Departementssekreterare Sara Johansson Socialdepartementet
Kopia: Socialminister Göran Hägglund
Kopia: Media

Socialdepartementet, SBU och utskrivningen av ADHD-drogen Concerta till vuxna

1 januari 2012

Bästa Sara,

Socialdepartementet har velat ”klarlägga det aktuella kunskapsläget” om det som kallas ADHD. Uppdraget att hjälpa regeringen med det gick till SBU, som i början av januari ska presentera resultatet för dig och departementet. **[1-3]**

Ett syfte med nedanstående skrivelse är att göra dig och departementet medvetna om att SBU utgått från en mycket begränsad och ensidig projektplan och gjort bruk av experter som är varma förespråkare för narkotika till barn och vuxna, i flera fall med nära kopplingar till läkemedelsindustrin. **[4-5]** Det finns också en hel del för departementet att veta om de numera ökända psykiatriska ideologer **[6]** från vilka SBU hämtat sina bedömningar om det ”kroniska” ADHD-tillståndet och att ”cirka 3-4 % av den vuxna befolkningen beräknas ha ADHD...”. **[7] [8]**

Men det främsta syftet är att fullt informera departementet om scenen med utskrivningen av Concerta (och andra metylfenidatprodukter) till vuxna i Sverige – och att Concerta i en kritisk granskning av europeiska läkemedelsmyndigheter nyligen befunnits ha en ”negativ nytta/risk-balans” – och inte längre får ges till vuxna.

Jag vill ha en snar bekräftelse på att du och annan berörd departementspersonal tagit del av den information som ges nedan och av de tre dokument från den europeiska utredningen som finns i referenslistan. [9]

De stora frågorna för socialdepartementet i det här området är nu:

- **Ska departementet, utifrån SBU:s ensidiga projektbeskrivning och några av de varmaste förespråkarna för ADHD-droger i landet, godkänna att utskrivningen av Concerta (metylfenidat) till vuxna fortsätter och rädda Janssen-Cilags profiter?**
- **Ska departementet tillåta att SBU utfärdar rekommendationer utifrån manipulerade läkemedelsstudier om Concerta (mer senare) eller ska man begära att den noggranna genomgången av dessa studier, som lett till att Concerta förklarats ha en ”negativ nytta/risk-balans” för vuxna följs?**

Det är trots allt socialdepartementet som är ”beställare” och som har det yttersta ansvaret i ärendet. Det duger inte att oansvarigt luta sig mot tomma ord om ”expertmyndigheter” i det här fallet.

Europeiska läkemedelsmyndigheter har nyligen gett Janssen-Cilag avslag på ansökan om att få amfetaminpreparatet Concerta godkänt för vuxna. **[9]** Preparatet har befunnits ha en ”negativ nytta/risk-balans”, vilket betyder att det inte längre får ges till vuxna.

Det här innebär stora problem för Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Myndigheterna har i samarbete med sina psykiatriska konsulter och läkemedelsbolag sett till att driva fram en explosiv ökning i utskrivningen av metylfenidat (Concerta, Ritalin) – allt utifrån idén att Concerta *kommer att* godkännas för vuxna när nödvändiga vetenskapliga studierna har utförts. Förra året fick 18 000 vuxna i Sverige narkotikan legalt utskriven **[10]**; Janssen-Cilag drog in 112 miljoner kronor enbart på förskrivningen till vuxna (Apotekens Service AB), nästan uteslutande skattefinansierat.

Vad gör Socialdepartementet med beslutet om att Concerta (metylfenidat) inte längre får ges till vuxna?

Europeiska läkemedelsmyndigheter har alltså kommit fram till att Concerta har en ”negativ nytta/risk-balans” för vuxna.

