Slutrapport	datum 2012-06-20, kompletterad 2012-08-27 Efter den första versionen av slutrapporten har de sista laboratorieanalyserna mottagits, den inmatade databasen kontrollerats och fördjupade analyser gjorts t.ex. har proportioner av positiva u-prov beräknats med Mann-Whitney metoden för icke parametrisk data. Följaktligen har vissa siffror förändrats som t.ex. p-värden av från ITT-analyserna men resultaten är i huvudsak de samma. Efter att ha fått svar på alla analyser av metylfenidat i urin har compliance kontrollerats och de första analyserna förändrades såsom rapporterats nedan. Under biverkningar angavs en felaktig grupptillhörighet för en patient, vilket nu har rättats. De kompletteringar som Läkemedelsverket bett om finns nu att läsa i rapporten utom resultaten från CAARS:O eftersom vi beslutade, för praktiska skäl, att inte genomföra denna instrument.
Tillägg	Datum 2012-10-02 Vi beklagar att ett ofullständigt svar skickats till läkemedelsverket. Detta har nu korrigerats och antalet urinprover i respektive grupp redovisas under ” **Statistiska analyser**”. Tid (dagar) till återfall redovisas under ”**Resultat**” sektionen.

Namn på studien: **Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat mot uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) hos kriminella med amfetaminberoende**

Studie EU-nr:2006-002249-35

Ansvarig forskare

Johan Franck,

Institutionen för klinisk neurovetenskap

Karolinska universitetssjukhuset R5, Solna

171 76 Stockholm

Publikation
under bearbetning

Tidsram
Första inkluderade pat mars 2007/sista inkluderade pat feb 2011

Etiska aspekter

Prövningen godkändes av Regionala Etikprövningsnämnden i Stockholm 2006-05-31 med Dr nr. 2006/585-31/2 och har genomförts enligt riktlinjerna för Good Clinical Practice (ICH-GCP, 1996) och Helsingforsdeklarationen.

Syftet
Syftet med prövningen var att undersöka huruvida långtidsverkande metylfenidat (Concerta) i kombination med samtalsbehandling (återfallsprevention) hos amfetaminberoende signifikant minskar risken för återfall i missbruk jämfört med placebo och samtalsbehandling.

Primära utfallsmåttet:
Andelen urinprover utan spår av narkotika (amfetamin, opiater, bensodiazepiner, THC, kokain, dextropropoxifen, buprenorfin).

Sekundära utfallsmått:

- Som sekundära utfallsmått analyseras bl.a. andelen urinprover utan spår av amfetamin, retention i studien:
- tid till sex positiva prover i rad, tid till första återfall, förändring i självskattade ADHD-symptom, behandlarskattad klinisk förbättring, drogsug, förhållandet mellan validerade positiva urinprov (förhållandet mellan antalet urinprover med spår av narkotika och det totala antalet urinprover)

Metod

Studien var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad prövning med parallella grupper. Randomisering 1:1 genomfördes av Karolinska universitetssjukhusets Apotek med hjälp av dataprogrammet Trombul. Kodnyckel bevarades på apoteket och öppnades efter prövningens avslutande. Ingen analys av resultat gjordes under prövningens gång. Randomisering genomfördes i block av två. Varken den ansvariga forskaren eller personalen som arbetade med studien kände till blockstorleken.
Behandlingstiden var 24 veckor. Alla deltagare började medicineringen med 18 mg av metylfenidat (MPH)/placebo (PL) följd med gradvis doshöjning under 19-dagars period till maximum dos av 180 mg.
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- 168 T Concerta 36 mg 5x 1

Dosreduktion var tillåten.

Design och Procedur

Studien var en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning med parallella grupper omfattande 2 x 27 personer. Varje patient genomgick en initial intervju med läkare och psykolog för ställningstagande till inklusions- och exklusionskriterier, varefter beslut fattades om fortsatt diagnostisk utredning av ADHD. Om patienten inkluderades i prövningen randomiserades han till antingen PL eller MPH (Concerta) 14 dagar före frigivning från anstalten (utom de två första patienterna som inkluderades 3 dagar före frigivning, och den tredje 5 dagar före). Två gånger per vecka under den 24 veckor långa behandlingsperioden hämtade studiedeltagaren 2-4 dagars dos av MPH/PL, samt lämnade övervakade urinprover. Ett av urinproverna per vecka omfattade såväl amfetamin som andra droger (opiater, cannabis, kokain, benzodiazepiner, dextropropoxyfen, buprenorfin) medan det andra omfattade endast amfetamin. En gång per vecka fyllde deltagarna i en skattningsskala för ADHD-symtom. Behandlingsperioden innefattade 18 behandlingssamtal. Under de första 12 veckorna genomfördes återfallspreventionsprogram

och därefter ett stödsamtal varannan vecka.

