



Udredning og behandling af ADHD hos børn og unge



National klinisk retningslinje

Hovedforfatter

Sundhedsstyrelsen

Publiceringsinformation

v3.1 published on 07.12.2018

Kontaktperson

nkrsekretariat@sst.dk

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-053-9

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning	12
2 - Indledning.....	14
3 - Udredning	16
3.1 - Brug af rating scales i udredningen af børn og unge med ADHD 2014	16
3.2 - Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD 2014	18
4 - Behandling	21
5 - Ikke-farmakologiske behandlinger	22
5.1 - Tilskud med flerumættede fedtsyrer 2018	22
5.2 - Diæter uden farvestoffer 2014	26
5.3 - Diæter uden sukker 2014	28
5.4 - Computerbaseret kognitiv træning 2018.....	30
5.5 - Social færdighedstræning 2018	34
5.6 - Forældretræning 2018.....	39
6 - Farmakologisk behandling.....	45
6.1 - Methylphenidat 2018.....	45
6.2 - Atomoxetin 2018.....	54
6.3 - Lisdexamfetamine/dexamfetamine 2018.....	62
6.4 - Methylphenidat versus atomoxetin 2018	69
6.5 - Atomoxetin versus lisdexamfetamin/dexamfetamin 2018	76
6.6 - Medicinpauser 2014	81
7 - Farmakologisk behandling kombineret med ikke-farmakologisk behandling 2014.....	89
8 - Udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning.....	92
9 - Implementering	96
10 - Monitorering.....	97
11 - Opdatering og videre forskning.....	98
12 - Fokuserede spørgsmål	99
13 - Søgebeskrivelse og flowcharts.....	110
14 - Beskrivelse af anvendt metode.....	112
15 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	113
16 - Arbejdsgruppen og referencegruppen	115
17 - Ordliste.....	118
Referencer	120

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Udredning

3.1 - Brug af rating scales i udredningen af børn og unge med ADHD 2014

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anvende en standardiseret rating scale som led i den diagnostiske udredning for ADHD af børn og unge i alderen 6-18 år.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

3.2 - Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD 2014

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anvende en professionel observation af børn og unge i alderen 6-12 år i deres miljø som led i diagnostisk udredning for ADHD. Det gælder særligt ved differentialdiagnostiske overvejelser om tilknytningsforstyrrelse eller adfærdsforstyrrelse.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Ved professionel observatør forstås en uafhængig person, som har et indgående kendskab, dels til børns normale adfærd og udvikling, dels til ADHD, og som arbejder tværfagligt med ADHD i sit daglige arbejde. Observationen må målrettes det konkrete problem hos det pågældende barn.

4 - Behandling

5 - Ikke-farmakologiske behandlinger

5.1 - Tilskud med flerumættede fedtsyrer 2018

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelse tilskud af flerumættede fedtsyrer til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Der lader ikke til at være effekt af interventionen og omfanget af gastrointestinale bivirkninger er usikker.

Det anbefales at børn og unge med ADHD at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd – ligesom alle andre børn og unge.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

5.2 - Diæter uden farvestoffer 2014

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelse elimination af farvestoffer i diæten til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Der lader ikke til at være effekt af interventionen.

Det anbefales at børn og unge med ADHD at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd – ligesom alle andre børn og unge.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

5.3 - Diæter uden sukker 2014

Stærk Anbefaling

MOD

Anvend ikke elimination af sukker i diæten hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Det anbefales at børn og unge med ADHD at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd – ligesom alle andre børn og unge.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

5.4 - Computerbaseret kognitiv træning 2018

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelser computerbaseret kognitiv træning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Anbefalingen er opdateret og ændret i 2018

5.5 - Social færdighedstræning 2018

Svag Anbefaling

Overvej at anvende social færdighedstræning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

5.6 - Forældretræning 2018

Svag anbefaling

Overvej at anvende forældretræningsprogrammer til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Effekten varierer i de fundne studier på baggrund af forskellig intervention, studielængde og anvendte rating scales. Det er sandsynligt, at indsatser overfor forældre til børn og unge med ADHD kan støtte forældrene og bidrage med redskaber til at forbedre kommunikationen i hjemmet og mindste konflikter, uden at det har målbar effekt på kernesymptomerne hos barnet eller den unge med ADHD.

Arbejdsgruppen bemærker, at dette måske i særlig grad kan have betydning for den gruppe forældre, som selv har ADHD-lignende problemer. Forældretræning kan også overvejes til børn med ADHD og komorbide adfærdsvanskeligheder samt i familier hvor barnet eller den unge med ADHD udviser vanskeligheder som følge af ukompenseret ADHD.

6 - Farmakologisk behandling

6.1 - Methylphenidat 2018

Stærk anbefaling

Tilbyd methylphenidat til børn og unge med ADHD der udviser væsentlig funktionsnedsættelse og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (≤ 6 måneder), hvorfor det ud fra de inkluderede studier ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter på ADHD kernesymptomer og langtidsbivirkninger. Det er desuden ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt methylphenidat medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med methylphenidat.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, kan man i visse tilfælde vælge at afprøve farmakologisk behandling sideløbende med non-farmakologisk behandling.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde methylphenidat til børn og unge med ADHD der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Selvom der ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der ved enkelte patienter stadigvæk på baggrund af anden symptombelastning være et behov for at sætte ind med medicinsk behandling. Årsagen til den svage anbefaling for denne patientgruppe skyldes, at valget af medicinsk behandling her i højere grad beror på en individuel vurdering af den enkeltes patients symptombelastning. Det er derved ikke givet, at denne behandlingsform er optimal for alle patienter, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, men for enkelte patienter kan det skønnes at være en god hjælp.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (≤6 måneder), hvorfor det i disse studier ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter på ADHD kernesymptomer og langtidsbivirkninger. Det er desuden ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt methylphenidat medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning, der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med methylphenidat.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

6.2 - Atomoxetin 2018

Stærk anbefaling

Tilbyd atomoxetin til børn og unge med ADHD der udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiseret forsøg er af kort varighed (2-18 uger), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert hvorvidt atomoxetine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning, der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med atomoxetin.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurderer behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, kan man i visse tilfælde vælge at afprøve farmakologisk behandling sideløbende med non-farmakologisk behandling.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde atomoxetine til børn og unge med ADHD, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Selvom der ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der ved enkelte patienter stadigvæk på baggrund af anden symptombelastning være et behov for at sætte ind med behandling. Årsagen til den svage anbefaling for denne patientgruppe skyldes, at valget af behandling i højere grad beror på en individuel vurdering af den enkeltes patients symptombelastning i forhold til valg af behandling. Det er ikke givet at denne behandlingsform er optimal for alle patienter der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, men for enkelte patienter kan det skønnes at være en god hjælp.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiseret forsøg er af kort varighed (2-18 uger), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert hvorvidt atomoxetine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med atomoxetin.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

6.3 - Lisdexamfetamine/dexamfetamine 2018

Stærk Anbefaling

Tilbyd lisdexamfetamin/dexamfetamin til børn og unge med ADHD der udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (14-63 dage), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, kan man i visse tilfælde vælge at afprøve farmakologisk behandling sideløbende med non-farmakologisk behandling.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde lisdexamfetamine/dexamfetamine til børn og unge med ADHD, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Selvom der ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der ved enkelte patienter stadigvæk på baggrund af anden symptombelastning være et behov for at sætte ind med behandling. Årsagen til den svage anbefaling for denne patientgruppe skyldes, at valget af behandling i højere grad beror på en individuel vurdering af den enkeltes patients symptombelastning i forhold til valg af behandling. Det er ikke givet, at denne behandlingsform er optimal for alle patienter, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, men for enkelte patienter kan det skønnes at være en god hjælp.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundig klinisk vurdering og anamnese. Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (14-63 dage), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er udfra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den fortsatte behandling [235].

6.4 - Methylphenidat versus atomoxetin 2018

Svag Anbefaling

Da der ikke er nogen umiddelbar forskel i klinisk effekt mellem methylphenidat og atomoxetine, er der ikke grundlag for at anbefale det ene præparat frem for det andet. Valget vil bero på en individuel evaluering af den enkelte patient.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til det fortsatte behandlingsforløb. [235].

6.5 - Atomoxetin versus lisdexamfetamin/dexamfetamin 2018

Svag Anbefaling

Da der ikke er nogen umiddelbar forskel i klinisk effekt og bivirkningsprofil mellem atomoxetine og lisdexamfetamine/dexamfetamine, er der ikke grundlag for at anbefale det ene præparat frem for det andet. Valget vil bero på en individuel evaluering af den enkelte patient.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Der blev i litteratursøgningen kun fundet evidens for brugen af atomoxetine sammenlignet med lisdexamfetamine. Effekt og bivirkningsprofil af dexamfetamine kan dog sidestilles med lisdexamfetamine, hvorfor at anbefalingen omhandler brugen af både dexamfetamine og lisdexamfetamine

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

6.6 - Medicinpauser 2014

Svag Anbefaling

MOD

Planlæg kun efter nøje overvejelse at holde pause i den farmakologiske behandling for kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Pauser øger risikoen for recidiv.

Det er god praksis hvert halve år at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Derudfra tager man stilling til den fortsatte terapi.

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Arbejdsgruppen finder, at der hos børn og unge i farmakologisk behandling for ADHD kan være grund til at holde medicinpauser ved bivirkninger, men ikke at disse bør være planlagte på forhånd. Arbejdsgruppen finder således, at Sundhedsstyrelsens Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser stadig er relevant.

7 - Farmakologisk behandling kombineret med ikke-farmakologisk behandling 2014

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at kombinere farmakologisk behandling med en psykosocial intervention for at afhjælpe andre symptomer end kernesymptomer (fx adfærdsforstyrrelse) hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Kombinationsbehandling synes dog ikke at afhjælpe kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD ud over virkningen af den farmakologiske behandling alene.

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

8 - Udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning

9 - Implementering

10 - Monitorering

11 - Opdatering og videre forskning

12 - Fokuserede spørgsmål

13 - Søgebeskrivelse og flowcharts

14 - Beskrivelse af anvendt metode

15 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

16 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

17 - Ordliste

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>. Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2 - Indledning

Formål

Formålet med den nationale kliniske retningslinje er at bidrage til en øget kvalitet i udredning, diagnostik og behandling af børn og unge med ADHD. Dette gøres ved at bidrage med handlingsanvisende anbefalinger på udvalgte dele af udrednings- og behandlingsindsatser, hvor der er behov for at evidensen kortlægges. Der er således ikke tale om en komplet behandlingsvejledning, men et udvalg af enkelte specifikke anbefalinger, der ved at blive implementeret i eksisterende instrukser kan styrke de udrednings- og behandlingsprocedurer, der findes på området.

Rationale for valg af opdatering i 2018

Beslutningen om at opdatere den pågældende NKR blev truffet, fordi arbejdsgruppen vurderede at der var kommet ny evidens på dette område siden den første retningslinje udkom i 2014. Det skal pointeres at det i forbindelse med en opdatering ikke er muligt at inkludere nye emner. Opdateringen omhandler således et udvalg af allerede eksisterende fokuserede spørgsmål, der blev fastlagt i forbindelse med den pågældende retningslinjes udarbejdelse i 2014. Disse emner er i forbindelse med opdateringen blevet præciseret. Se afsnittet for fokuseret spørgsmål for mere information.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Begrundelser for de udvalgte problemstillinger beskrives i de enkelte kapitler.

Retningslinjen retter sig ikke mod pædagogiske, psykosociale beslutninger og lignende, der træffes fx i skoler og tilsvarende organisationer. Her henvises til Socialstyrelsens National ADHD-Handleplan – Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område [14]. Endvidere henvises der til Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for Børn og Unge med ADHD [15].

Antallet af børn diagnosticeret med ADHD i Danmark har de seneste år været stigende, og i en rapport fra Sundhedsdatastyrelsen estimeres det at forekomsten af ADHD på landsplan er tredoblet fra 7.186 diagnosticerede i 2006 til 25.029 diagnosticerede i 2016 [13]. Således var der i 2016 pr. 1000 børn 20 børn diagnosticeret med ADHD. Tallet for antal af børn i medicinsk behandling for ADHD svarer til at 13 børn pr. 1000 er i medicinsk behandling, dog med væsentlige regionale forskelle (Medicinforbrug, Tal fra Lægemiddelstatistikken, Sundhedsdatastyrelsen, 2018). Den samlede prævalens af farmakologisk behandling for ADHD er lavere i de europæiske lande end i USA og Canada [5][10]

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en diagnose i den amerikanske diagnose-klassifikation, DSM-V. I WHO's diagnose-klassifikation, International Classification of Diseases (ICD), ICD-10 [11], der anvendes i Danmark, er de tilsvarende, relevante diagnoser i gruppen F90 af Hyperkinetisk Forstyrrelse (herefter benævnt HKF). Fælles for ADHD og HKF er de tre kernesymptomer, nemlig opmærksomhedsvanskeligheder, hyperaktivitet og impulsivitet. Børn og unge med HKF udgør den delmængde af børn og unge med ADHD, som ofte har den sværeste funktionsnedsættelse. Samlet set er definitionen i DSM-V noget bredere end i ICD-10, hvilket afspejles i en højere prævalens blandt børn og unge på hhv. 3-5 % af ADHD og 1-2 % af Hyperkinetisk forstyrrelse (F90). Studier af befolkningsprævalensen af ADHD har fundet store variationer, fra 1 % til 20 %, og den afhænger mest af hvilken metode, der er anvendt i diagnosticeringen i det enkelte studie. En metaanalyse af 102 prævalensstudier fandt, at det bedste prævalensestimater for ADHD blandt børn og unge under 18 år på verdensplan var 5,29 % (95 % konfidensinterval = 5,01-5,56), højest blandt børn (7 %) og lavere blandt unge (3 %) [7]. Studiet sammenlignede de metodemæssigt bedste og mest robuste epidemiologiske studier fra USA og Europa, og fandt den samme prævalens af ADHD i de europæiske lande som i USA. De metodemæssigt bedste studier har anvendt en detaljeret udredning med indhentning af information om symptomer fra flere informanter og direkte observation ved sundhedsprofessionelle [7].

The American Psychiatric Association publicerede i 2013 den femte version af diagnose-klassifikation, DSM-5 [1]. En stor del af den internationale forskning på området tager udgangspunkt i de diagnostiske kriterier fra den tidligere DSM-4, og denne nationale kliniske retningslinje medtager derfor i gennemgangen af evidensen også denne definition af ADHD. Den samme strategi er anvendt af The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), som står bag udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer i England og Wales. NICE anvender ADHD som et samlet begreb omfattende både DSM-4, DSM-5 diagnosen og ICD-10-diagnoserne [6]. Denne nationale kliniske retningslinje har valgt samme fremgangsmåde som NICE.

Beslutning om udredning og behandling skal altid inddrage patientens perspektiv, i dette tilfælde børn og unge og deres forældre. Alle børn og unge med ADHD samt deres forældre skal have mulighed for at tage beslutning om behandling i fælleskab med den behandlingsansvarlige. Denne retningslinje beskæftiger sig ikke særskilt med dette aspekt, men ser det som en klar forudsætning for at sikre god behandling.

Ligeledes er der i denne retningslinje ikke særskilt fokus på kønsforskelle. Helt overordnet kan det dog bemærkes, at nogle studier peger på en reduceret sandsynlighed for at piger diagnosticeres med samme sikkerhed som drenge [17] samt en mindre tilbøjelighed til at tilbyde farmakologisk behandling til piger, sammenlignet med farmakologisk behandling af drenge [16]. Dette kan samlet set opfordre til større opmærksomhed på symptomer og behandling hos piger med ADHD blandt klinikere.

Afgrænsning af patientgruppe

Denne retningslinje retter sig mod børn og unge **fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år**, som mistænkes for at have eller som har fået en diagnose indenfor Hyperkinetisk forstyrrelse (*Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed* (F90.0), *Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet* (F98.8C), *Hyperkinetisk forstyrrelse anden*(F.90.8), *Hyperkinetisk forstyrrelse, uspecificeret* (F90.8) og *Hyperkinetisk adfærdforstyrrelse* (F90.1) i henhold til ICD-10. Retningslinjen har dermed ikke inkluderet studier med børn under 6 år, ligesom at der heller ikke er inkluderet studier med voksne over 18 år. I henhold til sidstnævnte, henvises der i stedet til den Nationale Kliniske Retningslinje for voksne med ADHD [18].

Hvad angår komorbiditet, er der i inklusionskriterierne i de medtagne studier lagt vægt på at børnenes primære diagnose er ADHD, og at studier med børn med ADHD og komorbide forstyrrelser også er inkluderet. Dette valg afspejler den heterogene population som udgør børn med ADHD og øger dermed den kliniske validitet.

Målgruppe/brugere

Denne nationale kliniske retningslinje skal tjene som støtte for sundhedsprofessionelle, der er involveret i udredning og behandling af børn og unge med ADHD. Den kan desuden tjene til information for andre involverede parter. Patienter og deres familier kan bruge retningslinjen, når de i samråd med den behandlingsansvarlige sundhedsprofessionelle træffer beslutning om en given udredning og behandling.

Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe i 2014-udgaven, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje, både i 2014 og 2018 opdateringen. Se medlemmerne af referencegruppen for 2014-udgaven i afsnittet "Arbejdsgruppen og referencegruppen".

3 - Udredning

Det er god praksis, at en diagnostisk standardudredning for ADHD hos børn og unge i alderen 6-18 år, er tværfaglig og tværsektoriel og at den inkluderer følgende delelementer:

Klinisk interview med anamnese: Der skal systematisk indhentes detaljerede oplysninger om barnets/den unges samtlige psykiatriske symptomer og ledsagende vanskeligheder og deres udvikling over tid, samt hvilke belastninger barnet eller den unge har været udsat for. Desuden indhentes oplysninger om hele familiens socioøkonomiske, uddannelsesmæssige, demografiske og sundhedsmæssige situation, samt oplysninger om effekten af tidligere indsatser. Interviewet tager ofte 2-3 timer og foregår typisk over to sessioner, hvor der også er mulighed for samtaler med barnet/den unge og forældrene hver for sig. Oplysninger indhentet i interviewet kan pege på områder, der ligger ud over standardudredningen, som kræver ekstra undersøgelser. Et eksempel på et diagnostisk interview kan være Kiddie-SADS [22].

Standardiserede rating scales eller spørgeskemaer: Svar kan indhentes fra forældre, barnet/den unge selv og fra pædagoger/lærere. Tre typer af rating scales finder anvendelse inden for ADHD-udredning, nemlig:

1. Spørgeskemaer der bredt undersøger psykiatriske symptomer, fx *Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)* [21] eller de længere Achenbach scales med fx skemaerne *Child Behaviour Check List (CBCL)* og *Teacher Report Form (TRF)* [19]
2. Specifikke spørgeskemaer til vurdering af ADHD-symptomer, fx ADHD-RS [20]
3. Andre diagnosespecifikke spørgeskemaer til vurdering af ledsagende komorbide symptomer på fx angst, tics, depression eller adfærdsforstyrrelse

Indhentning af oplysninger om og evt. observation af barnets dagligdag: Indhentning af information om barnets/den unges funktion og tilpasning i skolen/institutionen er en essentiel del af udredningen. I tillæg til spørgeskemaer fra pædagoger/lærere, bør der indhentes oplysninger om faglige og sociale vanskeligheder. Ved differentialdiagnostiske overvejelser kan en direkte observation af barnet i dets daglige miljø give vigtige oplysninger i udredningen.

Lægelig, somatisk undersøgelse: Formålene er dels at udelukke mulige differentialdiagnoser (som fx nedsat hørelse, epilepsi og stofskiftesygdomme), dels at afdække samtidige somatiske tilstande (som fx motorisk eller sproglig udviklingsforstyrrelse) samt at få baseline målinger af højde, vægt, puls og blodtryk. Det vurderes, om der er indikation for supplerende undersøgelser.