De tre dokumenten som beskriver utredningen finns länkade i referenslistan. **[9]**

Bedömningen kan sammanfattas som följer:

- ”**Nytta/Risk för Concerta i den föreslagna indikationen [för vuxna] är negativ”** (”the B/R [Benefit/Risk] of Concerta in the proposed indication is negative”). ***Sammantaget*** **blev resultatet av Janssen-Cilags inlämnade studier – ”failed”, misslyckat; man kunde inte påvisa en postiv effekt ens kortsiktigt (efter sju eller tretton veckor).** (Se *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, där detta framhölls, bland annat av det holländska läkemedelsverket CBG, s. 158, och att denna bedömning blev slutgiltig i FVAR den 26 april och 26 maj 2011. **[9]**

- **”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.”)** (Se sidan 112 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010.) **[9]**

- Det framgick av myndigheternas genomgång av Janssen-Cilags inlämnade studier att **i de tre dubbelblinda studierna ”fick 13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta avbryta [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar (gentemot inga av dem som fick placebo)”. (”13 of the 596 subjects receiving Concerta … were withdrawn for aggression-related adverse events (vs. none receiving placebo)”.** (Se sidan 65 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010.) **[9]**

  Notera att 13 av de personer som fick Concerta drabbades av så allvarliga aggressioner att de fick avbryta studien. Notera att INGA av de 309 personerna i placebogruppen drabbades av så allvarliga aggressioner.

  ”Det främsta nya säkerhetsproblemet från studiedata är runt frekvensen av psykiatriska skadeverkningar och att dessa ofta är de novo [nya]. Vad som särskilt

bör noteras är antalet fall av ångest men också att förekomsten av depression och av aggressiva och fientliga beteenden är förhöjd." (Se s. 66 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010.) **[9]**

"Bristen på uppvisad effekt ihop med säkerhetsproblem, speciellt kardiovaskulär säkerhet (potentiella långtidseffekter av ökningen i blodtryck), missbrukspotential, och psykiatriska-/aggressions-biverkningar gör Nyttan/Risken negativ för den föreslagna indikationen." (Se s. 158 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010.) **[9]**

Det var **tre gånger så hög risk för dem som fick Concerta i korttidsstudierna att drabbas av maniska/psykotiska tillstånd jämfört med dem som fick placebo**. De skador som gjorde att personer fick avbryta studierna **"inkluderade abnorma tankar (allvarliga), villfarelser (allvarliga) och abnormt beteende (allvarligt), och alla dessa händelser försvann när preparatet sattes ut".** Med andra ord, det fanns ett *orsaksmässigt samband* också mellan Concerta och de psykotiska/maniska tillstånden. (Se s. 64-65 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010.) **[9]**

- I Janssen-Cilags inlämnade "Abuse Potential Studies" framgår missbruksrisken med Concerta klart. Så mycket att Reference Member State (UK) på sidan 70 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, skrev: **"Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta."** ("It is assessed there is a signficant abuse and diversion risk with Concerta.") (MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010) Och som den holländska läkemedelsmyndigheten skrev i sin delbedömning: **"missbrukspotentialen för metylfenidat är ett stort säkerhetsproblem: i kombination med bekymmer runt trovärdigheten av diagnosen, vuxna kan försöka skaffa sig diagnosen ADHD för att komma åt metylfenidat på ett legalt sätt."** (CBG, Comments Concerta, 30 juli 2010, sidan 160 i MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010) **[9]**

- Läkemedelsbolaget Janssen-Cilag har förklarat sig gå med på följande villkor: **"de patienter med ADHD som kunde komma ifråga för fortsatt behandling in i vuxenålder MÅSTE tidigare [före 18 års ålder] ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att uppvisa en adekvat respons och acceptabel tolerans"** [betonat här] **("those patients with ADHD who would be considered for continuation of treatment into adulthood MUST have previously been treated with methylphenidate and continue to show adequate response and acceptable tolerability"** [betonat här]). (Där ordboksdefinitionen, Websters Dictionary of Synonyms, av **must** *"implies the compulsion of necessity, whether physical or moral; it, therfore, carries no suggestion that the decision is left to the agent or the person".*) (Se *Final Variation Assessment Report*, Concerta, s. 10, 26 maj 2011.) **[9]**

