att känna efter innan du svarar på frågorna.

	Instämmer inte alls						Instämmer helt
a) Jag skulle kunna tänka mig att ta amfetamin just nu	1	2	3	4	5	6	7
b) Jag skulle bekymra mig mindre om mina dagliga problem om jag tog amfetamin just nu	1	2	3	4	5	6	7
c) Att ta amfetamin just nu skulle kännas tillfredsställande	1	2	3	4	5	6	7
d) Om jag började ta amfetamin nu skulle jag klara av att sluta med amfetamin	1	2	3	4	5	6	7
e) Jag skulle ta emot amfetamin just nu om jag blev bjuden	1	2	3	4	5	6	7
f) Om jag tog amfetamin nu skulle jag känna mig mindre spänd	1	2	3	4	5	6	7
g) Att ta amfetamin just nu skulle kännas trevligt	1	2	3	4	5	6	7
h) Jag skulle enkelt kunna kontrollera hur mycket jag tog om jag tog amfetamin just nu	1	2	3	4	5	6	7

Kod: ☐☐☐☐☐☐

ID:

ASI-INTERVJU

INSTRUKTIONER TILL INTERVJUAREN

1. **Lämna inga tomma svarsrutor.**
   När så behövs använd:
   X - frågan obesvarad/vill ej svara
   N - frågan inte tillämpbar
2. Frågenummer som är understrukna ställs vid uppföljning. Frågor som har en asterisk är kumulativa och omformuleras vid uppföljning, se manualen.
3. Utrymme finns efter varje frågeområde för kommentarer.

INTERVJUARSKATTNING AV SVÅRIGHETSGRAD/ BEHANDLINGSBEHOV

Skattningarna är intervjuarens uppskattning av klientens behov av ytterligare behandling/hjälp inom varje frågeområde.
Skalorna varierar från 0 (ingen behandling nödvändig) till 9 (behandling behövs för att intervenera i en livshotande situation). Varje skattning baseras på klientens tidigare och nu aktuella besvär och uppfattning om sina behandlingsbehov inom ett givet område. För en detaljerad beskrivning av skattningarnas utförande, se manualen.

SAMMANFATTNING AV KLIENTENS SKATTNINGSSKALA

0 - Inget problem/behov av hjälp
1 - Litet problem/behov av hjälp
2 - Måttligt problem/behov av hjälp
3 - Påtagligt problem/behov av hjälp
4 - Mycket stort problem/behov av hjälp

Svensk översättning och bearbetning av: Andreasson S, Armelius B-Å, Berglund M, Bergman H, Frank A, Larsson H, Lindström U, Rydberg U, Tengvald K, Zingmark D.

98 11 22

Namn: _____

A. Personnummer: ☐☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐

B. Behandlingstyp: ☐
0 - Ej behandling
1 - Avgiftning i öppenvård
2 - Avgiftning i slutenvård
3 - Drogsubstitution i öppenvård
4 - Öppenvårdsbehandling, drogfri
5 - Slutenvård, institutionsvård, drogfri
6 - Dagvård
7 - Psykiatrisk vård
8 - Annan sjukhusvård
9 - Annat

Specificera _____

C. Inskrivningsdatum:
(ÅÅMMDD) ☐☐☐☐☐☐

D. Datum för intervju:
(ÅÅMMDD) ☐☐☐☐☐☐

E. Intervju påbörjad:
(TT MM) ☐☐ ☐☐

F. Intervju avslutad:
(TT MM) ☐☐ ☐☐

ALLMÄN INFORMATION

G. Typ av intervju: ☐
1 - Intagningsintervju
2 - 9 Uppföljningsintervju (nummer på intervju)

H. Intervjuform: ☐
1 - Personlig kontakt
2 - Telefonkontakt

I. Kön: ☐
1 - Man
2 - Kvinna

J. Intervjuarkod: ☐☐☐

K. Special: ☐
1 - Klienten avbröt
2 - Klienten nekade
3 - Klienten ur stånd att svara

KOMMENTARER:

PROFIL ÖVER PROBLEMENS SVÅRIGHETSGRAD

	Problemområde	Fysisk hälsa	Arbetsförsörjning	Alkoholanvändning	Narkotikaanvändning	Kriminalitet	Familj och umgänge	Psykisk hälsa
9								
8								
7								
6								
5								
4								
3								
2								
1								
0								
4								
3								
2								
1								
0								

PROFIL ÖVER KLIENTENS SKATTNINGAR

Kod: ☐☐☐☐☐

ARBETE OCH FÖRSÖRJNING

*1. Avslutad skolutbildning efter antal år? ☐

*2. Högre utbildning antal år? (Universitet eller annan eftergymnasial utbildning) ☐

3. Högsta genomförda utbildning:

Specificera _____

4a. Har Du ett giltigt körkort?

0 - Nej 1 - Ja ☐

4b. Har Du tillgång till bil? (Sätt 0 om körkort ej finns)

0 - Nej 1 - Ja ☐

5. Hur länge varade Din längsta period av regelbundet arbete?

(ÅÅ MM) ☐☐

6. Hur länge varade Din längsta period av arbetslöshet?

(ÅÅ MM) ☐☐

*7. Vanligaste arbete/yrke (eller senaste)? ☐

_____

Specificera noga

*8. Vanligaste anställningsmönster under de senaste 3 åren: ☐

1 - Heltid (minst 35 tim/v)
2 - Deltid (anställd inkl. vikariat)
3 - Deltid (timanställd)
4 - Studier
5 - Militärtjänst
6 - Pension/sjukbidrag
7 - Arbetslös (inkl. hemarbete)
8 - Intagen/inlagd på institution

9a. Hur många dagar har Du arbetat under de senaste 30? (Uteslut prostitution eller olaglig verksamhet) ☐

9b. Hur många dagar, av de senaste 30, har Du varit sjukskriven? ☐

10. Hur mycket pengar erhöll Du från anställning under de senaste 30 dagarna? (Efter skatt)

(Kr) ☐☐☐☐

Erhöll Du under de senaste 30 dagarna pengar från:

11. Arbetslöshetsersättning?

0 - Nej 1 - Ja ☐

12. Socialbidrag?

0 - Nej 1 - Ja ☐

13. Sjukpenning, sjukbidrag, pension?

0 - Nej 1 - Ja ☐

14. Partner, familj eller vänner (för personligt bruk)?

0 - Nej 1 - Ja ☐

15. Olaglig verksamhet?

0 - Nej 1 - Ja ☐

16. Prostitution?

0 - Nej 1 - Ja ☐

*16a. Hur många gånger i Ditt liv har Du omhändertagits för prostitution? ☐

17. Andra källor?

0 - Nej 1 - Ja ☐

18. Vilken är Din huvudsakliga försörjningskälla?

(Använd koderna 10-17) ☐

19. Hur stora är Dina skulder?

(Tkr) ☐☐☐

20. Hur många personer är beroende av Dig för huvuddelen av sitt uppehälle? (Mat, bostad etc.) ☐

21. Under hur många dagar, av de senaste 30, har Du haft problem i arbetet eller med arbetslöshet? ☐

FÖR FRÅGORNA 22 & 23 BE KLIENTEN ANVÄNDA SKATTNINGSSKALAN

22. Hur oroad eller besvärad har Du varit av dessa arbets- eller arbetslöshets-problem under de senaste 30 dagarna? ☐

23. Hur viktigt är det för Dig nu att få hjälp med dessa arbets- eller arbetslöshetsproblem? ☐

INTERVJUARSKATTNING AV SVÅRIGHETSGRAD

24. Hur skattar Du klientens behov av hjälp för arbetsproblem? ☐

INTERVJUARSKATTNING AV SVARENS TILLFÖRLITLIGHET

Är ovanstående uppgifter i betydande grad förvrängda av:

25. Klientens förvanskning av förhållandena?

0 - Nej 1 - Ja ☐

26. Klientens svårighet att förstå frågorna?

0 - Nej 1 - Ja ☐

KOMMENTARER:

Kod: [ ]

KRIMINALITET/ASOCIALITET

1. Har denna kontakt skett efter krav eller förslag från rättsvårdande myndighet? (Domstol, kriminalvård, etc.)
   0 - Nej 1 - Ja [ ]

2. Är Du villkorligt frigiven eller har Du frivårdspåföljd?
   0 - Nej 1 - Ja [ ]

Hur många gånger i Ditt liv har Du åtalats för följande: (Om aldrig koda 0)

*3. Narkotikabrott? [ ]

*4. Egendomsbrott? (Inbrott, stöld, snatteri, förfalskning, utpressning, häleri, bedrägeri) [ ]

*5. Våldsbrott? (Rån, överfall, misshandel, våldtäkt, mord, dråp, mordbrand) [ ]

*6. Andra brott? [ ]

*7. Hur många av dessa (3-6) ledde till fällande domar? [ ]

Hur många gånger i Ditt liv har Du åtalats/omhändertagits för följande: (Om aldrig koda 0)

*8. Förargelseväckande beteende, berusad på allmän plats ("Lobbad")? [ ]

*9. Rattonykterhet/fylleri? [ ]

*10 Andra allvarliga trafikbrott? (Grov vårdslöshet, fortkörning, olovlig körning etc.) [ ]

*11. Hur många månader har Du suttit häktad eller varit intagen på kriminalvårdsanstalt/rättspsyk? (Om aldrig koda 0) [ ]

12. Hur många månader omfattade den senaste intagningsperioden? [ ]

13. Vilket brott gällde det? (Använd koderna 3-6, 8-10. Om flera ange det grövsta) [ ]

14. Väntar Du på åtal, rättegång eller straffpåföljd för brott?
   0 - Nej 1 - Ja [ ]

15. För vilket brott? (Använd koderna 3-6, 8-10. Om flera ange det grövsta) [ ]

16. Hur många dagar av de senaste 30 har Du varit arresterad, häktad eller intagen på krim.vårdsanstalt/rättspsyk? (Om aldrig koda 0) [ ]

17. Hur många dagar av de senaste 30 har Du ägnat åt olaglig verksamhet med syfte att skaffa pengar? (Om aldrig koda 0) [ ]

FÖR FRÅGORNA 18 & 19 BE KLIENTEN ANVÄNDA SKATTNINGSSKALORNA

18. Hur oroad eller besvärad är Du över Dina nuvarande juridiska problem? (Exkludera civilmål) [ ]

19. Hur viktigt är det för Dig nu att få hjälp med dessa juridiska problem? [ ]

INTERVJUARSKATTNING AV SVÅRIGHETSGRAD

20. Hur skattar Du klientens behov av juridisk hjälp? [ ]

INTERVJUARSKATTNING AV SVARENS TILLFÖRLITLIGHET

Är ovanstående uppgifter i betydande grad förvrängda av:

21. Klientens förvanskning av förhållandena?
   0 - Nej 1 - Ja [ ]

22. Klientens svårighet att förstå frågorna?
   0 - Nej 1 - Ja [ ]

KOMMENTARER:

MISSBRUK OCH PSYKISKA PROBLEM I SLÄKTEN

Har några av Dina släktingar haft vad Du skulle kalla allvarliga problem med alkohol, droger eller psykisk hälsa som föranledde eller borde ha föranlett behandling? (Koda enligt nedan i varje box)

Moderns sida	Alk	Drog	Psyk
Mormor			
Morfar			
Mor			
Moster			
Morbror			
Andra viktiga			

Faderns sida	Alk	Drog	Psyk
Farmor			
Farfar			
Far			
Faster			
Farbror			
Andra viktiga			

Syskon	Alk	Drog	Psyk
Bror 1			
Bror 2			
Syster 1			
Syster 2			
Styvsyskon			

KOMMENTARER:

KODA ENLIGT FÖLJANDE:
(I fall av flera medlemmar per kategori, koda den släkting som har störst problem.)