Psykologisk undersøgelse: Formålet er at vurdere den intellektuelle funktion, eventuelle generelle og/eller specifikke kognitive vanskeligheder, og om der er symptomer på internalisering såsom angst og depressivitet. Det vurderes endvidere, om der er indikation for mere specifikke neuropsykologiske undersøgelser.

Det er ønskeligt at udredningen udover at indeholde en beskrivelse af kernesymptomernes sværhedsgrad, også indeholder en vurdering af graden af funktionshæmning, som forstyrrelsen medfører. Herunder bør man tage stilling til hvordan symptomerne viser sig i forskellige situationer og hvordan symptomerne har udviklet sig igennem barnet/den unges opvækst. Udredningen bør også vurdere tilstedeværelsen af både psykiatriske og somatiske komorbide tilstande.

3.1 - Brug af rating scales i udredningen af børn og unge med ADHD 2014

Fokuseret spørgsmål 1:

Kan diagnosespecifikke rating scales (eksempelvis ADHD-RS), anvendt i forbindelse med udredning af børn og unge i alderen 6-18 år for ADHD, øge validiteten og reliabiliteten af diagnosen, sammenlignet med diagnosekriterierne i henhold til ICD-10?

Baggrund for valg af spørgsmål

Grundige kliniske udredninger, som er pålidelige, systematiske og af høj kvalitet, kan være med til at forhindre, at ADHD-diagnosen stilles på et for løst grundlag med mulig overdiagnosticering eller underdiagnosticering til følge. Der findes ikke en specifik psykologisk eller biologisk test, blodprøve, diagnostisk interview eller scanningsundersøgelse, der alene og entydigt kan afgøre, om en person har ADHD. I Danmark er der indenfor børne- og ungdomspsykiatrien, i overensstemmelse med internationale kliniske retningslinjer, tradition for tværfaglige udredninger, bestående af flere delelementer, og den endelige diagnose stilles ud fra det samlede kliniske billede sammensat af disse delelementer. Rating scales er et diagnostisk hjælpemiddel. Vurderingen af indsatsens effekt vanskeliggøres af, at der ikke er fastlagt en international gylden standard for, hvorledes udredningen af børn og unge med mistanke om ADHD bør foregå. Arbejdsgruppen finder, at udredningen bør foregå på så bredt et grundlag som muligt. Hertil kommer, at en rating scale giver mulighed for at følge udviklingen fremover. Forudsætningerne for, at rating scales kan bidrage væsentligt, er dog, at de er pålidelige, og at der derudover foreligger en godkendt oversat version samt findes standardiserede normdata. Desuden kan rating scales udfyldt før og efter start af behandling være vigtige instrumenter i monitoreringen af effekten af iværksatte interventioner.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anvende en standardiseret rating scale som led i den diagnostiske udredning for ADHD af børn og unge i alderen 6-18 år.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Med ADHD-RS er det nemt, enkelt og systematisk at indsamle oplysninger om kernesymptomerne og graden heraf samt de mest almindelige komorbide symptomer. Det belaster hverken barn, familie eller lærer. En systematisk rating af symptomer ved diagnosetidspunktet giver mulighed for at følge effekten af indsatser på symptomer fremadrettet.

Kvaliteten af evidensen

Der findes ingen randomiserede kontrollerede studier (RCT), der vurderer effekten af at anvende forskellige rating scales. Evidensen baserer sig således alene på studier, der vurderer validiteten af de enkelte tests. Der er således tale om en form for indirekte evidens, der altså ikke direkte kan relateres til patient-outcome.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at det er vigtigt for børn, unge og forældre, at udredningen er så grundig som mulig, men at udredningen ikke alene baseres på en rating scale eller en enkelt klinisk vurdering.

Andre overvejelser

I dette spørgsmål vurderes ADHD-RS som et eksempel på en diagnosespecifik rating scale. Validiteten af andre spørgeskemaer er ikke vurderet i denne retningslinje.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år
Intervention: Diagnose specifikke rating scales
Sammenligning: Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

Sammenfatning

Litteratur

Ved litteratursøgningen til dette spørgsmål blev 197 artikler identificeret, og 16 af disse fandtes relevante og blev gennemgået. Heraf var 3 systematiske reviews, som blev AMSTAR-vurderet (se bilag 4, 7 og 8), men ingen af disse var af tilstrækkeligt høj videnskabelig kvalitet til at blive inkluderet. Blandt de resterende artikler ekskluderedes en usystematisk oversigtsartikel [29], én udenfor aldersgruppen [27] og ni artikler, fordi de alligevel ikke lå inden for det fokuserede spørgsmåls emnefelt [24][25][26][28][30][32][34][36][37]. De sidste to var danske valideringsstudier og fandtes relevante og blev inkluderet [35][33]. De identificerede studier besvarer kun det fokuserede spørgsmål indirekte. Derudover er anvendt NICE guideline [31]. Se

desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

ADHD-RS er en diagnosespecifik rating scale særligt velegnet til monitorering af behandlingseffekt [20]. Skalaen findes i forskellige versioner og en af disse indeholder ud over de 18 spørgsmål om ADHD-kernesymptomerne også otte spørgsmål om symptomer på adfærdsforstyrrelse [38]. Denne version findes i en godkendt dansk oversættelse. Et dansk valideringsstudie inkluderede 859 børn og unge i alderen 6-18 år fra tre repræsentative skoler, og der indsamledes skemaer fra både lærere (svarprocent 99,5 %) og forældre (svarprocent 72,4 %) med en nogenlunde ligelig kønsfordeling. Fra studiet fandtes danske køns- og aldersstandardiserede normdata for både forælderbesvarelser og lærerbesvarelser for børn og unge [33].

Den danske version har en høj intern validitet, og en faktoranalyse identificerede tre subskalaer (uopmærksomhed, hyperaktivitet/impulsivitet og adfærdsforstyrrelse) og moderat overensstemmelse mellem forælder- og lærerbesvarelser (god reliabilitet), højest på ADHD-kernesymptomerne, lavere på symptomer på adfærdsforstyrrelse. I et dansk valideringsstudie inkluderedes 138 børn og unge med HKF, 110 børn med en anden psykiatrisk diagnose og 837 fra den normative population [35]. Til korrekt identifikation af børn med HKF fandt studiet på forældreskemaet en sensitivitet på 0,85 og specificitet på 0,62 og på lærerskemaet tilsvarende 0,83 og 0,60. Evidensen fra dette studie blev nedgraderet, fordi den inkluderede kliniske population, der blev benyttet til udregning af sensitivitet og specificitet, ikke var diagnosticeret på basis af en systematisk og ensartet metode, og fordi validiteten af disse kliniske diagnoser ikke blev vurderet.

NICE guideline [31] gennemgår evidensen for brug af rating scales publiceret frem til 2008 og konkluderer, at både generelle psykopatologiske screeningsinstrumenter, som f.eks. Child Behavior Checklist (CBCL) og Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) og specifikke ADHD rating scales (f.eks. Conners og ADHD-RS) er valide med relativt høj sensitivitet og specificitet i forhold til diagnosen ADHD. NICE anbefaler som en konsensusbeslutning, at disse skemaer eller rating scales ikke kan anvendes til at stille diagnosen alene, men at de bør indgå som et delelement i en samlet klinisk udredning. Ligeledes anbefales det i NICE guideline også, som god klinisk praksis at anvende en rating scale systematisk til monitorering af effekten af indsatserne med en baseline måling før start af behandling.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10 Diagnosespecifikke rating scales	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Vi fandt ingen studier, der rapporterede de udvalgte outcome

3.2 - Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD 2014

Fokuseret spørgsmål 2:

Kan professionel observation, anvendt i forbindelse med udredning af børn og unge i alderen 6-18 år for ADHD, øge validiteten og reliabiliteten af diagnosen sammenlignet med diagnosekriterierne?

Baggrund for valg af spørgsmål

Baggrunden for dette spørgsmål er grundlæggende den samme som ved det foregående fokuserede spørgsmål, nemlig at arbejdsgruppen ønsker at sikre høj kvalitet af den samlede kliniske udredning. Mere specifikt er baggrunden, at en del børn og unge, der af forældre og lærere

vurderes til at have symptomer på uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet, alligevel ikke opfylder kriterierne for at have ADHD. Det kan fx være børn med tilknytningsforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser eller svære psykosociale belastninger. Disse tilstande udelukker ikke, at barnet eller den unge samtidig kan have ADHD, da de hver især også kan være komorbide tilstande. Differentialdiagnostikken kan imidlertid være vanskelig, hvorfor arbejdsgruppen finder, at udredningen bør baseres på så bredt et grundlag som muligt. En direkte observation af barnet eller den unge i dets vante miljø, fx i børnehave eller skole og eventuelt i hjemmet, kan bidrage med vigtige informationer og viden. Observation af barnet eller den unge i klinik, ambulatorium eller afdeling indgår også altid som et del-element i udredningen, men der skelnes altså her mellem observation i barnets vante miljø og observation i en klinisk sammenhæng.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at anvende en professionel observation af børn og unge i alderen 6-12 år i deres miljø som led i diagnostisk udredning for ADHD. Det gælder særligt ved differentialdiagnostiske overvejelser om tilknytningsforstyrrelse eller adfærdsforstyrrelse.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Ved professionel observatør forstås en uafhængig person, som har et indgående kendskab, dels til børns normale adfærd og udvikling, dels til ADHD, og som arbejder tværfagligt med ADHD i sit daglige arbejde. Observationen må målrettes det konkrete problem hos det pågældende barn.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Observation af barnet/den unge i skole eller hjem er ikke belastende for familien, men kan tværtimod danne grundlag for en god alliance mellem det behandlende team og familien/barnet/den unge tidligt i udredningen, som kan være værdifuld i den efterfølgende behandling. For udbyttet er det væsentligt, at observatøren er del af et tværfagligt team, der deltager i udredning og behandling af ADHD hos børn og unge.

Kvaliteten af evidensen

Der er kun fundet et enkelt studie, og kvaliteten af evidensen er meget lav. Det er vanskeligt at evidensvurdere denne del af den kliniske udredning, idet der ikke foreligger en internationalt accepteret gylden standard. Anbefalingen er derfor en konsensusbeslutning.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at det er vigtigt for børn, unge og forældre, at udredningen er så grundig og omfattende som muligt, og at den derfor bør inkludere observation af barnet i dets vanlige miljø. Observation i skole eller hjem er et værdifuldt delelement i den kliniske udredning. Ved mistanke om tilknytningsforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser eller svære psykosociale belastninger, kan en observation af barnet i flere situationer, herunder i dets vante miljø af en professionel, være et væsentligt supplement til udredningen, især til yngre børn i målgruppen (6-12 år).

Andre overvejelser

Observation i skole eller hjem er et værdifuldt delelement i den kliniske udredning. Ved mistanke om tilknytningsforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser eller svære psykosociale belastninger, kan en observation af barnet i flere situationer, herunder i dets vante miljø af en professionel, være et væsentligt supplement til udredningen, især til yngre børn i målgruppen (6-12 år).

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år
Intervention: Professionel observation af barnet i dets hverdagsmiljø
Sammenligning: Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

Sammenfatning

Litteratur

NICE guideline [45] har gennemgået studier publiceret frem til 2008. Ved litteratursøgningen til dette fokuserede spørgsmål blev der derfor søgt efter artikler publiceret efter 2008, og der blev i denne søgning identificeret 273 artikler, ingen af disse var systematiske reviews, og 262 artikler kunne umiddelbart ekskluderes. Blandt de resterende 9 artikler blev de 8 ekskluderet, fordi de alligevel ikke lå indenfor dette spørgsmåls emne [40][41][42][43][44][46][47][48], og kun ét studie var et RCT vedrørende effekten af observation, som en del af udredningen [43]. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

NICE guideline har gennemgået evidensen for direkte observation og konkluderer i en konsensusbeslutning, at diagnosen ikke udelukkende kan stilles ud fra en direkte observation i forskellige sammenhænge.

Et enkelt randomiseret kontrolleret studie har vurderet, om en direkte manualiseret professionel observation (DMPO) bidrager med ekstra oplysninger til udredning med et spørgeskema til forældre (CBCL) og lærere (TRF) i prædiktionen af ADHD [43]. Studiet inkluderede 310 børn i alderen 6 til 12 år fra en klinisk population. Det drejede sig om 98 børn med ADHD kombineret type, 23 med ADHD uopmærksom type og 79 børn uden ADHD, men med andre psykiatriske diagnoser. Studiet fandt, at både CBCL, TRF og DMPO i skolen hver for sig var gode prædiktorer for ADHD versus ikke ADHD, men at DMPO var bedre end både CBCL og TRF til at skelne mellem de to undertyper af ADHD (kombineret versus uopmærksom type). Studiet testede imidlertid multiple associationer, og flere var ikke signifikante. Samtidig var evidensen af meget lav kvalitet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimater

4 - Behandling

ADHD er en indgribende lidelse med debut i barndommen, og vanskelighederne fortsætter ofte ind i ungdoms- og voksenlivet, hvor personer med ADHD har øget risiko for stof- og alkoholmisbrug, øget kriminalitet, arbejdsløshed, forekomst af ulykker samt påvirket forventet levealder [54][55][56][57][58][246][67]. I særdeleshed er der hos børn og unge med ADHD en øget forekomst af indlæringsvanskeligheder og nedsat akademisk præstation, hvilket kan have stor indvirkning på senere arbejdsliv og virke [50][52][62][63][64][65][66]. Det ultimative mål med behandling er således at sikre at børn og unge på trods af en ADHD diagnose, har mulighed for en positiv udvikling tilsvarende deres jævnaldrene. Behandling af ADHD er primært møntet på kernesymptomer, hvorfor korttidseffekten af behandling på disse symptomer er velkarakteriseret. Der er behov for yderligere forskning, der undersøger hvad behandlingen har af betydning på længere sigt, herunder på barnets udvikling og livskvalitet [63]. Flere studier indikerer at personer, der modtager behandling for deres ADHD, både med non-farmakologiske såvel som med farmakologiske tiltag, har en lavere risiko for et senere misbrug, arbejdsløshed, kriminalitet, sygelighed, manglende uddannelse og antisocial adfærd sammenlignet med personer der ikke er behandlet [49][50][51][52][53][57][59][60].

I behandling af ADHD bør man starte med at forstå barnets symptomatologi ud fra en helhedsorienteret og systemisk sammenhæng, idet mange af de symptomer, der kendetegner en ADHD-symptomatologi også ses hos børn, hvis udfordringer snarere skal forstås relationelt, og som forstærkes hos børn og unge i mistrivsel. Symptomerne på ADHD er derudover ikke nødvendigvis lige synlige i alle arenaer, men kan variere alt efter konteksten som barnet/den unge befinder sig i. Af denne grund er det meningsfuldt først, eller sideløbende med farmakologisk behandling, at arbejde med systemerne omkring barnet. Ved udarbejdelsen af den pågældende retningslinje, er det med udgangspunkt i evidensen sammenholdt med klinisk erfaring blevet vurderet, at det er hensigtsmæssigt at der i forbindelse med valg af behandling, laves en klinisk vurdering af barnets funktionsnedsættelse. Ved mindre funktionsnedsættelse anbefales der først at afprøve ikke-farmakologisk behandling, for at vurdere effekten af at inddrage barnets omgivelser i at afhjælpe og kompensere for barnets vanskeligheder. Ved større funktionsnedsættelser samt når der ikke findes tilstrækkelig effekt af de ikke-farmakologiske behandlinger, anbefales det at afprøve farmakologisk behandling. Denne opdeling i funktionsniveau vil være en klinisk vurdering på baggrund af god anamnese og diagnostik.

I de følgende kapitler gennemgås evidensen for forskellige ikke-farmakologiske og farmakologiske behandlinger til børn og unge med ADHD. Det skal understreges, at effekten af ikke-farmakologiske og farmakologiske interventioner kan komme til udtryk på forskellig vis, hvorfor at valget af outcomes også varierer på tværs af interventionerne (for mere information se afsnittet "fokuserede spørgsmål"). Udover en umiddelbar reduktion i ADHD kernesymptomer, kan en positiv effekt også komme til udtryk i en øget evne til at kunne håndtere symptomerne. Her har især ikke-farmakologiske tiltag den styrke, at de i højere grad kan forbedre evnen til at kunne mestre de problemer der er knyttet til livet med ADHD.

Hvad angår de ikke-farmakologiske behandlinger vil der i de følgende kapitler for hvert fokuseret spørgsmål være tale om en samlet evidensvurdering med lavere tiltro til estimerne sammenlignet med de farmakologiske behandlinger. Dette skyldes delvist, at det i denne type studier ikke er metodisk muligt at lave dobbelt-blindede studier, hvor både forældre, behandler samt børnene /de unge selv er uvidende om hvorvidt de er i en interventions- eller placebo/kontrol gruppe. Der er derfor en øget risiko for rapportør- og deltager-bias i denne type studier, hvilket vil sænke tiltroen til estimerne og den samlede kvalitetsvurdering af evidensen. Det skal her understreges, at mangel på evidens/evidens af lav kvalitet, ikke nødvendigvis er ensbetydende med manglende effekt, men også kan være et udtryk for metodisk begrænsning. Samtidig er det væsentligt at anerkende vigtigheden af netop forældrenes rapportering af effekten af en given behandling, da det især for den yngre gruppe af børn, er forældrene der er tættest på børnene og derfor kan vurdere udviklingen i symptomer og trivsel. Det skal desuden påpeges, at der er metodiske udfordringer i forhold til at kunne undersøge effekterne af langtidsbehandling, uanset typen af behandling.

Kontrol af behandling

Sundhedsstyrelsen anbefaler i *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser* [61], at børn og unge i behandling for ADHD kommer til kontrol hvert halve år, hvor følgende vurderes:

- Om patienten trives i skole- eller arbejdsmæssig sammenhæng, i familien og i sine nære relationer
- Om effekten af behandlingen er tilfredsstillende
- Arten og sværhedsgraden af bivirkninger
- Om der er mistanke om misbrug hos patienten eller i hans/hendes miljø
- Om højde, vækst, puls og blodtryk afviger fra normalværdierne
- Om der er behov for fortsat medikamentel behandling

Den faglige vurdering er, at overstående bør gøre sig gældende for både ikke-farmakologisk og farmakologiske interventioner.

5 - Ikke-farmakologiske behandlinger

Man bør som udgangspunkt altid begynde med ikke-farmakologisk behandling hos børn og unge med ADHD. Dette anbefales af flere årsager. For det første har ikke-farmakologiske indsatser oftest ingen eller få, ubetydelige bivirkninger, og det psykoedukative indhold kan øge forståelsen af forstyrrelsen hos barnet/den unge selv samt hos forældrene. Dernæst kan man efter behandling med kompenserende og helhedsorienterede indsatser, der målrettes både symptomer såvel som følgevanskeligheder ved ADHD, vurdere barnets symptomer, funktionsniveau og trivsel. Herfra kan det yderligere behov for indsatser vurderes. Kombinationen af indsatser bør basere sig på barnets eller den unges symptomer, grad af funktionsnedsættelse og almene trivsel. Der vil ofte være behov for yderligere pædagogiske og sociale indsatser for at støtte barnet eller den unge bedst muligt. Indsatserne bør være organiseret multidisciplinært og tværsektorielt og være målrettet og planlagt afhængigt af barnet/den unges og familiens behov.

5.1 - Tilskud med flerumættede fedtsyrer 2018

Fokuseret spørgsmål 3:

Bør man tilbyde tilskud med flerumættede fedtsyrer til børn og unge i alderen 6-18 med ADHD ?

Baggrund for valg af spørgsmål

Forældre og patienter kan have et ønske om at anvende tilskud med flerumættede fedtsyrer (omega-3 og/eller omega-6 fedtsyrer) til behandling af ADHD, da det af nogen kan opleves mindre indgribende end anden behandling. Der er enkelte studier der indikerer at mangel på flerumættede fedtsyrer kan være relateret til ADHD, hvorfor det er foreslået at tilskud med flerumættede fedtsyrer muligvis kan have en positiv effekt på ADHD symptomer. Klinikere, der behandler børn og unge med ADHD, oplever, at de ofte bliver mødt med spørgsmål om effekten af sådanne tilskud.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelse tilskud af flerumættede fedtsyrer til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Der lader ikke til at være effekt af interventionen og omfanget af gastrointestinale bivirkninger er usikker.