- **"Användningen [av Concerta] hos vuxna får inte öka under denna tidsperiod."** ("The usage [of Concerta] may not increase in this time period.") (Oktober 2010-oktober 2011.) (Se sidan 9 i FVAR 26 maj 2011.) **[9] Det bestämdes således redan i maj 2011 att inga fler vuxna skulle sättas på preparatet (medan de som redan fick narkotikan gradvis skulle avsluta "medicineringen".** Trots det har förskrivningen av Concerta till vuxna i Sverige fortsatt att stiga under denna tidsperiod. (Socialstyrelsen utlämnade statistik, Concerta, 20+, oktober 2010-september 2011, http://jannel.se/ConcertaAdultsSwedenOct10-Sept11.pdf)

Hur ser Socialdepartementet på de manipulerade studierna av Concerta på vuxna?

Det ovanstående är resultatet när en ***kritisk*** granskning gjordes av Janssen-Cilags inlämnade studier.

Men vi kan anta SBU *inte* tagit till sig informationen ovan, utan att man lyssnat på vad läkemedelsbolaget självt och dess betalda experter hade att säga i de publicerade artiklarna om Concerta? De publicerade artiklarna är fantastiska exempel på den manipulation som den förre chefredaktören för ansedda British Medical Journal (BMJ), Richard Smith, beskrev i en avslöjande artikel. **[11]**

Vi kan sannolikt förvänta oss att SBU:s experter finner ”evidens” för eller ”en god evidens” för Concertas och andra metylfenidatpreparats ”effekt och säkerhet” för vuxna (och barn) – **tvärtemot vad som framkommit i de europeiska läkemedelsmyndigheternas bedömning ovan.**

För vad hittade SBU:s experter i de psykiatriska tidskrifterna om effekterna av Concerta?

Man hittade artiklar om de tre placebokontrollerade studier som Janssen-Cilag inlämnat som stöd för sin ansökan om godkännande av Concerta för vuxna: **studie 3002** (5 veckor), **studie 02-159** (7 veckor) och **studie 3013** (13 veckor).

Och nu är det inte längre de europeiska läkemedelsmyndigheterna som tolkar resultaten. Nu är det Janssen-Cilags professionella manusförfattare och några av bolaget betalda prominenta psykiatriker som står för tolkningen.

Titta tillbaka på bedömningen av Concerta ovan – med dess ”negativa nytta/risk-balans” och allvarliga säkerhetsrisker – och läs sedan de fantastiska slutsatserna i de publicerade artiklarna. Så här löd dessa:

- **”[Concerta] is an effective treatment of ADHD in adults, with a safety profile consistent with methylphenidate use in pediatrics.” (Studie 3002)**
- **”[Concerta] is effective and well tolerated in the management of ADHD in adults.” (Studie 02-159)**
- **”[Concerta] provided overall benefits in the treatment of adults with ADHD.” (Studie 3013)**

Vi får oss alltså serverat en historia om ett piller som är “effektivt och väl tolererat” – och det av några av världens mest kända biologiska psykiatriker.

Den studie som de europeiska läkemedelsmyndigheterna betraktat som **”clearly a failed study”** (13-veckorsstudien, Studie 3013, se *Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011, s. 3 **[1]**) beskrivs i en helt ny artikel i World Journal of Biological Psychiatry, med orden **”[Concerta] provided overall benefits in the treatment of adults with ADHD”**. **[12]** Vi får vidare veta att **”[Concerta] was well tolerated in the study”** – vilket förstås är lite förvånande när vi från de brittiska myndigheternas genomgång fått veta att 19 procent av

försökspersonerna (34 av 182) som fick Concerta avbröt studien (mot 2 procent i placebogruppen) på grund av skadeverkningar. **[9]** (En av huvudförfattarna till studien var vår svenska psykiatriker Ylva Ginsberg, som också lett fängelsestudien på Norrtäljeanstalten. Andra svenska prövare i studien var Läkemedelsverkets expertkonsulter Dan Edvinsson och Per Woxler.)

Ingenstans i artikeln nämns orden aggression eller fientlighet – se de europeiska läkemedelsmyndigheternas genomgång ovan.