0 - Klart nej för alla släktingar i kategorin
1 - Klart ja för någon släkting i kategorin
X - Osäker eller "jag vet inte"
N - Har aldrig funnits någon släkting i kategorin

Kod: [| | | | |]

*1. Hur många gånger har Du fått behandling för psykiska eller känslomässiga problem?

I dygnsvård [ ]

I öppenvård [ ]

2. Har Du pension eller sjukbidrag p g a psykiska besvär?

0 - Nej 1 - Ja [ ]

Har Du haft någon längre period då Du:

(Fråga 3 till 6 avser ej under perioder av direkt alkohol- eller drogpåverkan, se manual)

	0 - Nej 1 - Ja	Senaste 30 dgr	Tidigare i livet
3.	Upplevt allvarlig depression?	[ ]	[ ]
4.	Upplevt allvarlig ångest eller allvarliga spänningstillstånd?	[ ]	[ ]
5.	Upplevt svårigheter att förstå, minnas eller koncentrera Dig?	[ ]	[ ]
6.	Upplevt hallucinationer?	[ ]	[ ]
7.	Upplevt svårigheter att kontrollera våldsamt beteende?	[ ]	[ ]
8.	Ordinerats läkemedel för något psykiskt eller känslomässigt problem?	[ ]	[ ]
9.	Upplevt att Du haft allvarligt menade självmordstankar?	[ ]	[ ]
10.	Gjort självmordsförsök?	[ ]	[ ]

*10a. Hur många gånger har Du gjort självmordsförsök? [ ]

PSYKISK HÄLSA

11. Hur många dagar, av de senaste 30, har Du upplevt dessa psykiska eller känslomässiga problem? [ ]

FÖR FRÅGORNA 12 OCH 13 BE KLIENTEN ANVÄNDA SKATTNINGSSKALAN

12. Hur oroad eller besvärad har Du varit under de senaste 30 dagarna av psykiska eller känslomässiga problem? [ ]

13. Hur viktigt är det för Dig nu att få hjälp för dessa psykiska problem? [ ]

FÖLJANDE FRÅGOR SKA BESVARAS AV INTERVJUAREN:

Är klienten/patienten vid intervjutillfället:

0 - Nej 1 - Ja

14. Uppenbart deprimerad/tillbakadragen? [ ]

15. Uppenbart fientlig? [ ]

16. Uppenbart ångestfylld/nervös? [ ]

Har klienten vid intervjutillfället:

0 - Nej 1 - Ja

17. Svårigheter med verklighetsförankring, tankeoreda eller paranoida föreställningar? [ ]

18. Svårigheter att förstå, koncentrera sig eller minnas? [ ]

19. Självmordstankar? [ ]

INTERVJUARSKATTNING AV SVÅRIGHETSGRAD

20. Hur skattar Du klientens behov av psykiatrisk/psykologisk behandling [ ]

INTERVJUARSKATTNING AV SVARENS TILLFÖRLITLIGHET

Är ovanstående uppgifter i betydande grad förvrängda av:

21. Klientens förvanskning av förhållandena?

0 - Nej 1 - Ja [ ]

22. Klientens svårighet att förstå frågorna?

0 - Nej 1 - Ja [ ]

KOMMENTARER:

Intervju avslutad:

(TT MM) [ ] [ ]

CAARS–Själv-rapporterad: Screening Version (CAARS–S:SV)

av C. K. Conners, Ph.D., D. Erhardt, Ph.D., & E. P. Sparrow, Ph.D.

Svensk översättning: M.Råstam & K.Elfhag,.