Det anbefales at børn og unge med ADHD at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd – ligesom alle andre børn og unge.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er ingen dokumenteret effekt på kernesymptomer eller komorbide symptomer på adfærdsvanskeligheder. Det er usikkert i hvilket omfang flerumættede fedtsyrer medfører gastrointestinale bivirkninger, kvalme og diarre.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen er lav

Lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen vurderer, at nogle forældre vil foretrække kostændringer el.lign. frem for farmakologisk behandling. Andre forældre vil finde det vanskeligt og relativt indgribende at gennemføre kostændringer hos børn og unge. Patientpræferencerne er således ikke entydige.

Rationale

Arbejdsgruppen har lagt vægt på at behandling af ADHD med flerumættede fedtsyrer, ikke har nogen dokumentation for klinisk relevant effekt på hverken kernesymptomer eller komorbide adfærdssymptomer. Derudover er omfanget af gastrointestinale bivirkninger uklare.

Kvaliteten af evidensen i de inkluderede studier er lav. På baggrund af dette bliver det samlede set en svag anbefaling imod brugen af tilskud af flerumættede fedtsyrer.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD
Intervention: Tilskud med flerumættede fedtsyrer
Sammenligning: Ingen behandling med flerumættede fedtsyrer

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget består samlet af 21 randomiserede forsøg [79][80][82][87][90][88][92][96][98][99][101][81][83][85][86][89][91][93][94][97][102]. I søgningen i 2014 blev der fundet 1 systematisk oversigtsartikel [78], hvorfra der blev anvendt 11 randomiserede forsøg [79][80][82][87][90][88][92][96][98][99][101]. Disse blev suppleret med 10 randomiserede forsøg fra en opdaterende litteratursøgning i 2017 [81][83][85][86][89][91][93][94][97][102].

Gennemgang af evidens

Populationerne i de inkluderede studier bestod af børn med ADHD i aldersgruppen 6-18 år. Interventionerne bestod af tilskud med flerumættede fedtsyrer med enten omega 3, omega 6 eller kombineret tilskud med begge typer fedtsyrer. Interventionen strakte sig over 8 til 16 uger. I enkelte studier var børnene også i medicinsk behandling i både interventionsgruppe og kontrolgruppe, hvorved fedtsyrerbehandling var undersøgt som en aktiv add-on behandling i interventionsgruppen. Der blev ikke fundet klinisk relevant effekt på de kritiske outcomes, hverken på forældre- eller -lærerrapporterede ADHD kernesymptomer. Ligeledes var der ingen klinisk signifikant effekt på adfærdsvanskeligheder, og kun et enkelt studie undersøgte effekten af interventionen på livskvalitet, uden signifikant effekt. Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set lav til meget lav, da der var problemer med upræcise effektestimater i små studier samt problemer med blinding af observatørerne til vurdering af effekten. Effekten af fedtsyrer på skadevirkningerne diarre, kvalme og gastrointestinale gener var ikke signifikant, ligesom estimatet var usikkert og forbundet med ringe præcision.

Informationer om resultater og risk of bias vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Tilskud med flerumættede fedtsyrer		
Diarré (Diarrhea) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.73 (CI 95% 0.17 - 3.08) Baseret på data fra 121 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	68 per 1.000 Forskel: 18 færre per 1.000 (CI 95% 56 færre - 141 mere)	50 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²	Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på diarré målt efter afsluttet behandlingsforløb er meget usikker
Gastrointestinale gener (Gastrointestinal)	Relative risiko 0.69 (CI 95% 0.32 - 1.52)	54	37	Meget lav på grund af	Effekten af tilskud med flerumættede

<p>discomfort) Længste follow-up (Longest follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 496 patienter i 4 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>per 1.000</p> <p>Forskel: 17 færre per 1.000 (CI 95% 37 færre - 28 mere)</p>	<p>per 1.000</p>	<p>alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁴</p>	<p>fedtsyrer på gastrointestinale gener er meget usikker ved længste follow-up</p>
<p>Kvalme (Nausea) Længste follow-up (Longest follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.39 - 2.59) Baseret på data fra 542 patienter i 5 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>29 per 1.000</p> <p>Forskel: 0 færre per 1.000 (CI 95% 18 færre - 46 mere)</p>	<p>29 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p>	<p>Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på kvalme er meget usikker ved længste follow-up</p>
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebestemt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 1,053 patienter i 14 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.22 lavere (CI 95% 0.39 lavere - 0.04 lavere)</p>		<p>Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias⁸</p>	<p>Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker muligvis ikke ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbestemt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 509 patienter i 8 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.02 lavere (CI 95% 0.19 lavere - 0.16 højere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁰</p>	<p>Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker sandsynligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Behavioural difficulties, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Oppositional</p> <p>Baseret på data fra: 433 patienter i 4 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0 lavere (CI 95% 0.2 lavere - 0.19 højere)</p>		<p>Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias¹²</p>	<p>Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder,</p>	<p>Målt med: Oppositional</p>			<p>Lav</p>	<p>Tilskud med</p>

<p>lærerbestemt (Behavioural difficulties, teacher rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 295 patienter i 4 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.08 lavere (CI 95% 0.49 lavere - 0.34 højere)</p>	<p>på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁴</p> <p>flerumættede fedtsyrer påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life)</p> <p>Længste follow-up (Longest follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 138 patienter i 1 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.01 lavere (CI 95% 0.37 lavere - 0.35 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹⁶</p> <p>Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på livskvalitet er meget usikker ved længste follow-up</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Hirayama 2014, Gustafsson 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [87], [89],
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene ;
3. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Hirayama 2014, Milte 2015, Manor 2013, Manor 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [89], [93], [91], [92],
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene ;
5. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Gustafsson 2010, Manor 2013, Manor 2011, Raz 2009, Hirayama 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [89], [91], [87], [96], [92],
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene ;
7. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Hirayama 2014, Gustafsson 2010, Dashti 2014, Bos 2015, Assareh 2012, Dubnov Raz 2014, Widenhorn Muller 2014, Vaisman 2008, Stevens 2003, Sinn 2007, Salehi 2016, Perera 2012, Milte 2015, Manor 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [83], [86], [85], [81], [92], [93], [87], [89], [100], [99], [102], [95], [98], [97],
8. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ;
9. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Raz 2009, Moghaddam 2017, Manor 2011, Gustafsson 2010, Dubnov Raz 2014, Arnold 1989, Widenhorn Muller 2014, Stevens 2003. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [94], [92], [99], [80], [96], [87], [86], [102],
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ;
11. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Stevens 2003, Milte 2015, Manor 2011, Gustafsson 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [93], [92], [87], [99],

12. **Risiko for bias: Meget alvorlig**. Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ;
13. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Stevens 2003, Manor 2011, Gustafsson 2010, Bos 2015.
Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [92], [87], [83], [99],
14. **Risiko for bias: Alvorlig**. Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig**. Den statistiske heterogenitet er høj ;
15. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Manor 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [92],
16. **Risiko for bias: Alvorlig**. Inkomplette data/eller Stort frafald, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig**. Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ;

Referencer

[69] NKR ADHD hos børn og unge - opdatering. Metaanalyse, Flerumættede fedtsyre, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

5.2 - Diæter uden farvestoffer 2014

Fokuseret spørgsmål 4:

Hvilken evidens er der for, at eliminationsdiæt uden farvestoffer har effekt på kernesymptomer hos børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål

Mange forældre beskriver, at deres barn med ADHD bliver mere motorisk uroligt, ukoncentreret eller impulsivt af at spise fødevarer, der indeholder farvestoffer. Mange af disse forældre har prøvet at eliminere sådanne farvestoffer fra barnets/den unges kost og nogle forældre mener, at det har hjulpet og har reduceret ADHD-symptomerne.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelse elimination af farvestoffer i diæten til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Der lader ikke til at være effekt af interventionen.

Det anbefales at børn og unge med ADHD at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd – ligesom alle andre børn og unge.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der var ikke signifikant effekt af interventionen på den gruppe af børn og unge, der ikke samtidig var i behandling med medicin. Der var ingen registrerede bivirkninger ved at undgå farvestoffer i kosten.

Kvaliteten af evidensen

En del af evidensen er indirekte, idet studierne var designet således, at interventionsgruppen ikke fik elimineret farvestofferne i diæten, men derimod fik et tilskud af farvestoffer til deres almindelige kost. Studierne er ydermere af ældre dato og med risiko for selektionsbias.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at nogle forældre vil foretrække kostændringer frem for farmakologisk behandling. Andre forældre vil finde det vanskeligt og relativt indgribende at gennemføre kostændringer hos børn og unge. Patientpræferencerne er således ikke entydige.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med ADHD
Intervention: Tilsætning af farvestoffer til maden
Sammenligning: Placebo

Sammenfatning

Litteratur

NICE har gennemgået evidensen vedrørende sammenhængen mellem farvestoffer i kosten og ADHD-symptomer frem til september 2008 [77](12). Ved søgning på sekundærlitteratur publiceret efter NICE identificeredes 34 reviews. Af disse var 3 relevante systematiske reviews og metaanalyser og blev AMSTAR-vurderet. To af disse ekskluderedes pga. lave AMSTAR-scoring [72][75], og kun én opnåede tilstrækkelig høj AMSTAR-score (10/11 ud af 11 mulige) – nemlig en metaanalyse fra American Journal of Psychiatry [78] Denne metaanalyse bidrog væsentligt med ny evidens siden NICE [77](12). Der er i søgningen af primærlitteratur ikke identificeret nye RCT'er publiceret efter den udvalgte metaanalyse. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

I metaanalysen inkluderes otte RCT'er om effekten af elimination af farvestoffer fra diæten. Studierne var publiceret i perioden 1976-1981 og inkluderede ofte udvalgte børn, der allerede på forhånd havde udvist hyperaktiv adfærd som følge af indtag af farvestoffer, hvilket kan have medført selektionsbias. Interventionen reducerede med moderat effekt ADHD-symptomer i en blindet vurdering. I halvdelen af de inkluderede studier fik børnene samtidig farmakologisk behandling. Når disse studier ekskluderedes, havde elimination af farvestoffer ikke en signifikant effekt på ADHD symptomer.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ADHD kernesymptomer, blindet bedømmer Positiv værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen	Baseret på data fra: 294 patienter i 8 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.42 højere (CI 95% 0.13 lavere - 0.7 højere)	Lav Vedrører tilsætning, ikke elimination af farvestoffer og inkluderer især patienter med fødevareoverfølsomhed 1	

1. **Risiko for bias: Alvorlig**. Selektionsbias, inkluderede især patienter med fødevareroverfølsomhed ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarhed: Alvorlig**. Vedrører tilsætning, ikke elimination af afrevestoffer ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig**. **Publikationsbias: Ingen betydelig**.

5.3 - Diæter uden sukker 2014

Fokuseret spørgsmål 5:

Hvilken evidens er der for, at eliminationsdiæt uden sukker har effekt på kernesymptomer hos børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål

Ligesom for farvestoffer beskriver mange forældre, at deres barn med ADHD bliver mere motorisk uroligt, ukoncentreret eller impulsivt af at have spist fødevarer med et højt indhold af sukker. En del forældre forsøger derfor at undgå, at barnets/den unges kost indeholder sådanne fødevarer og mener, at det har hjulpet og reduceret ADHD-symptomerne. Mange klinikere, der behandler børn og unge med ADHD, bliver af samme grund mødt med spørgsmål om den dokumenterede effekt af en sådan kostændring med reduceret sukkerindhold. Med sukker menes i dette afsnit di-sakkaridet sukrose. En del fødevarer har et naturligt højt indhold af sakkarider, fx frugt, men her menes altså udelukkende almindeligt sukker.

Stærk Anbefaling

MOD

Anvend ikke elimination af sukker i diæten hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Det anbefales at børn og unge med ADHD at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd – ligesom alle andre børn og unge.

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der er ingen påviselig effekt eller målte skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen er meget lav.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at nogle forældre vil foretrække kostændringer el.lign. frem for farmakologisk behandling. Andre forældre vil finde det vanskeligt og relativt indgribende at gennemføre kostændringer hos børn og unge. Til gengæld kan det være lettere at undgå raffineret sukker i kost end andre kostelementer. Patientpræferencerne er således ikke entydige.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Raske børn og børn med ADHD
Intervention: Tilsætning af sukker i kosten
Sammenligning: Placebo i form af tilskud af aspartam

Sammenfatning

Litteratur

Ved søgningen fremkom en metaanalyse fra 1995, som inkluderer i alt 16 studier [134]. Der fremkom ingen studier ved søgning efter primærlitteratur fra 1995 og frem. I metaanalysen fra 1995 var der ikke er fortaget en risk of bias-vurdering af studierne, og primærstudierne anvendt i metaanalysen blev derfor fremskaffet med henblik på dette. 15 af de 16 referencer er fremskaffet til evidensvurderingen i forbindelse med dette fokuserede spørgsmål. Af de 15 studier blev følgende ekskluderet: Fire studier ekskluderedes umiddelbart, da der ikke var tale om randomiserede kontrollerede studier, men udelukkende om små (N=16-39) ikke-kontrollerede studier [119][122][132][131].

Fire studier ekskluderedes, fordi de omhandlede førskolebørn [117][123][126][129], og ét studie blev ekskluderet, fordi det sammenlignede to kunstige sødestoffer med hinanden (aspartam og cyclamate) [130] og altså ikke raffineret sukker mod placebo. To studier blev ekskluderet, fordi de ikke fremkom med brugbare relative eller absolutte estimater til brug for analysen [121][124]. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

Af de fire studier, der inkluderedes til besvarelsen af det fokuserede spørgsmål, er der to studier, som inkluderer raske børn i alderen 6-18 år [132][128], ét studie, der inkluderer såvel raske børn som børn med ADHD [120] samt ét studie [127], som vurderer sukkers effekt på børn med ADHD inden for den valgte aldersgruppe.

Samlet set er der tale om fire mindre RCT'er, som anvender et såkaldt case-cross over design, hvor de samme børn skiftevis er interventions- og kontrolgruppe. I alle studier er der risiko for selektionsbias, fordi børnene enten var specifikt udvalgt efter, om deres forældre mente, de var overfølsomme for sukker [120][133], var plukket ud af et andet studie omhandlende børn med særlige adfærdsproblemer [127] eller selekteret fra en bestemt skole med overvejende "ikke-kaukasiske" børn fra lave sociale klasser [128]. Evidensen er således lav, og samlet nedgraderedes den yderligere på grund af indirectness (idet der indgår børn uden ADHD). På denne baggrund kan sukkerrestriktioner til børn og unge (6-18 år) med ADHD således ikke anbefales.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenlægning
Uopmærksomhed og hyperaktivitet, lærer-bedømt	Baseret på data fra: 126 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.05 mere (CI 95% 0.3 færre - 0.4 mere)	Meget lav Såvel raske børn, som børn med ADHD og andre former for opmærksomhedsforstyrrelser. Upræcist effektestimater ²	
Aggression	Baseret på data fra: 54 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede	Forskel: SMD 0.23 mere (CI 95% 0.3 færre - 0.77 mere)	Meget lav Selektionsbias og bias som følge af bortfald Såvel raske børn som børn med ADHD ⁴	

<p>studier)</p> <p>Impulsivitet (målt med Continuous Performance Test (CPT))</p> <p>Baseret på data fra: 72 patienter i 2 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.11 færre (CI 95% 0.57 færre - 0.35 mere)</p>	<p>Meget lav</p> <p>Selektionsbias og bias som følge af bortfald Såvel raske børn som børn med ADHD⁶</p>
---	---	--

1. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: Behar, 1984, wolraich 1994, milich, rosén 1988. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [127], [112], [128], [133],
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Såvel raske børn, som børn med ADHD og andre former for opmærksomhedsforstyrrelser ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Upræcist effekttestimat ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
3. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: wolraich 1994, milich. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [133], [127],
4. **Risiko for bias: Meget alvorlig .** Selektionsbias og bias som følge af bortfald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Såvel raske børn som børn med ADHD ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**
5. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: rosén 1988, Behar, 1984. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [112], [128],
6. **Risiko for bias: Meget alvorlig .** Selektionsbias og bias som følge af bortfald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig .** Såvel raske børn som børn med ADHD ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

Referencer

[110] National klinisk retningslinje - ADHD hos børn og unge. Metaanalyse. Diæter uden sukker. Sundhedsstyrelsen, 2014.

5.4 - Computerbaseret kognitiv træning 2018

Fokuseret spørgsmål 6:

Bør man tilbyde computerbaseret kognitiv træning til børn og unge i alderen 6-18år med ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål

Arbejdsgruppen har valgt at fokusere på computerbaseret kognitiv træning, der bruges som indsats over for børn og unge med ADHD. Computerbaseret kognitiv træning har sine rødder i kognitiv rehabilitering og baseres på konceptet om, at direkte træning kan resultere i en reorganisering af funktioner på baggrund af hjernens neuroplasticitet, som antages at være størst i barndommen [139]. Selve interventionen består i, at barnet/den unge spiller et computerspil, der specifikt er designet til at træne kognitive funktioner, som fx vedholdende opmærksomhed og/eller arbejdshukommelse. Spillet består af forskellige opgaver af stigende sværhedsgrader, og barnet/den unge skal som oftest spille 30-60 minutter dagligt, 5-7 gange om ugen i en 1-2 måneders periode. Computerbaseret kognitiv træning er således ikke det samme som kognitiv adfærdsterapi (*cognitive behavioral therapy*, CBT).

Scanningsstudier af personer med ADHD har fundet mindsket volumen af bestemte regioner i hjernen. Derudover ses en forsinkelse på 2-3 år i den kortikale modning sammenlignet med jævnaldrende [137]. Selvom ADHD ikke er associeret med en specifik kognitiv profil, ses der

forskellige grader af funktionsnedsættelser i flere kognitive funktioner [136]. Disse omfatter arbejdshukommelse, inhibitorisk kontrol, selektiv og vedvarende opmærksomhed samt opmærksomhedsskift og forarbejdningshastighed. Vanskeligheder med opmærksomhed og hukommelse er i populationer med andre psykiatriske tilstande associeret med evnen til at klare sig i hverdagen (funktionsniveau), og træning af kognitive funktioner kan i disse populationer have en effekt på kognition og funktionsniveau på længere sigt [140][141].

Forældre til børn med ADHD kan have et ønske om at forsøge computerbaseret kognitiv træning til at reducere børnenes koncentrationsbesvær samt overbliksvanskeligheder, og klinikere der arbejder med børn og familier med ADHD bliver derfor ofte spurgt om effekten af disse tiltag. Dette er baggrunden for at undersøge den empiriske dokumentation for computerbaseret kognitiv træning systematisk.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun efter nøje overvejelser computerbaseret kognitiv træning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Anbefalingen er opdateret og ændret i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Bedømt af forældre, blev der fundet klinisk effekt på det kritiske outcome ADHD kernesymptomer og livskvalitet. Der blev ikke fundet klinisk relevant effekt af interventionen på lærerbedømte ADHD symptomer eller adfærdsvanskeligheder såvel som patientrapporteret livskvalitet. Det vurderes derfor at der ikke er væsentlige gavnlige effekter af interventionen. Der er formentlig ingen skadevirkninger ved interventionen. Arbejdsgruppen hæfter sig dog ved en risiko for at familier med børn, der i forvejen let udtrættes, kan opleve øgede konflikter med barnet ved daglig computertræning i tillæg til skolearbejde og andre daglige gøremål. Det må derfor overvejes i de enkelte tilfælde om det vurderes hensigtsmæssigt at afprøve interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Nogle forældre kan formodes at ville afprøve computerbaseret opmærksomhedstræning.