Den studie som de europeiska läkemedelsmyndigheterna betraktat som **”borderline” failed** (7-veckorsstudien, Studie 02-159, se *Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011, s. 3 **[9]**) beskrivs i Journal of Clinical Psychopharmacology med orden, gav **”stöd åt användningen av [Concerta] som en effektiv och säker behandling i omhändertagandet av ADHD hos vuxna” [”supports the use of [Concerta] as an effective and safe treatment for the management of ADHD in adults”]. [13]**

Ingenstans i artikeln nämns orden aggression eller fientlighet – se de europeiska läkemedelsmyndigheternas genomgång ovan.

I den kortaste av studierna (5-veckorsstudien, Studie 3002), i vilken också de europeiska myndigheterna tyckt sig se viss positiv effekt, fanns faktiskt ordet **aggression** omnämnt **en** gång (s. 984): **”Patienter återhämtade sig från alla biverkningar, förutom för en rapport om aggression…” [14]**

De europeiska läkemedelsmyndigheterna skrev att **71 av 596 försökspersoner (12 %) ur Concertagruppen hade drabbats av aggressioner** (se *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, s. 64, juli 2010, **[9]**) Man fann **13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta fick avbryta [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – inga i placebogruppen.** Man fann **”ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression, tics och depression”.**

Men i de psykiatriska tidskrifterna ”glömde” man bort (läs mörklade) allt det här – det blev bara **EN** rapport om aggression i de tre publicerade artiklarna.

Det huvudsakliga bedrägliga tillvägagångssättet som Janssen-Cilags manusförfattare och de prominenta psykiatrikerna använde sig av var annars det som kallas LOCF (Last Observation Carried Forward). Det betyder att om en person vid en bedömningspunkt i studien visade ett positivt resultat för att exempelvis strax därefter drabbas av en allvarlig aggression, så räknades det positiva resultatet *i alla fall* i slutet – personen blev en så kallad responder.

För att ta tillvägagångssättet till sin spets: En försöksperson i en 7-veckorsstudie av psykofarmaka skulle med detta manipulativa sätt att räkna kunna berätta om ett positivt resultat efter tre veckor, och sedan efter fyra veckor drabbas av så allvarliga skador att han dog. Läkemedelsbolaget skulle ändå rapportera honom som ett positivt resultat, som ett bevis på att pillret hade positiv effekt; han blev trots dödsfallet betraktad som ”en responder”.

De europeiska läkemedelsmyndigheterna accepterade inte – till skillnad från de psykiatriska tidskrifterna – detta bedrägliga sätt att räkna. Man krävde att de personer som fått avbryta

studierna räknades bort (alltså inte betraktades som ”responders”). Och då fick man inte heller några positiva resultat för Concerta jämfört med placebo.

Frågan är om SBU använder samma bedrägliga sätt att redovisa resultaten som de psykiatriska tidskrifterna?

Och så missbruket och de ifrågasatta ADHD-diagnoserna

Bland de studier som läkemedelsbolaget Janssen-Cilag lämnade in som del av ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna fanns tre så kallade Abuse Potential Studies. Det rörde sig alltså om studier som utförts specifikt för att fastställa missbruksrisken med Concerta.

Man kan med säkerhet säga att Janssen-Cilag idag ångrar att man inlämnade just de här studierna som bevis för Concertas förträfflighet.

Den första av dessa studier (Study 12-005) (Se *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010 **[9]**) var en dubbelblind, placebokontrollerad studie där försökspersonerna (49 st, 18-48 år) var ”friska försökspersoner med en historia av tillfälligt bruk [recreational use] av centralstimulantia”. Försökspersonerna hade tidigare bland annat använt kokain (88 %) och metamfetamin (25 %). I studien jämförde man placebo, med Ritalin (IR, Immediate Release) 60 mg och Concerta, 108 mg. Man använde frågeformuläret Drug Rating Questionaire, Subject (DRQS-VAS) där man främst mätte graden av ”Gilla” [”Liking”], som svar på frågan: ”Gillar du den drogeffekt du upplever nu?” (”Do you like the drug effect you are feeling now?”). **[9]**

Slutsatsen från bedömningen blev: ”Resultatet visar klart att även om Concerta inte krossas (ett troligare scenario vid missbruk) så ger den en njutningseffekt [a pleasant effect] i denna grupp av tillfälliga brukare av droger [recreational drug users].” Ritalin IR gav som väntat också denna ”njutningseffekt”, men det var ingen signifikant skillnad mellan preparaten.