Antal deltagare

168 intagna anmälde intresse att delta i studien, av dem var 12 inte boende i Stockholms län. 156 intagna intervjuades. Av dessa exkluderades nio av psykiatriska skäl, sex av somatiska skäl, 33 hade ett annat beroende, två hade pågående missbruk, 10 uppfyllde inte kriterierna för beroendesjukdom, 12 avböjde att delta och en person hade nyligen medicinerat med Concerta. Slutligen randomiserades 54 personer till MPH eller PL.

Inklusionskriterier

- skriftlig informerat samtycke att delta
- uppfyller DSM-IV diagnoskriterier för amfetaminberoende
- haft ett aktivt missbruk under de 3 månader som föregått intagning på anstalt (definition: använt amfetamin under minst 12 dgr senaste tre månaderna före intagning på KVA.)
- uppmärksamhetsstörning/hyperaktivitet (ADHD) enligt DSM-IV
- intagen på en svensk kriminalvårdsanstalt
- adress och telefonnummer i Storstockholmsområdet där deltagaren kan nås
- ordnat boende

Exklusionskriterier

- inget beroende av opiater, alkohol, cannabis eller bensodiazepiner det senaste året
- andra psykiska sjukdomar förutom missbruk/beroende vilka bedöms som allvarliga eller kontraindicerade (Tourettes syndrom, demens, djup depression med suicidtankar, akuta psykotiska symptom, kroniska schizofrena syndrom)
- pågående behandling med bensodiazepiner, MAO-hämmare eller neuroleptika
- akut abstinenssyndrom oavsett orsak
- känd hjärtrytmrubbning
- tidigare slaganfall
- allvarlig somatisk sjukdom (tumörsjukdom, måttlig till svår hypertoni (blodtryck >150/95), glaukom, avancerad arterioskleros, hjärtsjukdom, levercirrhos eller annan sjukdom som bedöms utgöra en risk)
- känd överkänslighet mot metylfenidat
- spår av narkotika i urinen under de två senaste veckorna innan inklusion

Mätmetoder

För demografisk data:

- The Addiction Severity Index Scale (ASI)

För primärt utfallsmått:

- Övervakad urintoxikologi för alla droger en gång/vecka (opiater, cannabis, kokain, benzodiazepiner, dextropropoxyfen, buprenorfin). Amfetamin analyserades två gånger/vecka. Proverna analyserades vid Karolinska universitetslaboratoriet.

För sekundära utfallsmått:

- Urintoxikologi för amfetamin
- Retention i studien: tid till sex positiva prover i rad
- Tid till återfall (dagar) till första urinprov med spår av droger
- Tid till återfall (dagar) till första urinprov med spår av amfetamin
- Conners' Adult ADHD scale screening version (CAARS:SV)
- Clinical Global Improvement (CGI- I)
- Amfetamin craving scale

Biverkningar:

- registrerades två gånger i veckan på en biverkningslista
- Blodtryck, puls och vikt följdes upp en gång i veckan

Statistiska analyser

Som primär variabel analyserades andelen urinprover med t-test enligt Intention-To-Treat (ITT).

Det högsta antalet urinprov/deltagare var 48, vilket innebär att varje behandlingsarm kunde ha högst 1296 urinprover. Det totala antalet saknade prover i respektive behandlingsarm var: MPH 532 (saknade 1296-532=764), PL = 199 (saknade 1296-199 = 1097). Saknade urinprover betraktades som positiva i 9 av 10 fall och viktades därför med 0.9.

För sekundär analys användes t-test för kontinuerliga variabler och chi-square för kategoriska variabler. Mann-Whitney test för icke-parametrisk data användes då villkoren för parametriska data inte uppfylldes.
Som sekundära variabler analyserades: andelen positiva urinprover som visade spår av amfetamin; retention i studien; ADHD-symtom med CAARS; Likert-skala för upplevt sug. Analyser gjordes enligt principens "last observation carried forward" (LOCF).

För analyser användes statistikprogrammet SPSS v.20

Plats

Försökspersoner rekryterades från tre kriminalvårdsanstalter: Håga, Storboda och Täby. Prövningen genomfördes på Magnus Huss-mottagningen, Beroendecentrum Stockholm.

Resultat

Bakgrundsvariabler:

Behandlingsgrupperna var jämförbara med avseende på bakgrundsvariabler (t.ex. utbildning, försörjning). Deltagarna var i genomsnitt ca 40 år, hade 9-årig skolutbildning, och flertalet var födda i Sverige (tabell 1).