Rationale

Der er i formuleringen lagt vægt på, at der kun var en klinisk effekt på ADHD kernesymptomer og livskvalitet, begge forældrebedømt, imens at der ikke var nogen effekt på de resterende outcome. Resultaterne peger på, at den træningsspecifikke effekt på kernesymptomerne ikke umiddelbart overføres til bredere områder af barnets opmærksomhedsvanskeligheder. At den positive effekt kun rapporteres af forældrene, tyder på en risiko for manglende blinding. Der er ingen umiddelbare skadevirkninger ved interventionen men der er potentiale for at børnefamilier, der i forvejen let udtrættes, kan opleve konflikter ved kravet om daglig computertræning. Sammenholdt med den lave kvalitet af evidensen, er der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig dokumentation for at anbefale computerbaseret opmærksomhedstræning til børn og unge med ADHD.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD
Intervention: Computerbaseret opmærksomhedstræning
Sammenligning: Ingen behandling med kognitiv træning

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består samlet af 11 randomiserede forsøg [148][149][150][151][152][153][154][155][156][157][158]. Disse forsøg er fundet tildels via søgningen i 2014 og en ny søgning i forbindelse med opdateringen i 2018. I 2014 blev der fundet 1 systematisk oversigtsartikel [78], som bidrog med seks randomiserede-kontrollerede forsøg [153][154][155][156][157][158]. I forbindelse med denne opdatering blev der fundet fem randomiserede-kontrollerede forsøg i en supplerende søgning [148][149][150][151][152].

Gennemgang af evidens

Populationerne i de inkluderede studier bestod af børn og unge i aldersgruppen 6-18 år med ADHD. Interventionerne bestod af computerbaseret kognitiv træning, hvor barnet /den unge ved hjælp af computerprogrammer træner kognitive funktioner i arbejdshukommelsen som f. eks. opærksomhedsspændvidde og eksekutive funktioner. Der blev fundet klinisk effekt på det kritiske outcome ADHD kernesymptomer forældrebedømte men ingen effekt på lærer-bedømte ADHD symptomer til fordel for placebo-kontrolgruppen. Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat til lav, da der var flere studier med små samples og med problemer med blinding af observatørerne af de forskellige outcomes. Der ses tilsvarende ingen væsentlig klinisk effekt på de vigtige outcomes lærer-og forælderrapporterede adfærdsvanskeligheder, og kun et enkelt studie [152] rapporterede livskvalitet, med et usikkert resultat.

Informationer om resultater og risk of bias vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Computerbaseret træning		
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 439 patienter i 10 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.49 lavere (CI 95% 1.04 lavere - 0.07 højere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimat²</p>	<p>Computerbaseret træning nedsætter muligvis ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i nogen grad</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 288 patienter i 6 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.04 højere (CI 95% 0.19 lavere - 0.28 højere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimat⁴</p>	<p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker sandsynligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>

<p>Livskvalitet, børnebedømt (Quality of life, child rated)</p> <p>3 mdr. follow-up (3 months follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: PedsQL (child rated)</p> <p>Baseret på data fra: 61 patienter i 1 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0.6 lavere (CI 95% 8.26 lavere - 7.06 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁶</p> <p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker muligvis ikke livskvalitet (børnebedømt) i betydelig grad ved 3 mdr follow-up</p>
<p>Livskvalitet, forældrebedømt (Quality of life, parent rated)</p> <p>3 mdr. follow-up (3 months follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: PedQL (parent rated)</p> <p>Baseret på data fra: 62 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 10.4 højere (CI 95% 4.04 højere - 16.76 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater⁸</p> <p>Computerbaseret opmærksomhedstræning medfører muligvis nogen forbedring af livskvalitet (forældrebedømt) hos børnene ved 3 mdr. follow-up</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Behavioural difficulties, parent rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 122 patienter i 2 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.17 lavere (CI 95% 0.52 lavere - 0.19 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁰</p> <p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker sandsynligvis ikke adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Behavioral difficulties, teacher rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 122 patienter i 2 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.05 lavere (CI 95% 0.44 lavere - 0.35 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹²</p> <p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker sandsynligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>

- Systematisk oversigtsartikel [147] med inkluderede studier: Chacko 2014, Bikic 2017, Bigorra 2016, Azami 2016, Steiner 2011, Shalev 2007, Klingberg 2005, Johnstone 2012, Johnstone 2010, Dovis 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [148], [157], [158], [153], [154], [155], [149], [150], [151], [152],
- Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen (forældrerapportering), Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller ;
- Systematisk oversigtsartikel [147] med inkluderede studier: Steiner 2011, Klingberg 2005, Dovis 2015, Chacko 2014, Bikic 2017, Bigorra 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [158], [149], [151], [150], [152], [155],
- Risiko for bias: Ingen betydelig.** Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede

konfidensintervaller ;

5. Systematisk oversigtsartikel [147] med inkluderede studier: Dovis 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [152],
6. **Upræcist effektestimat: Meget alvorlig** . Kun data fra ét studie, få patienter inkluderet i studiene ;
7. Systematisk oversigtsartikel [147] med inkluderede studier: Dovis 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [152],
8. **Upræcist effektestimat: Meget alvorlig** . Kun data fra ét studie, få patienter inkluderet i studiene ;
9. Systematisk oversigtsartikel [147] med inkluderede studier: Bigorra 2016, Dovis 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [149], [152],
10. **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene ;
11. Systematisk oversigtsartikel [147] med inkluderede studier: Dovis 2015, Bigorra 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [152], [149],
12. **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Brede konfidensintervaller ;

Referencer

[147] NKR ADHD børn og unge - opdatering Metaanalyse Computerbaseret kognitiv træning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

5.5 - Social færdighedstræning 2018

Fokuseret spørgsmål 7:

Bør man tilbyde social færdighedstræning til børn og unge i alderen 6-18år med ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål

Blandt de udfordringer, børn med ADHD kan have i tillæg til kernesymptomerne, er sociale vanskeligheder [160][161][164]. Social færdighedstræning har til formål at forbedre og vedligeholde den enkeltes sociale færdigheder. Her trænes børnene i en bedre regulering af deres verbale og nonverbale adfærd i sociale samspil. Indsatsen omfatter også bestræbelser på at ændre børns kognitive vurdering af den "sociale verden". Træningen fokuserer på at lære børn at aflæse andres "signaler" i sociale interaktioner, at kende sociale normer og at blive bedre til at vente på tur. Selve træningen indeholder øvelser, rollespil og hjemmeopgaver, kan involvere forældre og lærere, gennemføres ofte i forløb i grupper eller som individuelle forløb og varer som oftest 8 til 12 uger. De enkelte sessioner varer ofte 50-90 minutter, og frekvensen af sessioner kan variere fra 2-12 gange om måneden [163].

Svag Anbefaling

Overvej at anvende social færdighedstræning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der var en gavnlig effekt på forældrebedømt ADHD kernesymptomer ved endt behandling. Der var ingen effekt på lærerbedømte adfærdsforstyrrelser, ADHD kernesymptomer eller social færdigheder. Færdigheder i skolen var heller ikke påvirket. Der er ingen

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

registrerede skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er meget lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Både forældre og børn har udtrykt tilfredshed med interventionen. Det kan derfor formodes, at børn, unge og familier vil tage positivt imod tilbud om social færdighedstræning

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ses en effekt af social færdighedstræning på forældrebedømte ADHD kernesymptomer samt ingen skadevirkninger. Kvaliteten af evidensen for den gennemgåede litteratur er meget lav. Der lader imidlertid til at være forælderreporteret effekt og flere familier forventes at ville have præference for at afprøve behandlingen. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling for, at tilbyde social færdighedstræning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD
Intervention: Social færdighedstræning
Sammenligning: Ingen social færdighedstræning

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 20 randomiseret studier. 10 af studierne [166][167][168][171][179][181][186][187][189][191] blev fundet i 2014 via et cochrane review [163]. Dette cochrane review er efterfølgende blevet opdateret, hvormed yderligere 10 studier er blevet inkluderet [169][172][175][176][178][180][182][183][184][188]. Det skal pointeres at nedenstående tal er baseret på analyser fra den nuværende version af det opdaterede cochrane review der er sendt til review. Mindre ændringer kan derfor forekomme.

Gennemgang af evidensen

Populationen består af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Interventionen omhandler social færdighedstræning, der med fokus på adfærds- og kognitive indsatser, har til formål at forbedre de sociale færdigheder og emotionelle kompetencer.

For de kritiske outcome blev der ikke fundet nogen umiddelbar effekt på lærerbedømte sociale færdigheder ved behandlingsafslutning eller ved længste follow-up. Effekten på adfærdsforstyrrelser ved endt behandlingsforløb var usikker. Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcome var samlet set meget lav grundet risiko af bias.

For de vigtige outcome var der en gavnlige effekt på ADHD kernesymptomer bedømt af forældrene efter endt behandlingsforløb. Der blev ikke fundet nogen effekt på social færdigheder efter endt behandlingsforløb (forældrebedømt) eller på lærerbedømt ADHD kernesymptomer målt ved endt behandling og ved længste follow-up. Der var ingen effekt på færdighederne i skolen.

Informationer om resultater og risk of bias vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Ingen social færdighedstræning	Social færdighedstræning	Tiltro til estimatene (at de afspejler den	Sammendrag

			sande effekt i populationen)	
<p>Social færdigheder, lærerbedømt (Social skills, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 1,271 patienter i 11 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.11 højere (CI 95% 0 lavere - 0.22 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias²</p>	<p>Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke sociale færdigheder (lærerbedømt) ved endt behandlingsforløb</p>
<p>Social færdigheder, forældre bedømt (Social skills, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 1,609 patienter i 15 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.19 højere (CI 95% 0.06 højere - 0.32 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater⁴</p>	<p>Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke sociale færdigheder (forældrebedømt) ved endt behandlingsforløb</p>
<p>Sociale færdigheder, lærer bedømt (Social skills, teacher rated) Længste follow-up (longest follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 192 patienter i 3 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.06 højere (CI 95% 0.22 lavere - 0.35 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater⁶</p>	<p>Effekten af social færdighedstræning på sociale færdigheder (lærerbedømt) ved længste follow-up er usikker</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, lærer bedømt (General behaviour, teacher-rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 1,002 patienter i 8 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.06 lavere (CI 95% 0.19 lavere - 0.06 højere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed⁸</p>	<p>Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved endt behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt (General behavior, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 995 patienter i 8 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.38 lavere (CI 95% 0.61 lavere - 0.14 lavere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig manglende overførbarehed</p>	<p>Social færdighedstræning medfører muligvis nogen forbedring af adfærdsforstyrrelser (forældre bedømt) ved endt behandlingsforløb</p>

<p>Adfærdsvanskeligheder, lærer bedømt (General behavior, teacher rated)</p> <p>Længste follow-up (longest follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 637 patienter i 4 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.1 lavere (CI 95% 0.27 lavere - 0.07 højere)</p>	<p>10</p> <p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater, på grund af alvorlig manglende overførbarehed¹²</p>	<p>Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved længste follow-up i betydelig grad</p>	
<p>ADHD kernesymptomer, forældre bedømt (ADHD core symptoms, parent rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 1,206 patienter i 11 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.54 lavere (CI 95% 0.81 lavere - 0.26 lavere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁴</p>	<p>Social færdighedstræning medfører muligvis en forbedring af ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) ved endt behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærer bedømt (ADHD core symptom teacher rated)</p> <p>Længste follow-up (longest follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 582 patienter i 5 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.11 lavere (CI 95% 0.28 lavere - 0.06 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias¹⁶</p>	<p>Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) ved længste follow-up</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærer bedømt (ADHD core symptom, teacher rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 1,379 patienter i 14 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.26 lavere (CI 95% 0.47 lavere - 0.05 lavere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁸</p>	<p>Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærer bedømt) ved endt behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Færdigheder i skolen</p>				<p>Meget lav</p>	<p>Social</p>

<p>(Performance in school) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 510 patienter i 3 studier.¹⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.12 højere (CI 95% 0.06 lavere - 0.3 højere)</p>	<p>på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat²⁰</p> <p>færdighedstræning påvirker muligvis ikke færdigheder i skolen i betydelig grad ved behandlingsafslutning</p>
--	---	--	--

1. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Bul 2016, Storebo 2012, Schramm 2016, Pffiffner 2016, Pffiffner 2014, Waxmonsky 2010, van der Oord 2007, Pffiffner 1997, Pffiffner 2007, MTA 1999, Evans 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [175], [189], [179], [180], [178], [183], [168], [184], [181], [187], [172],
2. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Abikoff 2004, Evans 2016, MTA 1999, Hannesdottir 2017, Bul 2016, Antshel 2003, Waxmonsky 2016, Pffiffner 2016, Pffiffner 2014, Pffiffner 2007, Pffiffner 1997, Waxmonsky 2010, van der Oord 2007, Schramm 2016, Qian 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [188], [189], [187], [182], [183], [180], [181], [178], [179], [176], [175], [172], [168], [166], [167],
4. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;
5. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Storebo 2012, Pffiffner 2014, Pffiffner 1997. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [179], [162], [178],
6. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;
7. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Pffiffner 2016, Schramm 2016, Abikoff 2004, Waxmonsky 2016, Storebo 2012, Bloomquist 1991, Evans 2016, MTA 1999. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [180], [183], [166], [168], [184], [171], [188], [175],
8. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome ; **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Estimatet baseres på data for general adfærd hvilket er mindre præcist end adfærdsvanskeligheder ;
9. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Waxmonsky 2016, Storebo 2012, Schramm 2016, Qian 2017, Pffiffner 2016, MTA 1999, Hannesdottir 2017, Evans 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [180], [168], [184], [183], [182], [188], [176], [175],
10. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenicitet er høj ; **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Estimatet baseres på data for general adfærd hvilket er mindre præcist end adfærdsvanskeligheder ;
11. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: MTA 1999, Evans 2016, Bloomquist 1991, Storebo 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [168], [184], [175], [171],
12. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Estimatet baseres på data for general adfærd hvilket er mindre præcist end adfærdsvanskeligheder ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;
13. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Abikoff 2004, MTA 1999, Tutty 2003, Schramm 2016, Pffiffner 2014, Pffiffner 2007, Yuk-chi 2005, Waxmonsky 2010, van der Oord 2007, Evans 2016, Azad 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [178], [175], [191], [189], [187], [186], [169], [168], [183], [166], [181],
14. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af

outcome ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenitet er høj ;

15. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Pfiffner 2014, Evans 2016, Bloomquist 1991, Yuk-chi 2005, Storebo 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [178], [175], [191], [184], [171],

16. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** .

17. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [184], [187], [182], [183], [166], [191], [188], [189], [178], [180], [175], [176], [168], [171]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

18. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenitet er høj ;

19. Systematisk oversigtsartikel [165] med inkluderede studier: Storebo 2012, Pfiffner 2016, Evans 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [184], [175], [180],

20. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;

Referencer

[165] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Social færdighedstræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

5.6 - Forældretræning 2018

Fokuseret spørgsmål 8:

Bør man anvende forældretræningsprogrammer hos børn og unge i alderen 6-18år med ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål

Forældretræningsprogrammer er forskellige strukturerede interventioner, der ved at lære forældre kognitive og adfærdsmæssige teknikker, har til formål at hjælpe børn med forskellig problemadfærd og at gøre forældrene bedre i stand til at håndtere denne adfærd på en hensigtsmæssig måde.

Forældretræningsprogrammer målrettet børn med ADHD indeholder derudover ofte information om årsager, prognose og risikofaktorer, dvs. elementer af psykoedukation om ADHD og om, hvordan denne tilstand kan påvirke barnets adfærd og funktionsniveau. Psykoedukation er betegnelsen for systematisk undervisning af patienter og/eller pårørende i emner relateret til konkrete psykiske lidelser. Formålet med undervisningen er, at patienten opnår øget forståelse af symptomer, forløb og årsagssammenhænge og formår at samarbejde med pårørende og behandlere om at opnå så gode livsvilkår som muligt.

Programmerne tilbydes som oftest i grupper af forældre og består af ugentlige sessioner á 1-2 timers varighed, med emner som positiv forstærkning (som fx positiv opmærksomhed ved den ønskede adfærd og leg og ved at ignorere uønsket adfærd), belønningssystemer, brug af "time-out" (pause), samarbejde med lærere og planlægning af aktiviteter. Forældretræning består oftest af programmer, som tilbydes af en professionelt trænet behandler med teoretisk og praktisk erfaring med anvendelse af adfærdsterapeutiske behandlings-metoder. For mere information henvises til den Nationale ADHD handleplan (2018), hvor forskellige forældretræningsindsatser præsenteres[14].

Svag Anbefaling

Overvej at anvende forældretræningsprogrammer til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Effekten varierer i de fundne studier på baggrund af forskellig intervention, studielængde og anvendte rating scales. Det er sandsynligt, at indsatser overfor forældre til børn og unge med ADHD kan støtte forældrene og bidrage med redskaber til at forbedre kommunikationen i hjemmet og mindste konflikter, uden at det har målbar effekt på kernesymptomerne hos barnet eller den unge med ADHD.

Arbejdsgruppen bemærker, at dette måske i særlig grad kan have betydning for den gruppe forældre, som selv har ADHD-lignende problemer. Forældretræning kan også overvejes til børn med ADHD og komorbide adfærdsvanskeligheder samt i familier hvor barnet eller den unge med ADHD udviser vanskeligheder som følge af ukompenseret ADHD.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Forældretræning havde en effekt på internaliserende symptomer samt når eksternaliserende og internaliserende symptomer var kombineret. Effekten på eksternaliserende symptomer alene er usikker samtidig med at der ikke var nogen effekt på adfærdsforstyrrelser. Effekten på forældre og lærerbedømt ADHD kernesymptomer er meget usikker. Der er ingen registrerede skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Evidensen er samlet set meget lav

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det formodes at nogle familier vil tage positivt imod tilbud om forældretræning, enten i form af individuel forældretræning eller som gruppebaseret forældretræning

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ses en vis effekt af forældretræning på internaliserende symptomer samt ingen skadevirkninger. Effekten på ADHD kernesymptomer og eksternaliserende symptomer er usikker, men det forventes at forældretræning kan være en hjælp til forældrene, uden at dette kan måles på barnet/den unges kernesymptomer. Kvaliteten af evidens for den gennemgåede litteratur er meget lav. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling for, at tilbyde forældretræning til børn og unge med ADHD.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD
Intervention: Forældretræning
Sammenligning: Ingen forældretræning

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget består samlet af 11 randomiserede forsøg [215][216][217][218][219][220][223][224][225][226][227][228]. Disse forsøg er fundet til dels via søgningen i 2014 og i en ny søgning i forbindelse med opdateringen i 2017. I 2014 blev der fundet 1 systematiske oversigtsartikel [213] som bidrog med 5 randomiseret forsøg [218][220][222][223][224][228]. I forbindelse med denne opdatering blev der fundet 7 randomiseret forsøg i en supplerende søgning [215][216][217][219][225][226][227].

Gennemgang af evidensen

Populationerne i de inkluderede studier bestod af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Interventionerne bestod af forældretræning, der varierede i udformning og længde. Se kapitel "udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning" for mere information.

Effekten på de kritiske outcome forældre og lærerbedømt ADHD kernesymptomer er meget usikker. Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set meget lav, grundet alvorlig risiko for bias og upræcise effektestimater. For de vigtige outcome blev der fundet en effekt af forældretræning på internaliserende symptomer samt når eksternaliserende og internaliserende symptomer var kombineret. Effekten på eksternaliserende symptomer alene er usikker samtidig med at der ikke var nogen effekt på adfærdsforstyrrelser når disse var estimeret af hhv. lærer og forældre.