Den andra av dessa studier (Study 12-007) var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie, där försökspersonerna (55 st) var ”friska normala vuxna med en historia av lätt (tillfälligt) bruk av centralstimulantia”, i vilken man jämförde placebo, med Ritalin (IR) 50 mg, 90 mg, och Concerta 54 mg, 108 mg.

MHRA skrev att Concerta troligen skulle krossas om man ville missbruka pillret, *men* att ”missbrukspotential” (”addiction potential”) i denna studie även bevisats för vanligt intag i doserna (108 mg och 54 mg).

Slutsatsen från bedömningen (MHRA) blev att Concerta ”gett en positiv effekt på ”Gilla-delen” [’Liking element’] av DRQS [Drug Rating Questionaire Subject] … Om tabletterna krossas är det troligt att effekten ökar. Förstärkningseffekten av andra missbruksdroger är inte känd och det är bekant att spridning [diversion] är ett avsevärt problem [significant problem]”.

Den tredje av dessa studier (Study 12-1302) gjordes på *aktiva* missbrukare [personer med diagnosen ”substance abuse”] och bedömningen (MHRA) var att det i denna grupp ”inte är troligt att någon skulle ta Concerta på det här sättet om de ville missbruka det”. Dessa

missbrukare skulle med andra ord ta andra droger om de hade ett val, och skulle troligen krossa eller ta Concerta på annat sätt om de skulle ta just Concerta.

Sammanfattningsvis så visade de av Janssen-Cilag inlämnade studierna den avsevärda missbrukspotentialen för Concerta i den vanliga dos, 54 mg, som psykiatriker skriver ut. Det engelska läkemedelsverket var uppenbarligen förvånat över den ”njutningseffekt” som dessa ”terapeutiska doser” gav försökspersonerna. Den ”drug effect” som framkommit fick det engelska läkemedelsverket att ifrågasätta vad de *verkliga* resultaten handlade om när man i andra korttidsstudier gett vuxna personer ”med ADHD” Concerta.

Myndigheten väckte avslutningsvis den mycket relevanta frågan om studien med Concerta 54 mg och 108 mg, och att det där **”uppvisats … njutningseffekter vilket väcker frågan om hur mycket av effekten som setts i de [andra] randomiserade kontrollerade studierna är på grund av den euforiska effekten av Concerta”.** På engelska: **”demonstrated … pleasurable effects which raises the question of how much the action seen in the RCTs is due to the euphoric effects of the Concerta”.**

Läkemedelsbolaget bevisade, med inlämnade ”Abuse Potential Studies”, Concertas missbrukspotential i vanliga doser, och än mer, man fick med detta den utredande läkemedelsmyndigheten att ifrågasätta om inte de positiva effekterna, som uppvisats i de andra placebokontrollerade korttidsstudierna på personer ”med ADHD”, i själva verket inte var den välbekanta euforiska effekten av Concerta – med andra ord ruseffekten.

Det här är inte precis vad vi fått veta av Socialstyrelsen, där Björn Kadesjö i ”kunskapsdokumentet” *ADHD hos barn och vuxna* (2002) berättade: ”det [är] viktigt att känna till att medicineringen med de doser som används *inte* ger någon euforisk upplevelse”. [Betonat här.] Nu säger alltså den europeiska utredningen, om Janssen-Cilags inlämnande huvudstudier om Concerta, att man kan undra hur stor del av den positiva effekten på vuxna ”med ADHD” som är just den euforiska effekten!