ITT-analys

Primärt utfallsmått:

Medelandelen urinprover med spår av *någon narkotika* i ITT-analysen var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,6(SD 0,3); PL: M 0,8 (SD 0,2); *p* .034).

Sekundära utfallsmått:

Medelandelen urinprover med spår av *amfetamin* var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,6 [SD 0,3]; PL: M 0,8 [SD 0,2]; *p* <.019).

Medelandelen urinprover med spår av *andra* droger var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,6 [SD 0,3]; PL: M 0,8 [SD 0,2]; *p* <.032).i respektive grupp delen validerade positiva urinprov

Tid till återfall dvs. dagar till första urinprov med spår av *någon narkotika* var signifikant längre för MPH-gruppen än PL-gruppen (MPH: M 35,7 [SD 33.4]; PL: M 27,7 [SD 27.8]som även tid till återfall i amfetamin (MPH: M 45,7 [SD 47,5]; PL: M 24,9 [SD 27.7].

De självskattade ADHD-symtomen (CAARS:SV) minskade signifikant mer i MPH-gruppen (M -16.2 [SD 18.6]) jfr med PL-gruppen (M -3.9 [SD 13.5]).
Den planerade observatörsskattningen med CAARS:O genomfördes inte, i stället gjordes en klinisk bedömning av förbättring med CGI.

Man fann ingen signifikant skillnad mellan grupperna men en stark trend för behandlarskattad förbättring i CGI (MPH: M 3.8[SD1.4]; PL: M 3.1[SD0.8]; p <.054)

För drogsug (craving) fanns ingen skillnad mellan grupperna (MPH 35.9 [SD 15.9] och PL MPH 38.5 [SD 16.1]) utom under medicininställning vecka 3 då suget skattades signifikant lägre i MPH-gruppen jfr med PL-gruppen.

Completersanalys

10 personer var *completers* enligt definitionen i protokollet (=en deltagare som tagit 75% av läkemedel; 8 i MPH-gruppen och 2 i PL-gruppen).

Det fanns ingen skillnad i någon av variablerna mellan behandlingsgrupperna. Eftersom gruppstorlekarna är så små redovisas inga statistiska analyser.

Biverkningar

Säkerhet

Inga oväntade biverkningar rapporterades. Biverkningarna var i allmänhet lindriga och reversibla. De vanligaste var huvudvärk och illamående. En (1) allvarlig biverkan i form av självmordstankar rapporterades, varav studieläkemedlet sattes ut och personen erbjöds alternativ behandling. Denna person tillhörde placebogruppen. En deltagare fick reducerad

dos pga. kramp i käkpartiet varvid besvären avklingade. Deltagaren ville stanna kvar i behandling. Denna deltagare tillhörde MPH-gruppen.

Förändring i puls och blodtryck beräknades för vecka 3 respektive vecka 24 enligt LOCF principenen. Systoliskt blodtryck ökade signifikant från studiestarten till vecka 24 för hela gruppen (start: M 73.17 mm HG [SD 8.26]; v 24: M 80.29 [12.86]) men det fanns ingen skillnad mellan grupperna.

Konklusion
Metylfenidat (upp till 180 mg/dag) minskar missbruket hos personer med ADHD och samtidigt amfetaminberoende jämfört med placebo. Metylfenidat minskar även ADHD-symptomen. Puls och blodtryck skiljde sig inte signifikant mellan metylfenidat och placebo. Ytterligare studier behövs för att följa upp effekten av behandling samt biverkningar på lång sikt.

Tabell 1. Demografisk data och baslinje karaktäristika för de två behandlingsgrupperna angivna i procent eller medelantal (M) och standarddeviation (SD).

	MPH (n=27)	PL (n=27)
Ålder (år)	41 (7.5)	42 (11.7)
Utbildning(år)	9.6 (2.2)	9.6 (1.9)
Gift/sambo	33%	31%
Bostadslös	39%	46%
Född i Sverige	85%	91%
Hepatit B eller C	77%	79%
Missbruk		
Debutålder i missbruk	13.0 (1.8)	12.2 (2.2)
Debutålder amfetamin	18.2 (4.5)	19.3 (7.2)
Injektionsmissbruk	89%	92%
Debutålder injektionsmissbruk	20.5 (6.2)	20.8 (5.4)
Amfetaminanvändning (år)	20.6 (10.2)	18.3 (12.7)
ADHD subtyper		
Ouppmärksam	15%	11%
Hyperaktiv	11%	19%
Kombinerad	74%	70%
Kriminalitet		
Ålder vid första fängelsedom	28.7 (8.7)	27.4 (9.6)
Antal fängelsedom	10.5 (7.3)	12.3 (8.8)
Total tid i fängelse	22.4 (30.9)	14.9 (10.0)