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [213], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Forældretræning		
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: Conners parent rating scale, FBB-ADHS-total, ADHD-RS-IV, DuPaul ADHD CGI-mother, Eyberg Child behavior inventory</p> <p>Lavere bedre</p> <p>Baseret på data fra: 806 patienter i 8 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.48 lavere (CI 95% 0.86 lavere - 0.11 lavere)</p>		<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater²</p>	<p>Effekten af forældretræning på ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb er meget usikker</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (End of treatment)</p>	<p>Målt med: DuPaul ADHD, CGI-teacher</p> <p>Lavere bedre</p> <p>Baseret på data fra: 213 patienter i 2 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.15 højere (CI 95% 0.21 lavere - 0.5 højere)</p>		<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater⁴</p>	<p>Effekten af forældretræning på ADHD kernesymptomer (lærebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb er meget usikker</p>

9 Kritisk				
Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Behavioral difficulties, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: Behavioral regulation problem, mother rated Lavere bedre Baseret på data fra: 96 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 1.57 lavere (CI 95% 5.73 lavere - 2.59 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁶	Forældretræning påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
6 Vigtig				
Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Behavioral difficulties, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: Behavioral regulation problems - teacher rated Lavere bedre Baseret på data fra: 96 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.17 lavere (CI 95% 4.58 lavere - 4.25 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁸	Forældretræning påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
6 Vigtig				
Eksternaliserende symptomer, forældrebedømt (Externalization, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: CBCL + BASC Lavere bedre Baseret på data fra: 174 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.32 lavere (CI 95% 0.83 lavere - 0.18 højere)	Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁰	Effekten af forældretræning på forældrebedømt eksternaliserende symptomer målt efter afsluttet behandlingsforløb er meget usikker
6 Vigtig				
Internaliserende symptomer, forældrebedømt (Internalization, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)	Målt med: CBCL + BASC Lavere bedre Baseret på data fra: 142 patienter i 2 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.48 lavere (CI 95% 0.81 lavere - 0.14 lavere)	Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹²	Forældretræning medfører muligvis en forbedring i forældrebedømt internaliserende symptomer når målt efter afsluttet behandlingsforløb
6 Vigtig				
Eksternaliserende og Internaliserende symptomer,	Målt med: CBCL, total score Lavere bedre Baseret på data fra:	Forskel: MD 20.26 lavere (CI 95% 21.26 lavere - 19.26 lavere)	Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias,	Forældretræning medfører muligvis nogen forbedring af forældrebedømt

<p>forældrebedømt (Inter- and externalization, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>27 patienter i 1 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁴</p>	<p>eksternaliserende og internaliserende symptomer (total score) når målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>15</p>		<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet ved behandlingsafslutning</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Længste follow-up, min 3 måneder (longest follow-up, min. 3 months)</p> <p>6 Vigtig</p>			<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet ved længste follow-up</p>

- Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: Montoya 2014, Dose 2017, Steeger 2016, Pffifner 2014, Aghebati 2014, Bai 2015, Au 2014, van den Hoofdakker 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [219], [217], [216], [215], [212], [227], [226], [225],
- Risiko for bias: Meget alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig .** Den statistiske heterogenicitet er høj ; **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig .**
- Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: Pffifner 2014, Steeger 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [227], [226],
- Risiko for bias: Meget alvorlig .** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ;
- Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: Steeger 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [227],
- Risiko for bias: Alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/ eller Stort frafald ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ;
- Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: Steeger 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [227],
- Risiko for bias: Alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/ eller Stort frafald ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ;
- Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: Fallone 1998, van den Hoofdakker 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [212], [199],
- Risiko for bias: Meget alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig .**

Brede konfidensintervaller ;

11. Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: van den Hoofdakker 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [212],

12. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen,Selektiv rapportering af outcome ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene ;

13. Systematisk oversigtsartikel [214] med inkluderede studier: Aghebati 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [215],

14. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ;

15. Systematisk oversigtsartikel [214] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

Referencer

[214] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Forældretræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

6 - Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling kan i visse tilfælde overvejes til børn og unge, hvor non-farmakologiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. I Danmark er methylphenidat, atomoxetin, lisdexamfetamin og dexamfetamin godkendt til behandling af børn og unge i alderen 6-18-årige med ADHD.

Der er studier der understreger vigtigheden af at ADHD behandles effektivt, herunder med farmakologisk behandling, hvis dette vurderes at være nødvendigt. Der er identificeret 3 observationelle studier [246][263][304], der har undersøgt de langstrakte konsekvenser af ubehandlet versus behandlet ADHD. Resultaterne viste at behandling med ADHD medicin i børn og ungdomsårene, senere i livet reducerede risikoen for ulykker (OR 0.82, CI 95% 0.74-0.91) [246], kontakten til skadestuden (OR 0.86, CI 95% 0.79-0.94) [246] samt antallet af kontakter med politiet (faktor -0.171, SE 0.083) [304] sammenlignet med personer der ikke modtog behandling. Derudover havde ADHD medicin en effekt på akademisk præstation, målt i en positiv ændring i antallet af opnået point i en svensk adgangsprøve (MD 4.8, CI 95% 2.26-7.34) [263]. Samtidig er der studier der viser, at der ikke var nogen bemærkelsesværdig ændring i ADHD symptomer, samt hospitalisering og anholdelser efter medicinsk behandling ved en hhv. 3-års opfølgning [346][347] og 8-års opfølgning [348].

Samlet set, må det vurderes at være ukendt, hvilke konsekvenser der er forbundet med langvarig farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD, herunder om effekt og bivirkningsprofil ændrer sig over tid. Der er behov for langvarige, placebokontrollerede forsøg der undersøger dette, før man kan konkludere på langtidseffekterne [63].

Der bør ved opstart af behandling med centralstimulerende medicin tages højde for misbrugspotentiale, for at forhindre at medicinen anvendes til ikke-terapeutisk formål. Det skal dog understreges, at der ved patienter uden umiddelbar risiko for et misbrugspotentiale, ikke ses et øget misbrug forbundet med behandling med methylphenidat [16][345], men derimod en potentiel beskyttende effekt på længere sigt [345].

Ændringer som følge af opdateringen i 2018

I den tidligere udgave af denne guideline fra 2014, var de farmakologiske interventioner ikke sammenlignet med placebo/ingen behandling, hvorfor dette er blevet prioriteret i denne NKR opdatering for 2018. Samtidig er det relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige.

Anbefalingerne for hhv. methylphenidat, atomoxetine og lisdexamfetamine/dexamfetamine er inddelt i en svag og stærk anbefaling, der afhænger af graden af funktionsnedsættelse. Inddelingen i en svag og stærk anbefaling er foretaget ud fra en vurdering af, at man i klinikken har et behov for at skelne mellem disse patientgrupper, når der skal tages stilling til behandling. Graden af funktionsnedsættelsen skal vurderes ud fra en grundig klinisk vurdering og anamnese.

Der er i forbindelse med opdateringen brugt studier fra den opdaterede NICE guideline 2018 [6], der undersøger den farmakologiske behandling af ADHD, herunder til børn og unge. Desuden er der inkluderet adskillige nyere systematiske reviews, til at understøtte den samlede evidens. AGREE og AMSTAR vurdering for disse kan tilgås på SST [hjemmeside](#).

6.1 - Methylphenidat 2018

Fokuseret spørgsmål 9:

Bør man bruge methylphenidat til behandling af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

Stærk anbefaling

Tilbyd methylphenidat til børn og unge med ADHD der udviser væsentlig funktionsnedsættelse og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (≤6 måneder), hvorfor det ud fra de inkluderede studier ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter på ADHD kernesymptomer og langtidsbivirkninger. Det er desuden ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt methylphenidat medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med methylphenidat.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundning klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, kan man i visse tilfælde vælge at afprøve farmakologisk behandling sideløbende med non-farmakologisk behandling.

Praktiske Oplysninger

Som hjælp til at beslutte hvilken behandling der er optimal for den enkelte patient, kan man med fordel anvende oversigten over praktiske konsekvenser, der ses i forlængelse af evidensprofilen.

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Ved gennemgang af de randomiserede forsøg blev der fundet en god effekt på både ADHD kernesymptomer og adfærdsvanskeligheder, rapporteret af både lærere, forældre og observatør/kliniker. Der er ikke rapporteret væsentligt flere alvorlige skadevirkninger, men dette estimat er meget usikkert. Brugen af methylphenidat kan medføre søvnforstyrrelser, appetitforstyrrelser og vægttab.

En gennemgang af observationelle studier bidrog ikke med yderligere information, da estimatet for alvorlige skadevirkninger i disse studier også er usikkert. Det er desuden uklart om methylphenidat påvirker højden hos børn og unge med ADHD.

En gennemgang af gavnlige og skadelige virkninger kan ses i de to tilknyttede evidensprofiler for dette fokuserede spørgsmål.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er moderat for de gavnlige effekter og meget lav for de alvorlige skadevirkninger

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ses en god klinisk effekt på ADHD kernesymptomer og adfærdsvanskeligheder. Der er umiddelbart ingen forskel i antallet af rapporteret skadevirkninger, dette estimat er dog meget usikkert. Brugen af methylphenidat medførte en øget forekomst af bivirkninger i form af søvnforstyrrelser, appetitforstyrrelser og vægttab.

Det er vurderingen, at der ved personer med væsentlig funktionsnedsættelse er et stort behov for en effektiv indsats for at sikre barnets/ den unges videre udvikling. Hertil kan methylphenidat være en mulighed, når non-farmakologiske tiltag ikke har været tilstrækkelige. Sammenholdt med den moderate evidens og gode kliniske effekt af methylphenidat, bliver det en stærk anbefaling for brugen af methylphenidat til børn og unge med væsentlig funktionsnedsættelse, som ikke har responderet på non-farmakologiske tiltag.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde methylphenidat til børn og unge med ADHD der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/ eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Selvom der ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der ved enkelte patienter stadigvæk på baggrund af anden symptombelastning være et behov for at sætte ind med medicinsk behandling. Årsagen til den svage anbefaling for denne patientgruppe skyldes, at valget af medicinsk behandling her i højere grad beror på en individuel vurdering af den enkeltes patients symptombelastning. Det er derved ikke givet, at denne behandlingsform er optimal for alle patienter, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, men for enkelte patienter kan det skønnes at være en god hjælp.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (≤6 måneder), hvorfor det i disse studier ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter på ADHD kernesymptomer og langtidsbivirkninger. Det er desuden ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt methylphenidat medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning, der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med methylphenidat.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Ved gennemgang af de randomiserede forsøg blev der fundet en god effekt på både ADHD kernesymptomer og adfærdsvanskeligheder, rapporteret af både lærere, forældre og observatør/kliniker. Der er ikke rapporteret væsentligt flere alvorlige skadevirkninger, men dette estimat er meget usikkert. Brugen af methylphenidat kan medføre søvnforstyrrelser, appetitforstyrrelser og vægttab.

En gennemgang af observationelle studier bidrog ikke med yderligere information, da estimatet for alvorlige skadevirkninger i disse studier også er usikkert. Det er desuden uklart om methylphenidat påvirker højden hos børn og unge med ADHD. En gennemgang af gavnlige og skadelige virkninger kan ses i de to tilknyttede evidensprofiler for dette fokuserede spørgsmål.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er moderat for de gavnlige effekter og meget lav for de alvorlige skadevirkninger

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ses en god klinisk effekt på ADHD kernesymptomer og adfærdsvanskeligheder. Der er umiddelbart ingen forskel i antallet af rapporterede alvorlige skadevirkninger, dette estimat er dog meget usikkert. Brugen af methylphenidat medførte en øget forekomst af bivirkninger i form af søvnforstyrrelser, appetitforstyrrelser og vægttab.

For personer der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, vil opstart af medicin afhænge af en grundig vurdering af den enkelte person, herunder om hvorvidt barnet/den unge er så svær symptom belastet, at de gavnlige effekter ved methylphenidat opvejer eventuelle bivirkninger. Der vil for denne patientgruppe i højere grad være tale om en individuel vurdering, hvor valg af behandling afhænger af barnet/den unges symptomprofil samt egne ønsker for behandling. Sammenholdt med at evidensen for den kliniske effekt af methylphenidat på ADHD kernesymptomer er moderat mens at evidensen for de alvorlige skadevirkningerne er meget lav, bliver det en svag anbefaling for brugen af methylphenidat til børn og unge der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD. Randomiserede studier
Intervention: Methylphenidat
Sammenligning: Ingen behandling med methylphenidat

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 190 randomiseret forsøg. 185 af studierne er fundet i et cochrane review fra 2015 [285], mens de resterende 5 er fundet i en opdateret søgning [243][271][297][299][270]. Estimer for forekomsten af alvorlige skadevirkninger og ændring i højden er desuden suppleret med yderligere 4 observationelle studier [255][279][291][302] fundet i et cochrane review [284].

Gennemgang af evidensen

Patientpopulationen består af børn og unge i alderen 6-8år med ADHD.

For de kritiske outcome blev der fundet god klinisk effekt på ADHD kernesymptomer, vurderet af både lærer og observatør/kliniker. Der var ingen umiddelbar klinisk relevant forskel i forekomsten af alvorlige skadevirkninger mellem grupperne. Dette estimat er dog usikkert da alvorlige skadevirkninger generelt er underrapporteret i studierne. Kvaliteten af de kritiske outcome er samlet set moderat, grundet risiko for bias. En gennemgang af observationelle studier viste samme tendens for estimerne på alvorlige skadevirkninger. Forekomsten af alvorlige skadevirkninger var også underrapporteret i de observationelle studier. I de studier der rapporterede alvorlige skadevirkninger var der tilgængelig få hændelser.

For de vigtige outcome blev der fundet god klinisk effekt på ADHD kernesymptomer vurderet af forældrene, samt god effekt på adfærdsvanskeligheder vurderet af både observatør/kliniker, lærer og forældre. Ligeledes blev der fundet en positiv effekt på livskvalitet. Af bivirkninger var der en øget forekomst af søvnforstyrrelser, angst, appetitforstyrrelser og vægttab. En gennemgang af observationelle studier indikerede at der var en forskel i højde hos de patienter der var behandlet med methylphenidat, men dette estimat er usikkert. Data for ikke-alvorlige bivirkninger blev ikke rapporteret i et format der tillod beregning af et effekt estimat. Tiltroen til estimerne varierer fra moderat til meget lav grundet risiko for bias.

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [284][285], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Kontrol Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i	Sammendrag

			populationen)	
Søvnforstyrrelser (Sleep disturbance) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.94 (CI 95% 1.35 - 2.8) ¹ (Randomiserede studier)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Methylphenidat øger sandsynligvis søvnforstyrrelser væsentligt målt efter afsluttet behandlingsforløb
Angst (Anxiety) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.37 (CI 95% 0.84 - 2.25) ³ (Randomiserede studier)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Methylphenidat øger muligvis angst i nogen grad målt efter afsluttet behandlingsforløb
Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 3.53 (CI 95% 2.64 - 4.71) Baseret på data fra 3,957 patienter i 19 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 194 per 1.000 Forskel: 139 mere per 1.000 (CI 95% 90 mere - 204 mere)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁶	Methylphenidat medfører sandsynligvis væsentlige appetitforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb
Antal personer med vægttab (Number of patients with weightloss) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 4.28 (CI 95% 1.75 - 10.46) Baseret på data fra 1,463 patienter i 7 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 34 per 1.000 Forskel: 26 mere per 1.000 (CI 95% 6 mere - 76 mere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Methylphenidat øger muligvis antal personer med vægttab i nogen grad når målt efter afsluttet behandlingsforløb
Ikke-alvorlige bivirkninger, total (non-serious adverse events, total) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig				Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effekttestimat ved behandlingsafslutning
ADHD kernesymptomer,	Lavere bedre	Forskel: SMD 0.63 lavere	Moderat på grund af	Methylphenidat medfører sandsynligvis

<p>observeret bedømt (ADHD core symptoms, observer rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 2,867 patienter i 14 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>(CI 95% 0.82 lavere - 0.45 lavere)</p>	<p>alvorlig risiko for bias¹⁰</p>	<p>en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (observeret bedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 1,698 patienter i 19 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.77 lavere (CI 95% 0.9 lavere - 0.64 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹²</p>	<p>Methylphenidat medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 2,187 patienter i 21 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.66 lavere (CI 95% 0.82 lavere - 0.51 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁴</p>	<p>Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, observatørbedømt (Oppositional behavior, observer rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 896 patienter i 5 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.59 lavere (CI 95% 0.76 lavere - 0.43 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁶</p>	<p>Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af adfærdsvanskeligheder (observatørbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Oppositional behavior, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 212 patienter i 3 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.64 lavere (CI 95% 0.95 lavere - 0.33 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁸</p>	<p>Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>

<p>Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Oppositional behavior, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 227 patienter i 3 studier.¹⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.81 lavere (CI 95% 1.11 lavere - 0.52 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias²⁰</p>	<p>Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>	
<p>Livskvalitet forældre bedømt (Quality of life, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 514 patienter i 3 studier.²¹ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.61 højere (CI 95% 0.42 højere - 0.8 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias²²</p>	<p>Methylphenidat medfører sandsynligvis nogen forbedring af livskvalitet (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Vægttab (weightloss) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Ændring i vægt (kg) Baseret på data fra: 805 patienter i 5 studier.²³ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: MD 1.92 lavere (CI 95% 2.45 lavere - 1.39 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias²⁴</p>	<p>Methylphenidat medfører sandsynligvis nogen vægttab målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events)²⁵ Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra 2,604 patienter i 13 studier.²⁶</p>		<p>Der blev rapporteret om 18 tilfælde af alvorlige skadevirkninger i interventionsgruppen, mens der var 10 tilfælde i kontrol gruppen.</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater (kun 18 hændelser)²⁷</p>	<p>Vi er usikre på forekomsten af alvorlige skadevirkninger da det kun blev rapporteret i 13 ud af 190 studier</p>
<p>Praktisk konsekvens</p>	<p>Ingen behandling med methylphenidat</p>	<p>Methylphenidat</p>		<p>Begge</p>	



Mad og drikke

Indtages 1-3 gange om dagen, morgen og middag

Indholdet må ikke tygges eller knuses.



Træning og aktiviteter

Anvendelse af methylphenidat kan medføre at sportsudøvere bliver diskvalificeret.



Rejse og transport

Præparatet kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.

1. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [318], [317], [322], [321], [329], [327], [333], [332], [312], [269], [311], [307], [310], [299], [270], [316], [344], [342]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [311], [332], [321]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [322], [332], [327], [338], [333], [342], [341], [317], [299], [271], [311], [270], [316], [312], [318], [343], [307], [321], [269]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [310], [312], [311], [316], [341], [327], [270]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [297], [299], [271], [342], [312], [270], [313], [316], [333], [337], [318], [320], [269], [305]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
11. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [306], [332], [334], [328], [329], [343], [337], [339], [307], [308], [305], [316], [317], [309], [311], [325], [326], [319], [323]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
13. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [343], [269], [308], [310], [306], [342], [317], [311], [314], [323], [325], [318], [319], [336], [337], [305], [326], [334], [316], [344], [338]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske

heterogenitet er høj, 1 ^2 60%, , Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier nogen viser god effekt, andre ingen forskel ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

15. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [330], [331], [315], [335], [340]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

16. **Risiko for bias: Alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringsskvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/ eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

17. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [344], [317], [332]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

18. **Risiko for bias: Alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringsskvens, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

19. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [323], [339], [317]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

20. **Risiko for bias: Alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringsskvens, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

21. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [336], [269], [312]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

22. **Risiko for bias: Alvorlig .** Mangelfuld generering af allokeringsskvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

23. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [269], [318], [329], [310], [312]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

24. **Risiko for bias: Alvorlig .** Manglende blinding, Mangelfuld generering af allokeringsskvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

25. Evidensen stammer fra 13 studier, med et total antal patienter på 2604

26. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [271], [299], [270], [311], [310], [343], [380], [318], [312], [329], [297], [324], [326],

27. **Risiko for bias: Alvorlig .** Manglende blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig .** Kun 18 hændelser ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD. Bivirkninger fra observationelle studier

Intervention: Methylphenidat

Sammenligning: Ingen behandling med methylphenidat

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Kontrol Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag

<p>Alvorlige skadevirkninger (Serious adverse events) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.36 (CI 95% 1.17 - 1.57) Baseret på data fra 72,005 patienter i 2 studier.¹ (Observationelle studier)</p>	<p>12 per 1.000</p> <p>16 per 1.000</p> <p>Forskel: 4 mere per 1.000 (CI 95% 2 mere - 7 mere)</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias²</p>	<p>Effekten af methylphenidat på alvorlige skadevirkninger er usikker</p>
<p>Forskel i højde (difference in height) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 93 patienter i 2 studier.³ (Observationelle studier)</p>		<p>Meget lav på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig risiko for bias⁴</p>	<p>Effekten på højde forskel er usikker</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [351] med inkluderede studier: Shyu 2015, Hemmer 2001. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [279], [255],
2. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Vurderet til kritisk risiko for bias vha ROBINS-I ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [351] med inkluderede studier: Zhang 2010, Verret 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [302], [291],
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenicitet er høj ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

[351] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Methylphenidat Observationelle studier, 2018. Kan tilgås på SST.dk. .