I området ”anekdotiska bevis” kan det här vara lämpligt att läsa 103 sidor med berättelser från svenska brukare om ”den euforiska effekten” av Concerta och Ritalin. Här har vi hur många berättelser som helst om att Concerta och Ritalin i ”terapeutiska doser” ger en alldeles utmärkt ruseffekt – som förstärks rejält om man krossar, snortar och injicerar preparaten. http://jannel.se/concrit.katastrof1.pdf

Som den europeiska utredningen från det engelska läkemedelsverket säger efter att ha gått igenom alla bevis:

”Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta.” (”It is assessed there is a signficant abuse and diversion risk with Concerta.”) [9]

Som den holländska läkemedelsmyndigheten skrev i sin delbedömning: ”missbrukspotentialen för metylfenidat är ett stort säkerhetsproblem: i kombination med bekymmer runt trovärdigheten av diagnosen, vuxna kan försöka skaffa sig diagnosen ADHD för att komma åt metylfenidat på ett legalt sätt.”

Jag ser fram mot en snar bekräftelse på att du och annan berörd departementspersonal tagit del av informationen ovan och av de tre dokument från den europeiska utredningen som finns i referenslistan. [9]

Janne Larsson
skribent
janne.olov.larsson@telia.com

Referenser

[1] Socialdepartementet, *Uppdrag att ta fram kunskapsöversikter samt uppdrag att utbetala medel*, 19 februari 2009, http://www.sweden.gov.se/content/1/c6/13/37/83/0178a4e1.pdf
[2] SBU, *Arbetsplan för kunskapsöversikter inom området psykiatrisk vård, behandling och rehabilitering*, 27 maj 2009. http://jannel.se/arbetsplan_maj09.pdf
[3] SBU, *Projektplan Neuropsykiatri*, 28 september 2009.
http://jannel.se/projektplan%20neuropsykiatri%202009_338.pdf
[4] Larsson, *Om SBU:s ensidiga och av läkemedelsindustrin dikterade projektplan för ADHD,* från den 1 januari 2010, http://jannel.se/SBU-ADHD.pdf)
[5] Larsson, *Angående SBUs hantering av jäv och intressekonflikter för den externe konsulten och missbruksläkaren Bo Söderpalm,* från den 1 oktober 2010, http://jannel.se/soderpalmSBU.pdf och *Mörklagd svensk läkemedelsstudie & allvarliga intressekonflikter*, från den 14 december 2009
http://jannel.se/SBU.intressekonflikt.vonknorring.pdf **)**
[6] NYT, *Researchers Fail to Reveal Full Drug Pay*, 8 juni 2008,
http://www.nytimes.com/2008/06/08/us/08conflict.html?pagewanted=all NYT, *Research Center Tied to Drug Company*, 24 november 2008,
http://www.nytimes.com/2008/11/25/health/25psych.html?partner=permalink&exprod=permalink
[7] Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annual review of medicine*. 2002;53:113-31.
http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.med.53.082901.103945?journalCode=med
[8] Kessler, Biederman, Spencer et al, The Prevalence and Correlates of adult ADHD in the United States, *American Journal of Psychiatry*, 2006, http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/163/4/716
[9] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010
http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; MHRA, *Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011 http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf ;MHRA, *Final Variation Assessment Report*, Concerta, 26 maj 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf
[10] Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret, http://192.137.163.49/sdb/lak/val.aspx
[11] Richard Smith, *Medical Journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies*, Public Library of Science, maj 2005,
http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020138
[12] Casas, Rösler, Kooij, Ginsberg, Ramos-Quiroga, Heger, Berwaerts, Dejonckheere, van der Vorst, Schäuble. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention defi cit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; Early Online, 1–14.
http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2011.600333
[13] Adler, Zimmerman, Starr, Silber, Palumbo, Orman, Spencer. Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Escalation Study, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2009, 29, 239-247.
http://journals.lww.com/psychopharmacology/Abstract/2009/06000/Efficacy_and_Safety_of_OROS_Methylphenidate_in.8.aspx
[14] Medori R, J Ramos-Quiroga A, Casas M, Kooij JJS, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(10): 981-989.
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632230701102X