Slutrapport	datum 2012-06-20

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, förändring i ADHD-symptom, drogsug

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
- Conners' Adult ADHD scale (CAARS)
- Amfetamin craving scale

Biverkningar:

- registrerades två gånger i veckan på en biverkningslista

Statistiska analyser

Som primär variabel analyserades andelen urinprover med t-test enligt Intention-To-Treat (ITT). Saknade urinprover då deltagaren inte besökt mottagningen definierades som positiva i nio fall av tio.

För sekundär analys användes t-test för kontinuerliga variablerl och chi-square för kategoriska variabler. Mann-Whitneys 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; VAS-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 0,7(SD 0,2); PL: M 0,8 (SD 0,3); p <.007).

Sekundära utfallsmått:

Medelandelen urinprover med spår av *amfetamin* var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,6 [SD 0,2]; PL: M 0,8 [SD 0,3]; p <.004).

ADHD-symtomen minskade signifikant mer i MPH-gruppen (M -16.2 [SD 18.6]) jfr med PL-gruppen (M -3.9 [SD 13.5]).
För drogsug (craving) fanns ingen skillnad mellan grupperna (MPH 35.8 [SD 15.9] och PL MPH 38.2 [SD 16.0])

Completersanalys

15 personer var *completers* enligt definitionen i protokollet (=en deltagare som tagit 75% av läkemedel; 10 i MPH-gruppen och 5 i PL-gruppen).

Medelandelen positiva urinprover var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,26 [SD 0,15]; PL: M 0,5 [SD 0,23]); p <.032).

Medelandelen urinprover med spår av amfetamin var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,17 [SD 0,15]; PL: M 0,50 [SD 0,23]; p <.04).

- ADHD-symtomen minskade signifikant mer i MPH-gruppen (M -16.2 [Retention i studien: tid till sex positiva prover i rad
- Conners' Adult ADHD scale (CAARS)
- Amfetamin craving scale

SD 18.6]) jfr med PL-gruppen (M -3.9 [SD 13.5]).
För drogsug (craving) fanns ingen skillnad mellan grupperna (MPH 35.8 [SD 15.9] och PL MPH 38.2 [SD 16.0])

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. Personen insattes på ett alternativt läkemedel men fullföljde inte behandlingen. En deltagare fick reducerad dos pga kramp i käkpartiet varvid besvären avklingade. Deltagaren ville stanna kvar i behandling. Båda ovannämnda 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. Completersanalys visade minskning av puls vecka 24 jämfört med studiestart för hela gruppen utan skillnad mellan behandlingsgrupperna.
Konklusion Metylfenidat (upp till 180 mg/dag) minskar missbruket hos personer med ADHD och samtidigt amfetaminberoende och kriminalitet, 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 av 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)