6.2 - Atomoxetin 2018

Fokuseret spørgsmål 10:

Bør man bruge atomoxetin til behandling af børn og unge i alderen 6-18år med ADHD?

Stærk Anbefaling

Tilbyd atomoxetin til børn og unge med ADHD der udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiseret forsøg er af kort varighed (2-18 uger), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er udfra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert hvorvidt atomoxetine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning, der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med atomoxetin.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurderer behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, kan man i visse tilfælde vælge at afprøve farmakologisk behandling sideløbende med non-farmakologisk behandling.

Praktiske Oplysninger

Som hjælp til at beslutte hvilken behandling der er optimal for den enkelte patient, kan man med fordel anvende overblikket over praktiske konsekvenser, der ses i forlængelse af evidensprofilen.

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Ved behandling af atomoxetine var der en gavnlig effekt på ADHD kernesymptomer bedømt af både lærer, forældre og observatør. Der var ingen effekt på hverken lærer eller forældre bedømt adfærdsvanskeligheder. Af bivirkninger var der en øget forekomst af appetitforstyrrelser, angst og vægttab. Forekomsten af alvorlige skadevirkninger er usikker.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er moderat for de gavnlige effekter og lav for de alvorlige skadevirkninger, da der var meget få hændelser.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ses en positiv effekt på ADHD kernesymptomer. Der er umiddelbart ingen forskel i antallet af rapporterede skadevirkninger, dette estimat er dog meget usikkert. Brugen af atomoxetine medførte en øget forekomst af appetitforstyrrelser, angst og vægttab.

Det er vurderingen, at der ved personer med væsentlig funktionsnedsættelse, er et stort behov for en effektiv indsats for at sikre barnets/ den unges videre udvikling. Hertil kan atomoxetine være en mulighed, når non-farmakologiske tiltag ikke har været tilstrækkelige. Sammenholdt med den moderate evidens og gode kliniske effekt af atomoxetine, bliver det en stærk anbefaling for brugen af atomoxetine til børn og unge med væsentlig funktionsnedsættelse, som ikke har responderet på non-farmakologiske tiltag.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde atomoxetine til børn og unge med ADHD, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Selvom der ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der ved enkelte patienter stadigvæk på baggrund af anden symptombelastning være et behov for at sætte ind med behandling. Årsagen til den svage anbefaling for denne patientgruppe skyldes, at valget af behandling i højere grad beror på en individuel vurdering af den enkeltes patients symptombelastning i forhold til valg af behandling. Det er ikke givet at denne behandlingsform er optimal for alle patienter der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, men for enkelte patienter kan det skønnes at være en god hjælp.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundig klinisk vurdering og anamnese. Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiseret forsøg er af kort varighed (2-18 uger), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert hvorvidt atomoxetine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med atomoxetin.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Nøgleinformationer**Gavnlige og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Ved behandling af atomoxetine var der en gavnlig effekt på ADHD kernesymptomer bedømt af både lærer, forældre og observatør. Der var ingen effekt på hverken lærer eller forældre bedømt adfærdsvanskeligheder. Af bivirkninger var der en øget forekomst af appetitforstyrrelser, angst og vægttab. Forekomsten af alvorlige skadevirkninger er usikker.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er moderat for de gavnlige effekter og lav for de alvorlige skadevirkninger, da der var meget få hændelser.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ses en positiv effekt på ADHD kernesymptomer. Der er umiddelbart ingen forskel i antallet af rapporterede skadevirkninger, dette estimat er dog meget usikkert. Brugen af atomoxetine medførte en øget forekomst af appetitforstyrrelser, angst og vægttab.

For personer der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, vil opstart af medicin afhænge af en grundig vurdering af den enkelte person, herunder om hvorvidt barnet/den unge er så svær symptom belastet, at de gavnlige effekter ved atomoxetine opvejer eventuelle bivirkninger. Der vil for denne patientgruppe i højere grad være tale om en individuel vurdering, hvor valg af behandling afhænger af barnet/den unges symptomprofil samt egne ønsker for behandling. Sammenholdt med at evidensen for ADHD kernesymptomer er moderate mens at evidensen for alvorlige skadevirkninger er meget lav, bliver det en svag anbefaling for brugen af atomoxetin til børn og unge der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD
Intervention: Atomoxetin
Sammenligning: Ingen behandling med atomoxetin

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 27 randomiseret forsøg [239][252][259][264][265][267][280][289][294][296][300][236][241][247][248][253][266][269][281][295][258][238][287][288][250]. 11 af studierne [239][252][259][264][265][267][280][289][294][296][300] blev fundet via et review [257], 13 af studierne [236][241][247][248][253][266][269][281][295][258][238][287][288] blev fundet via NICE guideline [6], 1 af studierne via clinicaltrials.org [250] og de resterende 2 studier blev fundet i en opdateret søgning [256][293].

Gennemgang af evidensen

Patientpopulationen består af børn og unge med ADHD.

For de kritiske outcome blev der fundet en god klinisk effekt på ADHD kernesymptomer, bedømt af både lærer og observatør. Der var ingen forskel i antal af alvorlige skadevirkninger. Kvaliteten af de kritiske outcome var moderat grundet risk of bias og/eller upræcis effektestimater.

For de vigtige outcome blev der fundet god effekt på ADHD kernesymptomer, forældrebedømt. Ligeledes var der en mindre positiv effekt på livskvalitet. Der var ingen effekt på hverken lærer eller forældre bedømt adfærdsvanskeligheder. Af bivirkninger var der en øget forekomst af appetitforstyrrelser, angst og vægttab. Der var ingen forskel i frafald grundet bivirkninger eller søvnforstyrrelser.

Informationer om resultater og risk of bias vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Atomoxetin		
Frafald pga bivirkninger (Dropout due to adverse events) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.44 (CI 95% 0.88 - 2.35) Baseret på data fra 3,184 patienter i 18 studier. ¹ (Randomiserede studier)	20 per 1.000 Forskæl: 9 mere per 1.000 (CI 95% 2 færre - 27 mere)	29 per 1.000	Lav på grund af alvorlig upræcist effektestimater, på grund af alvorlig risiko for bias ²	Atomoxetin påvirker muligvis ikke frafald pga bivirkninger målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Antal personer med vægttab (Number of patients with weightloss)	Relative risiko 3.36 (CI 95% 0.91 - 12.43) Baseret på data fra 475 patienter i 4 studier. ³	6 per 1.000 Forskæl: 14 mere per 1.000	20 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁴	Atomoxetin øger sandsynligvis antal af personer med vægttab målt efter afsluttet behandlingsforløb i

Behandlingsafslutning (end of treatment)	(Randomiserede studier)	(CI 95% 1 færre - 69 mere)		nogen grad	
6 Vigtig					
Søvnforstyrrelser (sleep disturbances)	Relative risiko 1.17 (CI 95% 0.66 - 2.08)	42 per 1.000	49 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁶	Atomoxetin påvirker sandsynligvis ikke søvnforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Behandlingsafslutning (end of treatment)	Baseret på data fra 1,205 patienter i 7 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: 7 mere per 1.000 (CI 95% 14 færre - 45 mere)			
6 Vigtig					
Angst (anxiety)	Relative risiko 2.14 (CI 95% 1.22 - 3.75)	68 per 1.000	146 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁸	Atomoxetin øger sandsynligvis forekomsten af angst målt efter afsluttet behandlingsforløb i nogen grad
Behandlingsafslutning (end of treatment)	Baseret på data fra 476 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: 78 mere per 1.000 (CI 95% 15 mere - 187 mere)			
6 Vigtig					
Appetitforstyrrelser (disturbances in appetite)	Relative risiko 3.18 (CI 95% 2.51 - 4.02)	50 per 1.000	159 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁰	Atomoxetin medfører sandsynligvis en væsentlig forværring af appetitforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb
Behandlingsafslutning (end of treatment)	Baseret på data fra 3,897 patienter i 22 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: 109 mere per 1.000 (CI 95% 75 mere - 151 mere)			
6 Vigtig					
Ikke alvorlige bivirkninger, total (non-serious adverse events)					Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimater
Behandlingsafslutning (end of treatment)					
6 Vigtig					
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated)	Baseret på data fra: 542 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.43 lavere (CI 95% 0.72 lavere - 0.14 lavere)		Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹²	Atomoxetin medfører sandsynligvis nogen forbedring af ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Behandlingsafslutning (end of treatment)					
9 Kritisk					

<p>ADHD kernesymptomer, observeret (ADHD core symptoms, observer rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Målt med: ADHD-RS-IV total score Lavere bedre Baseret på data fra: 3,033 patienter i 19 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 7.55 lavere (CI 95% 8.8 lavere - 6.3 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁴</p>	<p>Atomoxetin medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (observeret) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>	
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 1,160 patienter i 7 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.66 lavere (CI 95% 0.9 lavere - 0.43 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁶</p>	<p>Atomoxetin medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (oppositional, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Conners oppositional scale Lavere bedre Baseret på data fra: 225 patienter i 2 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: MD 2.3 lavere (CI 95% 6.42 lavere - 1.81 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁸</p>	<p>Atomoxetin påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (oppositional, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Conners oppositional scale Lavere bedre Baseret på data fra: 1,010 patienter i 7 studier.¹⁹ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: MD 1.45 lavere (CI 95% 2.18 lavere - 0.71 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater²⁰</p>	<p>Atomoxetin påvirker sandsynligvis ikke adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: CHIP, satisfaction score Baseret på data fra: 385 patienter i 3 studier.²¹ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: MD 0.9 lavere (CI 95% 3.86 lavere - 2.06 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater²²</p>	<p>Atomoxetin påvirker muligvis ikke livskvalitet målt ved CHIP (satisfaction score) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>

<p>Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Child health questionnaire, psychosocial score</p> <p>Baseret på data fra: 842 patienter i 4 studier.²³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 5.4 højere (CI 95% 3.12 højere - 7.68 højere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias²⁴</p> <p>Atomoxetin medfører sandsynligvis nogen forbedring af livskvalitet målt ved child health questionnaire (psychosocial score) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Vægttab (weightloss) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Mean change (kg)</p> <p>Baseret på data fra: 1,121 patienter i 5 studier.²⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 1.71 lavere (CI 95% 2.22 lavere - 1.2 lavere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater²⁶</p> <p>Atomoxetin medfører sandsynligvis nogen forværring af vægttab målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra 950 patienter i 6 studier.²⁷</p>	<p>Der blev ikke rapporteret om nogen alvorlige skadevirkninger i interventionen, hvorimod der blev rapportet om 4 skadevirkninger i kontrolgruppen</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater²⁸</p> <p>Vi er usikre på forekomsten af alvorlige skadevirkninger da det kun blev rapporteret i 6 ud af 27 studier</p>
Praktisk konsekvens	Ingen behandling med atomoxetin	Atomoxetin	Begge



Mad og drikke

Indtages 1 gang om dagen, om morgenen

Kapslerne bør synkes hele.

Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene

- Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Biederman 2002, Martenyi 2010, Dittmann 2011, Hervas 2014, Wehmeier 2014, Takahashi 2009, Wehmeier 2011, Allen 2005, Spencer 2008, Michelson 2001, Newcorn 2008, Wehmeier 2012, Weiss 2005, Wilens 2011, Spencer 2002, Kelsey 2004, Block 2009, Geller 2007. **Basalinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [295], [294], [264], [296], [266], [269], [236], [300], [289], [256], [259], [293], [281], [248], [280], [253], [239], [238],
- Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarhed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: DellAgnello 2009, Gau 2007, Martenyi 2010, Wehmeier 2012.

- Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [294], [252], [264], [247],
4. **Risiko for bias: Ingen betydelig .** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
5. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Wilens 2011, Michelson 2001, Newcorn 2008, Gau 2007, Hervas 2014, Biederman 2002, DellAgnello 2009. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [256], [247], [266], [238], [252], [300], [269],
6. **Risiko for bias: Alvorlig .** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig .** **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
7. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Spencer 2002, Hervas 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [256], [280],
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
9. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Montoya 2009, Block 2009, Wehmeier 2012, Kelsey 2004, Escobar 2009, Svanborg 2009a, Newcorn 2008, Biederman 2002, Weiss 2005, Martenyi 2010, Takahashi 2009, Allen 2005, Dittmann 2011, Hervas 2014, Michelson 2001, Spencer 2002, Takahashi 2009, Block 2009, DellAgnello 2009, Kaplan 2004, Michelson 2002, Spencer 2008, Takahashi 2009, Geller 2007, Gau 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [281], [248], [280], [247], [289], [256], [287], [253], [252], [250], [265], [264], [296], [294], [259], [258], [239], [238], [269], [236], [267], [266],
10. **Risiko for bias: Alvorlig .** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig .** **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
11. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: DellAgnello 2009, Brown 2006, Michelson 2002, Gau 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [241], [247], [265], [252],
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
13. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [287], [289], [300], [265], [266], [259], [264], [280], [294], [296], [252], [281], [267], [269], [238], [236], [256], [258], [250]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
14. **Risiko for bias: Alvorlig .** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig .** **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
15. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Brown 2006, Biederman 2002, Gau 2007, DellAgnello 2009, Michelson 2002, Michelson 2001, Newcorn 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [241], [269], [238], [252], [265], [266], [247],
16. **Risiko for bias: Alvorlig .** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** Den statistiske heterogenicitet er høj ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig .** **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
17. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Gau 2007, DellAgnello 2009. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [247], [252],
18. **Risiko for bias: Ingen betydelig .** Mangelfuld generering af allokeringssekvens ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig .** Den statistiske heterogenicitet er høj ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
19. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Gau 2007, Michelson 2001, Martenyi 2010, Weiss 2005, Montoya 2009, DellAgnello 2009, Kaplan 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [258], [264], [296], [247], [252], [267], [266],
20. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig .** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .** **Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
21. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Escobar 2009, DellAgnello 2009, Svanborg 2009. **Baselinerisiko/**

komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [247], [250], [288],

22. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringsskvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

23. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Brown 2006, Michelson 2001, Geller 2007, Newcorn 2008.

Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [241], [253], [269], [266],

24. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringsskvens ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

25. Systematisk oversigtsartikel [352] med inkluderede studier: Michelson 2001, Geller 2007, Weiss 2005, Spencer 2002, Block 2009. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [239], [253], [266], [280], [296],

26. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

27. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [280], [295], [294], [293], [256], [287],

28. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Få hændelser og kun 6 ud af 27 studier afreporterer på alvorlige skadevirkninger ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

[352] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Atomoxetine, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

6.3 - Lisdexamfetamine/dexamfetamine 2018

Fokuseret spørgsmål 11:

Bør man bruge lisdexamfetamine/dexamfetamine til behandling af børn og unge i alderen 6-18år med ADHD?

Stærk anbefaling

Tilbyd lisdexamfetamin/dexamfetamin til børn og unge med ADHD der udviser væsentlig funktionsnedsættelse, og hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (14-63 dage), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundning klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, kan man i visse tilfælde vælge at afprøve farmakologisk behandling sideløbende med non-farmakologisk behandling.

Praktiske Oplysninger

Som hjælp til at beslutte hvilken behandling der er optimal for den enkelte patient, kan man med fordel anvende overblikket over praktiske konsekvenser, der ses i forlængelse af evidensprofilen.

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelig virkning**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der ses en god effekt for ADHD kernesymptomer bedømt af både lærer, forældre og observatør/klinikker. Forekomsten af alvorlige skadevirkning er usikker. Behandlingen med lisdexamfetamine/dexamfetamine var forbundet med øget appetitforstyrrelser, søvnforstyrrelser, angst og frafald fra studierne grundet bivirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er moderat for de gavnlige effekter og lav for de alvorlige skadevirkninger, da der var meget få hændelser.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ses en positiv effekt på ADHD kernesymptomer. Der er umiddelbart ingen forskel i antallet af rapporteret skadevirkninger, dette estimat er dog meget usikkert. Brugen af lisdexamfetamine/dexamfetamine medførte en øget forekomst af bivirkninger i form af søvnforstyrrelser og appetitforstyrrelser.

Det er vurderingen, at der ved personer med væsentlig funktionsnedsættelse, er et stort behov for en effektiv indsats for at sikre barnets/den unges videre udvikling. Hertil kan lisdexamfetamine/dexamfetamine være en mulighed, når non-farmakologiske tiltag ikke har været tilstrækkelige. Sammenholdt med den moderate evidens og gode kliniske effekt, bliver det en stærk anbefaling for brugen af lisdexamfetamine/dexamfetamine til børn og unge med væsentlig funktionsnedsættelse, som ikke har responderet på non-farmakologiske tiltag.

Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde lisdexamfetamine/dexamfetamine til børn og unge med ADHD, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, hvor psykologiske og/eller pædagogiske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt. Effekt og forekomst af bivirkninger bør monitoreres.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Selvom der ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der ved enkelte patienter stadigvæk på baggrund af anden symptombelastning være et behov for at sætte ind med behandling. Årsagen til den svage anbefaling for denne patientgruppe skyldes, at valget af behandling i højere grad beror på en individuel vurdering af den enkeltes patients symptombelastning i forhold til valg af behandling. Det er ikke givet, at denne behandlingsform er optimal for alle patienter, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, men for enkelte patienter kan det skønnes at være en god hjælp.

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundig klinisk vurdering og anamnese. Det skal understreges at pågældende anbefaling bygger på, at der er påvist en positiv klinisk effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Alle de inkluderede randomiserede forsøg er af kort varighed (14-63 dage), hvorfor det ikke er muligt at sige noget om langtidseffekter og langtidsbivirkninger. Det er ud fra den sparsomme rapportering i de inkluderede studier usikkert, hvorvidt lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører alvorlige skadevirkninger. Der er behov for forskning der undersøger konsekvenserne af langtidsbehandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den fortsatte behandling [235].

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der ses en god effekt for ADHD kernesymptomer bedømt af både lærer, forældre og observatør/klinikker. Forekomsten af alvorlige skadevirkninger er usikker. Behandlingen med lisdexamfetamine/dexamfetamine var forbundet med øget appetitforstyrrelser, søvnforstyrrelser, angst og frafald fra studierne grundet bivirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er moderat for de gavnlige effekter og lav for de alvorlige skadevirkninger, da der var meget få hændelser.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ses en positiv effekt på ADHD kernesymptomer. Der er umiddelbart ingen forskel i antallet af rapporterede skadevirkninger, dette estimat er dog meget usikkert. Brugen af lisdexamfetamine/dexamfetamine medførte en øget forekomst af bivirkninger i form af søvnforstyrrelser og appetitforstyrrelser.