Namn:_____ Kön: M K (ringa in endera)

Födelsedatum:____/____/____ Ålder:_____ Dagens datum:____/____/____
dd mm åååå dd mm åååå

Instruktioner: Nedan finns frågor om problem om beteenden och problem som vuxna ibland upplever. Läs varje fråga noggrant och bestäm hur väl eller hur ofta varje fråga beskriver dig på sista tiden. Svara på varje fråga genom att ringa in det nummer som motsvarar ditt val. Använd följande skala: 0 = Inte alls, aldrig; 1 = Bara lite, ibland; 2 = Ganska mycket, ofta; och 3 = Väldigt mycket, väldigt ofta.

	Inte alls, aldrig	Bara lite, ibland	Ganska mycket, ofta	Väldigt mycket, väldigt ofta
1. Jag tappar saker som behövs för uppgifter eller aktiviteter (t.ex. kom-ihåg-listor, pennor, böcker eller verktyg)	0	1	2	3
2. Jag pratar för mycket.	0	1	2	3
3. Jag är alltid på gång som driven av en motor.	0	1	2	3
4. Jag har svårt för att göra fritidsaktiviteter på ett lugnt sätt..	0	1	2	3
5. Jag har kort stubin/häftigt humör.	0	1	2	3
6. Jag lämnar min plats när jag förväntas sitta kvar.	0	1	2	3
7. Jag får fortfarande temperamentsutbrott.	0	1	2	3
8. Jag har svårt för att stå i kö eller turas om med andra.	0	1	2	3
9. Jag har svårt för att hålla min uppmärksamhet fokuserad när jag arbetar.	0	1	2	3
10. Jag undviker nya utmaningar för att jag saknar tilltro till min förmåga.	0	1	2	3
11. Jag känner mig rastlös inombords även om jag sitter still.	0	1	2	3
12. Saker som jag hör eller ser distraherar mig från att göra det jag håller på med.	0	1	2	3
13. Jag är glömsk i mina dagliga aktiviteter.	0	1	2	3
14. Jag har svårt för att lyssna till vad andra säger.	0	1	2	3
15. Jag presterar mindre än andra.	0	1	2	3
16. Jag är alltid på språng.	0	1	2	3
17. Jag får inte saker gjorda om det inte finns en absolut deadline.	0	1	2	3
18. Jag kan inte hålla händer och fötter stilla och skruvar på mig i stolen.	0	1	2	3
19. Jag gör slarvfel eller har svårt för att vara noga med detaljer.	0	1	2	3
20. Jag stör andra i deras aktiviteter.	0	1	2	3
21. Jag tycker inte om hemuppgifter eller arbetsuppgifter där jag behöver tänka mycket	0	1	2	3
22. Jag är rastlös eller överaktiv.				
23. Ibland blir jag så uppmärksam på en sak att jag blir blind för allt annat; andra gånger har jag så svårt att koncentrera mig att allt stör mig.	0	1	2	3
24. Jag kan inte koncentrera mig på något om det inte är verkligen intressant.	0	1	2	3
25. Jag svarar på frågor innan hela frågan ställts.	0	1	2	3
26. Jag har svårt för att avsluta arbetsuppgifter eller skolarbete.	0	1	2	3
27. Jag avbryter andra när de arbetar eller leker.	0	1	2	3
28. Mina tidigare misslyckanden gör det svårt för mig att tro på mig själv.	0	1	2	3
29. Jag blir distraherad när saker pågår runtikring mig.	0	1	2	3
30. Jag har svårt att organisera uppgifter och aktiviteter.				

MHS Copyright © 1998, Multi-Health Systems Inc. All rights reserved. In the U.S.A., P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950, (800) 456-3003. In Canada, 3770 Victoria Park Ave., Toronto, ON M2H 3M6, (800) 268-6011. Internationally, +1-416-492-2627. Fax. +1-416-492-3343 or (888) 540-4484.

Printed in Canada