For personer der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, vil opstart af medicin afhænge af en grundig vurdering af den enkelte person, herunder om hvorvidt barnet/den unge er så svær symptom belastet, at de gavnlige effekter ved lisdexamfetamine/dexamfetamine opvejer eventuelle bivirkninger. Der vil for denne patientgruppe i højere grad være tale om en individuel vurdering, hvor valg af behandling afhænger af barnet/den unges symptomprofil samt egne ønsker for behandling. Sammenholdt med at evidensen for ADHD kernesymptomer er moderate mens at evidensen for alvorlige skadevirkninger er meget lav, bliver det en svag anbefaling for brugen af lisdexamfetamine/dexamfetamine til børn og unge der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD
Intervention: Lisdexamfetamine/dexamfetamine
Sammenligning: Ingen behandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 12 randomiseret studier [312][245][231][229][240][249][254][268][273][277][278][298] fundet i et cochrane review [272]. En opdateret søgning bidrog ikke med yderligere studier.

Gennemgang af evidensen

Patient populationen består af børn og unge i alderen 6-18år med ADHD. Interventionen består af enten lisdexamfetamine eller dexamfetamine.

For de kritiske outcome blev der fundet god klinisk effekt for både lærer bedømte og observatør/kliniker bedømt ADHD kernesymptomer. Der blev ikke rapporteret om nogen skadevirkning i hverken interventionsgruppen eller kontrol gruppen. Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat grundet risiko of bias.

For de vigtige outcome blev der fundet en klinisk relevant effekt for både forældre bedømt ADHD kernesymptomer og adfærdsvanskeligheder. Der var ingen effekt på livskvalitet. Brugen af lisdexamfetamine/dexamfetamine var forbundet med appetitforstyrrelser, søvnforstyrrelser, angst og frafald fra studierne grundet bivirkninger. Data for ikke- alvorlige bivirkninger blev ikke rapporteret i et format der tillod beregning af et effekt estimat.

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [272], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Kontrol	Lisdexamfetamine/ dexamfetamine		
Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 6.19 (CI 95% 1.34 - 28.63) Baseret på data fra 1,149 patienter i 5 studier. ¹ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel: 317 mere per 1.000 (CI 95% 21 mere - 1,685 mere)	378 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Lisdexamfetamine/ dexamfetamine medfører sandsynligvis en væsentlig øget forekomst af appetitforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb
Søvnforstyrrelser (sleep disturbance) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 4.54 (CI 95% 1.81 - 11.41) Baseret på data fra 1,149 patienter i 5 studier. ³	50 per 1.000 Forskel: 177 mere per 1.000	227 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Lisdexamfetamine/ dexamfetamine medfører sandsynligvis en væsentlig øget forekomst af

6 Vigtig	(Randomiserede studier)	(CI 95% 40 mere - 520 mere)		søvnforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb
Angst (Anxiety) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 1.14 (CI 95% 0.47 - 2.8) Baseret på data fra 68 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	206 per 1.000	235 per 1.000	Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁶
6 Vigtig		Forskel: 29 mere per 1.000 (CI 95% 109 færre - 371 mere)		Effekten på angst er usikker
Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to an adverse event) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 2.02 (CI 95% 0.84 - 4.86) Baseret på data fra 1,176 patienter i 5 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	16 per 1.000	32 per 1.000	Lisdexamfetamine/dexamfetamine påvirker muligvis ikke frafald pga. bivirkninger målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel: 16 mere per 1.000 (CI 95% 3 færre - 62 mere)		
Ikke-alvorlige bivirkninger, total (non-serious adverse events, total) Behandlingsafslutning (end of treatment)				Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimater
6 Vigtig				
ADHD kernesymptomer, observatør/klinikerbedømt (ADHD symptom score, clinician/investigator rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Baseret på data fra: 745 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 1.23 lavere (CI 95% 1.81 lavere - 0.65 lavere)		Lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (observatør/kliniker bedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
9 Kritisk				Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁰
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptom, teacher	Baseret på data fra: 68 patienter i 2	Forskel: SMD 0.8 lavere (CI 95% 1.29 lavere - 0.3 lavere)		Lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører muligvis en væsentlig forbedring af
				Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på

<p>rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>		<p>grund af alvorlig upræcist effektestimater¹²</p>	<p>ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 309 patienter i 1 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0.1 lavere (CI 95% 3.26 lavere - 3.06 højere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁴</p>	<p>Lisdexamfetamine/dexamfetamine påvirker muligvis ikke livskvalitet målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Oppositional, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 210 patienter i 1 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 3.5 lavere (CI 95% 4.6 lavere - 2.4 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁶</p>	<p>Lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører muligvis nogen forbedring i adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD symptom score, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 514 patienter i 3 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.69 lavere (CI 95% 1.36 lavere - 0.03 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁸</p>	<p>Lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører muligvis en væsentlig forbedring i ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra 880 patienter i 6 studier.¹⁹</p>	<p>Der blev ikke rapportert om nogen skadevirkning i enten interventions gruppen eller kontrol gruppen</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater²⁰</p>	<p>Vi er usikre på forekomsten af alvorlige skadevirkninger da det kun blev rapporteret i 6 ud af 12 studier</p>
<p>Praktisk konsekvens</p>	<p>Ingen behandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine</p>	<p>Lisdexamfetamine/dexamfetamine</p>	<p>Begge</p>	



Mad og drikke

Kapslerne kan synkes hele.

Kapslerne kan åbnes. Indholdet opløses i et glas vand eller blandes med lidt blød mad - fx yoghurt eller æblemos, umiddelbart før indtagelse



Træning og aktiviteter

Anvendelse af dexamfetamin medfører at sportsudøvere bliver diskvalificeret



Rejse og transport

Præparatet kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.

1. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Wigal 2009a, Coghill 2013, Findling 2011, Biederman 2007b, Ramtvedt 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [273], [231], [229], [298], [312],
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Coghill 2013, Wigal 2009a, Findling 2011, Ramtvedt 2013, Biederman 2007b. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [273], [298], [229], [231], [312],
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Ramtvedt 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [273],
6. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Coghill 2013, Findling 2011, Biederman 2007b, Borcharding 1990, Wigal 2009a. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [229], [231], [240], [298], [312],
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Coghill 2013, Wigal 2009a, Findling 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [231], [312], [298],

10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
11. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Nemzer 1986, Donnelly 1989. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [249], [268],
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter (68) ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
13. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Findling 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [231],
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
15. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [245]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
16. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Alvorlig** .
17. Systematisk oversigtsartikel [353] med inkluderede studier: Coghil 2013, Biederman 2007b, Nemzer 1986. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [312], [229], [268],
18. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenitet er høj ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
19. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [298], [268], [231], [245], [254], [240],
20. **Risiko for bias: Alvorlig** . Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun 6 ud af 12 studier afrapporterer alvorlige skadevirkninger ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

[353] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Amfetaminer, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

6.4 - Methylphenidat versus atomoxetin 2018

Fokuseret spørgsmål 12:

Bør man bruge methylphenidat fremfor atomoxetin til behandling af børn og unge i alderen 6-18år med ADHD?

Svag Anbefaling

Da der ikke er nogen umiddelbar forskel i klinisk effekt mellem methylphenidat og atomoxetine, er der ikke grundlag for at anbefale det ene præparat frem for det andet. Valget vil bero på en individuel evaluering af den enkelte patient.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til det fortsatte behandlingsforløb. [235].

Praktiske Oplysninger

Som hjælp til at beslutte hvilken behandling der er optimal for den enkelte patient, kan man med fordel anvende overblikket over de praktiske konsekvenser, der ses i forlængelse af evidensprofilen.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der blev ikke fundet nogen klinisk relevant forskel på ADHD kernesymptomer mellem præparaterne. Der blev ikke rapporteret om nogen forskel i forekomsten af alvorlige skadevirkninger, appetit- og søvnforstyrrelser eller vægttab mellem præparaterne.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ikke er påvist nogen forskel på effekten af præparaterne på ADHD kernesymptomer. Der blev ikke fundet nogen umiddelbar forskel i forekomsten af bivirkninger mellem præparaterne. I klinikken er søvnforstyrrelser dog en indikation for at skifte fra centrastimulerende til atomoxetin. Sammenholdt med den lave evidens bliver det en svag anbefaling for brugen af enten methylphenidat eller atomoxetine til børn og unge med ADHD.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD
Intervention: Methylphenidat
Sammenligning: Atomoxetin

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål består samlet set af 15 randomiserede forsøg

[269][292][276][301][286][261][260][251][275][282][242][237][283][303][274], hvoraf 11 studier [269][292][276][301][286][261][260][251][275][282][242] blev fundet i et systematisk review [262], og de resterende 4 studier [237][283][303][274] blev fundet i en opdateret søgning.

Gennemgang af evidens

Populationen i studierne består af børn og unge i alderen 6-18år med ADHD, behandlet med enten methylphenidat eller atomoxetine.

For de kritiske outcome blev der ikke fundet nogen klinisk relevant forskel i effekten af præparaterne på ADHD kernesymptomer samtidig med at der ikke var nogen forskel i antallet af rapporteret alvorlige skadevirkninger. Kvaliteten af de kritiske outcome var samlet set lav grundet risiko for bias og upræcise effektestimater.




For de vigtige outcome blev der ikke fundet nogen forskel i effekten af præparaterne i forekomsten af appetitforstyrrelse, vægttab eller frafald i studierne grundet bivirkninger. Forekomsten af søvnforstyrrelser var højere ved behandling med methylphenidat sammenlignet med atomoxetine. Atomoxetine medførte en mindre forøgelse i livskvalitet sammenlignet med methylphenidat. Data for ikke-alvorlige bivirkninger blev ikke rapporteret i et format der tillod beregning af et effekt estimat. Der var ingen studier, der opgjorde angst eller adfærdsvanskeligheder (lærer - og forældrebedømt).

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [262], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Atomoxetin	Methylphenidat		
Vægttab (Weight loss) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.47 - 1.87) Baseret på data fra 369 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)	54 per 1.000 Forskel: 3 færre per 1.000 (CI 95% 29 færre - 47 mere)	51 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ²	Der er muligvis ingen forskel i vægttab imellem methylphenidat og atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb
Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.85 - 1.26) Baseret på data fra 3,326 patienter i 12 studier. ³ (Randomiserede studier)	168 per 1.000 Forskel: 7 mere per 1.000 (CI 95% 25 færre - 44 mere)	175 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁴	Der er muligvis ingen forskel i appetitforstyrrelser mellem methylphenidat og atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb

<p>Alvorlige skadevirkninger (Severe adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.54 (CI 95% 0.15 - 16.11) Baseret på data fra 1,649 patienter i 2 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>3 per 1.000</p> <p>5 per 1.000</p> <p>Forskel: 2 mere per 1.000 (CI 95% 3 færre - 45 mere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig inkonsistente resultater⁶</p> <p>Der er muligvis ingen betydelig forskel i antallet af alvorlige skadevirkninger mellem methylphenidat og atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Frafald pga bivirkninger (Dropout due to adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.63 - 1.12) Baseret på data fra 3,099 patienter i 13 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>67 per 1.000</p> <p>56 per 1.000</p> <p>Forskel: 11 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre - 8 mere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁸</p> <p>Der er muligvis ingen forskel i frafald på grund af bivirkninger målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Søvnforstyrrelser (Sleep disturbance) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.24 (CI 95% 1.72 - 2.92) Baseret på data fra 3,556 patienter i 13 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>47 per 1.000</p> <p>105 per 1.000</p> <p>Forskel: 58 mere per 1.000 (CI 95% 34 mere - 90 mere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹⁰</p> <p>Methylphenidat øger muligvis risikoen for søvnforstyrrelse i nogen grad sammenlignet med atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Ikke alvorlige bivirkninger (non-serious adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>			<p>Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effekttestimat</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher-rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 326 patienter i 4 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.18 lavere (CI 95% 0.41 lavere - 0.04 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias¹²</p> <p>Der er muligvis ingen betydelig forskel i ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptomer,</p>		<p>Forskel: SMD 0.22 lavere</p>	<p>Lav på grund af</p> <p>Der er muligvis ingen betydelig forskel i</p>

<p>observatørbedømt (ADHD core symptoms, observer-rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 2,878 patienter i 8 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>(CI 95% 0.39 lavere - 0.05 lavere)</p>	<p>alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater¹⁴</p>	<p>ADHD kernesymptomer (observatørbedømt) mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>			
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent-rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 1,257 patienter i 7 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>		<p>Forskel: SMD 0.18 lavere (CI 95% 0.32 lavere - 0.04 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater¹⁶</p>	<p>Der er sandsynligvis ingen betydelig forskel i ADHD kernesymptomer (forældre bedømt) mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>		
<p>Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Ændring i Child health and illness profile-child edition (CHIP-CE) total Skala: 0-100 Lavere bedre Baseret på data fra: 386 patienter i 1 studier.¹⁷ (Randomiserede studier)</p>			<p>5.4 (gennemsnit) 7.8 (gennemsnit)</p> <p>Forskel: MD 2.4 højere (CI 95% 0.06 lavere - 4.86 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekt estimat¹⁸</p>	<p>Der er muligvis ingen betydelig forskel i livskvalitet mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>	
<p>Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Behavioral difficulties, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>							<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved behandlingsafslutning</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder forældrebedømt (Behavioral difficulties, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p>							

6 Vigtig				Vi fandt ingen studier, der opgjorde angst ved behandlingsafslutning
Angst (Anxiety) Behandlingsafslutning (End of treatment)				
6 Vigtig				
Praktisk konsekvens	Atomoxetin	Methylphenidat	Begge	
 Mad og drikke	Indtages 1 gang om dagen, om morgenen Kapslerne bør synkes hele Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene	Indtages 1-3 gange om dagen, morgen og middag Indholdet må ikke tygges eller knuses.		
 Rejse og transport		Præparatet kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.		
 Træning og aktiviteter		Anvendelse af methylphenidat medfører at den sportsudøvende bliver diskvalificeret.		

- Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Kratochvil 2002, Yildiz 2011, Cetin 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [261], [301], [242],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Selektiv rapportering af outcome ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Garg 2014, Kemner 2005, Kratochvil 2002, Cetin 2015, Yildiz 2011, Zhu 2017, Su 2016, Wang 2007, Shang 2015, Starr 2005, Newcorn 2008, Sangal 2006. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [269], [301], [286], [303], [242], [274], [260], [276], [292], [261], [282], [251],
- Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Kemner 2005, Wang 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm

i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [260], [292],

6. **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Kemner 2005, Bedard 2015, Kratochvil 2002, Su 2016, Yildiz 2011, Starr 2005, Sangal 2006, Schulz 2012, Zhu 2017, Newcorn 2008, Cetin 2015, Garg 2014, Shang 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [237], [269], [301], [286], [261], [260], [251], [282], [303], [275], [242], [274], [276],
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald, Manglende blinding ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Kratochvil 2002, Starr 2005, Stein 2015, Sangal 2006, Shang 2015, Kemner 2005, Newcorn 2008, Cetin 2015, Garg 2014, Yildiz 2011, Zhu 2017, Su 2016, Wang 2007. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [261], [260], [292], [269], [301], [242], [274], [303], [276], [282], [286], [251], [283],
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ;
11. Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Shang 2015, Garg 2014, Yildiz 2011, Cetin 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [276], [242], [301], [251],
12. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
13. Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Kemner 2005, Schulz 2012, Newcorn 2008, Bedard 2015, Starr 2005, Shang 2015, Wang 2007, Kratochvil 2002. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [261], [275], [260], [276], [292], [237], [269], [282],
14. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . Den statistiske heterogenicitet er høj ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
15. Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Zhu 2017, Yildiz 2011, Newcorn 2008, Kratochvil 2002, Wang 2007, Shang 2015, Garg 2014. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [276], [292], [261], [269], [301], [251], [303],
16. **Risiko for bias: Alvorlig** . Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
17. Systematisk oversigtsartikel [354] med inkluderede studier: Newcorn 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [269],
18. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Referencer

[354] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse. Atomoxetine versus methylphenidat, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

6.5 - Atomoxetine versus lisdexamfetamin/dexamfetamin 2018

Fokuseret spørgsmål 13:

Bør man bruge atomoxetine fremfor lisdexamfetamin/dexamfetamin til behandling af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

Svag anbefaling

Da der ikke er nogen umiddelbar forskel i klinisk effekt og bivirkningsprofil mellem atomoxetine og lisdexamfetamin/dexamfetamin, er der ikke grundlag for at anbefale det ene præparat frem for det andet. Valget vil bero på en individuel evaluering af den enkelte patient.

Ny anbefaling tilføjet i 2018

Der blev i litteratursøgningen kun fundet evidens for brugen af atomoxetine sammenlignet med lisdexamfetamin. Effekt og bivirkningsprofil af dexamfetamin kan dog sidestilles med lisdexamfetamin, hvorfor at anbefalingen omhandler brugen af både dexamfetamin og lisdexamfetamin.

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [235].

Praktiske Oplysninger

Som hjælp til at beslutte hvilken behandling der er optimal for den enkelte patient, kan man med fordel anvende overblikket over praktiske konsekvenser, der ses i forlængelse af evidensprofilen.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Lisdexamfetamin medfører muligvis nogen forbedring af ADHD kernesymptomer (observeret/bedømt) sammenlignet med atomoxetine, undersøgt ved et korttidsstudie af 9 ugers varighed. Lisdexamfetamin har en relativ hurtig indsættende effekt, hvorimod effekten af atomoxetine først indtræder efter flere dage til uger. På baggrund af det inkluderede evidens er det uklart om de estimerede effektstørrelser fastholdes ved længerevarende behandling ud over 9 uger. Det er dog den kliniske vurdering, at begge præparater vil have en ligestillet effekt på ADHD kernesymptomer over tid.

Forekomsten af appetit- og søvnforstyrrelser samt vægttab var lavere ved brugen af atomoxetine sammenlignet med lisdexamfetamin. Der blev ikke rapporteret om nogen forskel i alvorlige skadevirkninger mellem præparaterne.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på at der ikke er påvist nogen forskel i forekomsten af alvorlige skadevirkninger mellem præparaterne. Forekomsten af appetit- og søvnforstyrrelser samt vægttab er mindre ved brugen af atomoxetine. Der ses en mindre forskel imellem præparaterne på ADHD kernesymptomer ved korttidsbehandling. Det er dog ikke muligt på baggrund af evidensen, at estimere om disse effektstørrelser bibeholdes over længere tids behandling. I klinikken er søvnforstyrrelser en indikation for at skifte fra centraltstimulerende præparat til atomoxetine. Sammenholdt med den lave evidens der sammenligner behandlingens effekt og bivirkninger bliver det en svag anbefaling for brugen af enten atomoxetine eller lisdexamfetamin/dexamfetamin til børn og unge med

ADHD.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD
Intervention: Atomoxetin
Sammenligning: Lisdexamfetamine

Sammenfatning**Litteratur**

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er ét randomiseret forsøg fundet i søgningen foretaget i 2014 [230]. Den opdaterede søgning i 2017 fandt ingen nye studier. Anbefalingen tager derved udgangspunkt i det samme studie som blev fundet ved første søgning, der omhandler brugen af atomoxetine versus lisdexamfetamine. Der blev ikke fundet studier omhandlende brug af dexamfetamine versus atomoxetine.

Gennemgang af evidens

Studiet af Dittmann et al. 2013 [230] inkluderer kun patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på MPH. Der er således tale om en selekteret patientgruppe.

For det kritiske outcome var der en bedre effekt af lisdexamfetamine på ADHD-symptomerne sammenlignet med atomoxetine. Der blev ikke rapportert om nogen alvorlige skadevirkninger i nogen af grupperne. Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcome var samlet set lav grundet upræcist effekttestimat.

For de vigtige outcome blev der ikke fundet nogen forskel i frafald mellem grupperne. Årsagerne til frafald var primært bivirkninger, manglende effekt samt annullering af patientsamtykke. Atomoxetine førte til færre appetitforstyrrelser, søvnforstyrrelser og vægttab sammenlignet med lisdexamfetamine. Data for ikke-alvorlige bivirkninger blev ikke rapporteret i et format der tillod beregning af et effekt estimat. Der var ingen studier, der opgjorde angst, livskvalitet, ADHD kernesymptomer (lærer - og forældrebedømt) eller adfærdsvanskeligheder (lærer - og forældrebedømt).

Informationer om resultater og risk of bias vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Lisdexamfetamine	Atomoxetin		
Alvorlige skadevirkninger (Serious adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment) 9 Kritisk	Relative risiko 0.55 (CI 95% 0.16 - 1.82) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskel: 25 færre per 1.000 (CI 95% 46 færre - 45 mere)	30 per 1.000	Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Der er muligvis ikke forskelle i forekomsten af alvorlige skadevirkninger

<p>Frafald total (Dropout in total) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.19 (CI 95% 0.49 - 2.93) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>63 per 1.000</p> <p>75 per 1.000</p> <p>Forskel: 12 mere per 1.000 (CI 95% 32 færre - 122 mere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁴</p>	<p>Atomoxetin påvirker muligvis ikke frafald i betydelig grad sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.23 - 0.72) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>258 per 1.000</p> <p>106 per 1.000</p> <p>Forskel: 152 færre per 1.000 (CI 95% 199 færre - 72 færre)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p>	<p>Atomoxetin medfører muligvis færre appetitforstyrrelser sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Vægttab (Decreased weight) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.31 (CI 95% 0.15 - 0.63) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>219 per 1.000</p> <p>68 per 1.000</p> <p>Forskel: 151 færre per 1.000 (CI 95% 186 færre - 81 færre)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁸</p>	<p>Atomoxetin medfører muligvis mindre forekomst af vægttab sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Søvnløshed (Sleep disturbance) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.51 (CI 95% 0.22 - 1.16) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>117 per 1.000</p> <p>60 per 1.000</p> <p>Forskel: 57 færre per 1.000 (CI 95% 91 færre - 19 mere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹⁰</p>	<p>Atomoxetin nedsætter muligvis forekomsten af søvnløshed i nogen grad sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Ikke-alvorlige bivirkninger (None-severe adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p>Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effekttestimat</p>
<p>ADHD kernesymptomer observatør/kliniker bedømt (ADHD core symptoms, observer-rated) Behandlingsafslutning</p>	<p>Målt med: ADHD-RS, total Lavere bedre Baseret på data fra: 259 patienter i 1 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 6.2 højere (CI 95% 3.23 højere - 9.17 højere)</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹²</p>	<p>Atomoxetin medfører muligvis nogen forværring af ADHD kernesymptomer (observatør/kliniker bedømt) sammenlignet med lisdexamfetamine efter endt behandling</p>

(End of treatment)		
9 Kritisk		
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated)		Vi fandt ingen studier, der opgjorde ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) ved behandlingsafslutning
Behandlingsafslutning (End of treatment)		
9 Kritisk		
ADHD Kernesymptomer, forældre bedømt (ADHD core symptoms, parent rated)		Vi fandt ingen studier, der opgjorde ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) ved behandlingsafslutning
Behandlingsafslutning (End of treatment)		
6 Vigtig		
Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Behavioral difficulties, parent rated)		Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) ved behandlingsafslutning
Behandlingsafslutning (End of treatment)		
6 Vigtig		
Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Behavioural difficulties, teacher rated)		Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved behandlingsafslutning
Behandlingsafslutning (End of treatment)		
6 Vigtig		

<p>Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p> <p>Angst (Anxiety) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>		<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet ved behandlingsafslutning</p> <p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde angst ved behandlingsafslutning</p>	
Praktisk konsekvens	Lisdexamfetamine	Atomoxetin	Begge
 <p>Mad og drikke</p>	<p>Kapslerne kan synkes hele.</p> <p>Kapslerne kan åbnes. Indholdet opløses i et glas vand eller blandes med lidt blød mad - fx yoghurt eller æblemos, umiddelbart før indtagelse</p>	<p>Indtages 1 gang om dagen, om morgenen</p> <p>Kapslerne bør synkes hele</p> <p>Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene</p>	

1. Systematisk oversigtsartikel [363] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [230],
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
3. Systematisk oversigtsartikel [363] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [230],
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
5. Systematisk oversigtsartikel [363] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [230],
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
7. Systematisk oversigtsartikel [363] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [230],
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
9. Systematisk oversigtsartikel [363] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [230],
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
11. Systematisk oversigtsartikel [363] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen . **Understøttende referencer:** [230],
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarhed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig**

. Kun data fra ét studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

[363] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse. Atomoxetine versus amfetaminer, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

6.6 - Medicinpauser 2014

Fokuseret spørgsmål 14:

Hvilken evidens er der for, at man bør holde planlagte pauser i farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af spørgsmål

Det har været diskuteret, om man årligt skal holde planlagte pauser i den farmakologiske behandling af børn og unge med ADHD. Dette primært for at se, hvordan barnet fungerer uden medicin, om der fortsat er effekt af behandlingen, og om barnet/den unge fortsat har behov for medicinen. Ligeledes kan formålet være, at de børn/unge, der har nedsat appetit som en bivirkning til medicinen, kan benytte en medicinpause til at øge energiindtaget.

Methyphenidat og lisdexamfetamine har en kortere halveringstid end atomoxetine, og det er derfor muligt at holde pause med methylphenidat og lisdexamfetamine i nogle få dage (fx en weekend) eller en uge, mens det vil være nødvendigt med længere pauser for atomoxetine.

Svag Anbefaling

MOD

Planlæg kun efter nøje overvejelse at holde pause i den farmakologiske behandling for kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Pauser øger risikoen for recidiv.

Det er god praksis hvert halve år at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Derudfra tager man stilling til den fortsatte terapi.

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Arbejdsgruppen finder, at der hos børn og unge i farmakologisk behandling for ADHD kan være grund til at holde medicinpauser ved bivirkninger, men ikke at disse bør være planlagte på forhånd. Arbejdsgruppen finder således, at Sundhedsstyrelsens Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser stadig er relevant.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Ikke uventet er kernesymptomerne færre hos børn og unge, der behandles kontinuert uden medicinpauser, ligesom symptomerne hurtigere reciderer, hvis medicinen seponeres. Patienter i fortsat medicinsk behandling kan desuden være i mindre risiko for udvikling af misbrug af rusmidler. Til gengæld medfører fortsat behandling hyppigere bivirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Evidensen er generelt lav til moderat i de vurderede studier. Nedgraderingen af evidensen skyldes, at evidensen for eller imod at holde pauser er indirekte, idet kontrolgruppen får placebo og ikke blot ingen behandling

Patientpræferencer

Nogle forældre kan ønske, at der holdes regelmæssige pauser med henblik på at vurdere, om barnet fortsat har behov for behandling, mens andre måske ikke ønsker pauser, fordi symptomerne så recidiverer.

Andre overvejelser

Arbejdsgruppen finder, at der hos børn og unge i farmakologisk behandling for ADHD kan være grund til at holde medicinpauser ved bivirkninger, men ikke at disse bør være planlagte på forhånd. Arbejdsgruppen finder således, at Sundhedsstyrelsens Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser stadig er relevant.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med ADHD
Intervention: Fortsat behandling med atomoxetin (ATX) i 9-15 måneder
Sammenligning: Fortsat behandling med placebo

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hovedpine	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.3 - 2.3) Baseret på data fra 163 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	85 per 1.000	77 per 1.000	Lav Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Upræcist effektestimat. ¹	
ADHD- kernesymptomer 2	Målt med: Klinikerbedømt Baseret på data fra: 158 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 6.1 lavere (CI 95% 9.5 lavere - 2.7 lavere)		Moderat Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ³	
ADHD- kernesymptomer 4	Målt med: Forælderbedømt Baseret på data fra: 158 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 2.3 lavere (CI 95% 3.9 lavere - 0.6 lavere)		Moderat Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs.	

ADHD-kernesymptomer ⁶	Målt med: Lærerbedømt Baseret på data fra: 131 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 5.1 lavere (CI 95% 7.3 lavere - 2.9 lavere)	placebo) ⁵ Lav Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Risiko for bias. ⁷
Livskvalitet	Baseret på data fra: 121 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.2 højere (CI 95% 0.6 lavere - 4.6 højere)	Lav Positiv værdi udtryk for højere livskvalitet i interventionsgruppen. Risiko for bias. Manglende overførbarehed. ⁸
Tid til relapse (dage)	Baseret på data fra: 160 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 29.7 højere (CI 95% 28.9 højere - 30.4 højere)	Moderat Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁹
Højdetilvækst højdepercentil	Baseret på data fra: 163 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 5 lavere (CI 95% 13.4 lavere - 3.4 lavere)	Lav Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Upræcist effekttestimat. ¹⁰

1. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . placebo vs. cont treatment ; Upræcist effekttestimat: Alvorlig . wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

2. Klinikerbedømt

3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Placebo vs cont treatment ; Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

4. Forælderbedømt

5. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . placebo vs. cont. treatment ; Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

6. Lærerbedømt

7. **Risiko for bias: Alvorlig . Attrition bias ; Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Placebo vs cont treatment ; Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

8. **Risiko for bias: Alvorlig . Bortfald ; Manglende overførbarehed: Alvorlig . Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs.**

placebo) ;

9. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . placebo vs. continued treatment ; Upræcist effektestimater: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Placebo vs. cont treatment ; Upræcist effektestimater: Alvorlig . wide 95% CI ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Patienter med ADHD
Intervention:	Fortsat behandling med methylphenidat (MPH)
Sammenligning:	Fortsat behandling med placebo

Sammenfatning

Litteratur

NICE guideline gennemgår ikke evidensen for medicinpauser. Ved litteratursøgningen til dette spørgsmål blev der derfor søgt efter både systematiske reviews, metaanalyser og RCT'er publiceret efter 1994. Der blev i søgningen identificeret 178 referencer, hvoraf de 166 kunne ekskluderes umiddelbart, fordi de ikke var relevante til at besvare spørgsmålet. Blandt de resterende 12 referencer fandtes ingen systematiske reviews eller metaanalyser, og fem studier blev ekskluderet, fordi de var usystematiske oversigtsartikler [367][368][369][372][375], primært omhandlede voksne [376], og ikke rapporterede relevante outcomes [370] [371] eller inkluderede en lille studiepopulation (n=5) [374]. Kun tre relevante RCT'er havde vurderet effekten af medicinpauser – ét om MPH [365] og to om ATX [366] [373]. Disse tre studier blev inkluderet. Se desuden flow chart i bilag 7.

Gennemgang af evidens

Arnold et al. [365] inkluderede 75 børn og unge med ADHD, som var i behandling med MPH. De blev randomiseret til enten fortsat MPH-behandling eller skift til placebo, og effekten af dette blev vurderet efter to uger. Studiet fandt, at børn og unge i interventionsgruppen havde signifikant bedre effekt på ADHD-kernesymptomer vurderet af både forældre og lærere. Studiet fandt samlet set ingen signifikant forskel i andelen af børn og unge, der havde bivirkninger i interventionsgruppen (19,6 %) og i placebogruppen (22,5 %), men børn og unge i interventionsgruppen havde en signifikant højere puls med 3,5 (1,8 til 8,8) flere slag pr. minut. Efter to uger havde 44,3 % i interventionsgruppen behandlingssvigt med tydelig forværring af det samlede funktionsniveau, i placebogruppen var det til sammenligning 61,5 %, der havde behandlingssvigt.

De to RCT'er om ATX [366] [373] havde et vist overlap i studiepopulation. Begge studier inkluderede børn og unge, som var i behandling med ATX. I det første studie fra 2004 [373] lavede Michelson et al. en 70/30-vægtet randomisering af 416 børn og unge med ADHD, der tidligere havde været i behandling i 12 uger. Af disse fortsatte 292 med ATX, mens 124 skiftede til placebo, og outcomes blev vurderet efter 9 måneders opfølgning. En gruppe på 163 fra det første studie blev i det efterfølgende studie af Buitelaar et al. fra 2007 [366] inkluderet og randomiseret til enten ATX (N=81) eller skift til placebo (N=82) med yderligere 6 måneders opfølgning.

Michelson et al. fandt, at interventionsgruppen havde signifikant færre ADHD-symptomer end placebogruppen, både kliniker- og forælderbedømt, mens der ingen forskel var i lærerbedømte ADHD-symptomer imellem de to grupper. Børn og unge, der fortsat fik ATX, havde efter 9 måneder signifikant bedre livskvalitet end børn og unge, der fik placebo. Børn og unge i interventionsgruppen fik relapse 71 dage senere end placebogruppen. Signifikant flere i interventionsgruppen (64,4 %) havde bivirkninger end placebogruppen (53,7 %). Der var ingen forskel i højdevækst mellem de to grupper.

Samstemmende med disse resultater fandt Buitelaar et al., at børn og unge med ADHD, der fortsatte med ATX, i sammenligning med placebogruppen efter yderligere 6 måneder havde signifikant færre ADHD-symptomer, både kliniker-, forælder og lærervurderet. Patienter i interventionsgruppen fik relapse gennemsnitligt 30 dage senere end placebogruppen. Studiet fandt

ingen signifikante gruppeforskelle med hensyn til livskvalitet, højdevækst eller hovedpine.
Kort beskrivelse af de vigtigste faktorerne bag anbefalingens formulering, retning og styrke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger, total	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.39 - 1.95) Baseret på data fra 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	29 per 1.000	196 per 1.000	Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo). Risiko for bias. ¹	
Behandlingsvigt CGI-skala på 6 eller 7 ved slutningen af uge 2	Relative risiko 0.72 (CI 95% 0.39 - 0.87) Baseret på data fra 74 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	615 per 1.000	443 per 1.000	Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo). Risiko for bias. ²	
ADHD- kernesymptomer, forælderbedømt	Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 0.5 lavere (CI 95% 0.8 lavere - 0.23 lavere)		Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo. Manglende blinding pga. forælderrating. ³	
ADHD- kernesymptomer, lærerbedømt	Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 0.7 lavere (CI 95% 1.04 lavere - 0.35 lavere)		Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo). Risiko for bias. ⁴	
Pulsstigning Ændring fra baseline	Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier.	Forskæl: MD 3.5 højere (CI 95% 1.8 højere - 8.8 højere)		Meget lav Indirectness (fortsat behandling vs	

(Randomiserede studier)	placebo. Manglende blinding pga. forælderrating). Upræcist effekttestimat. ⁵
-------------------------	--

- Risiko for bias: Alvorlig** . Mulighed for selektionsbias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Mulighed for selektionsbias ; **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . Placebo vs. continued treatment ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Mulighed for selektionsbias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . Mulighed for selektionsbias ; **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . Placebo vs continued treatment ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Mulighed for selektionsbias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . placebo vs. continued treatment ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Risiko for bias: Alvorlig** . Mulighed for selektionsbias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . Placebo vs. continued treatment ; **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . placebo vs. continued treatment ; **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller. Anbefaling forskellig afhængigt af om den sande værdi ligger i øvre eller nedre grænse ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med ADHD
Intervention: Fortsat behandling med atomoxetin (ATX), effekt målt efter 9 måneder
Sammenligning: Fortsat behandling med placebo

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effekttestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger, total	Relative risiko 1.2 (CI 95% 1.01 - 1.47) Baseret på data fra 414 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	537 per 1.000 644 per 1.000 Forskel: 107 mere per 1.000 (CI 95% 5 mere - 252 mere)	Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). ¹	
Vækst, højde	Baseret på data fra: 416 patienter i 1 studier.	Forskel: MD 0.4 lavere (CI 95% 0.9 lavere - 0.1 højere)	Lav Nedgraderet pga. indirectness (fortsat	

<p>ADHD-kernesymptomer</p>	<p>(Randomiserede studier)</p> <p>Målt med: Kliniker bedømt</p> <p>Baseret på data fra: 414 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 5.5 lavere (CI 95% 8.5 lavere - 2.5 lavere)</p>	<p>behandling vs. placebo). Upræcist effektestimat ²</p> <p>Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ³</p>
<p>ADHD-kernesymptomer ⁴</p>	<p>Målt med: Forælderbedømt</p> <p>Baseret på data fra: 414 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 1.1 lavere (CI 95% 2.1 lavere - 0.1 lavere)</p>	<p>Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁵</p>
<p>ADHD kernesymptomer ⁶</p>	<p>Målt med: Lærerbedømt</p> <p>Baseret på data fra: 322 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 0 højere (CI 95% 0.9 lavere - 0.9 højere)</p>	<p>Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo. Upræcist effektestimat. ⁷</p>
<p>Tid til recidiv (dage) ⁸</p>	<p>Målt med: Stigning fra baseline i CGI-S med mindst 2 point</p> <p>Baseret på data fra: 416 patienter i 1 studie studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 71.6 højere (CI 95% 70.2 lavere - 73 lavere)</p>	<p>Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁹</p>
<p>Livskvalitet Child health questionnaire</p>	<p>Baseret på data fra: 331 patienter i 1 studie studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 3.9 højere (CI 95% 2.4 lavere - 5.4 højere)</p>	<p>Lav Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo. Upræcist effektestimat. ¹⁰</p>

1. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .

2. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist effektestimat: Alvorlig . Upræcist effektestimat ; Publikationsbias: Ingen betydelig .

3. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist

effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .

4. Forælderbedømt

5. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

6. Lærerbedømt

7. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

8. Stigning fra baseline i CGI-S med mindst 2 point

9. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist effektestimat: Ingen betydelig . Publikationsbias: Ingen betydelig .**

10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Alvorlig . Indirectness (cont vs placebo) ; Upræcist effektestimat: Alvorlig . Upræcist effektestimat ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**

7 - Farmakologisk behandling kombineret med ikke-farmakologisk behandling 2014

Fokuseret spørgsmål 15:

Er der evidens for, at farmakologisk behandling i kombination med ikke-farmakologisk behandling har større effekt på kernesymptomer end farmakologisk behandling alene?

Baggrund for valg af spørgsmål

I behandlingen af børn og unge med ADHD kan der være flere fordele ved at kombinere farmakologisk behandling med ikke-farmakologisk behandling. Kombinationsbehandling kan være mere effektiv end blot en enkelt type intervention, og en behandling bestående af flere forskellige interventionstyper kan potentielt have mulighed for at hjælpe barnet på flere forskellige områder samtidig eller have effekt på flere komorbide symptomer. Desuden kan kombinationsbehandling være relevant, hvis den kan medføre, at barnet/den unge har behov for en mindre dosis medicin og dermed måske har færre bivirkninger af den farmakologiske behandling. En effektiv farmakologisk behandling kan muligvis også gøre barnet/den unge mere tilgængelig for ikke-farmakologiske interventioner.

Hos børn og unge med ADHD, som har svær funktionspåvirkning, kan en kombination af en psykosocial behandling og farmakologisk behandling tænkes at medføre en hurtigere bedring af tilstanden end en psykosocial behandling alene, da det kan tage længere tid, før effekten af psykosocial behandling sætter ind.

ADHD-symptomerne kan være så svære og belastende for barnet/den unge og hele familien, at det er vanskeligt for dem at indgå i ikke-farmakologiske interventioner. I sådanne tilfælde kan supplement med farmakologisk behandling måske bedre situationen i starten af behandlingsforløbet.

God Praksis (Konsensus)

Det er god praksis at kombinere farmakologisk behandling med en psykosocial intervention for at afhjælpe andre symptomer end kernesymptomer (fx adfærdsforstyrrelse) hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Kombinationsbehandling synes dog ikke at afhjælpe kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD ud over virkningen af den farmakologiske behandling alene.

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der er ikke rapporteret skadevirkninger af psykosociale indsatser. Der synes ikke at være forskelle i effekt mellem de to behandlingsmodaliteter, der er undersøgt i de to grupper. Studierne har ikke undersøgt, hvorvidt tillæg af psykosocial indsats muliggør reduktion af den farmakologiske behandling med færre bivirkninger til følge.

Kvaliteten af evidensen

Studierne har høj evidens, men vedrører mange og meget forskelligartede psykosociale indsatser, hvilket gør det vanskeligt at vurdere effekten samlet. Hertil kommer, at indsatserne har meget forskellig varighed, og at tidspunktet for vurderingen af effekten af indsatsen varierer meget.

Patientpræferencer

Mange patienter og deres familier kan have et ønske om at supplere en evt. farmakologisk behandling med ikke-farmakologiske indsatser.

Andre overvejelser

Den farmakologiske behandling af børn og unge med ADHD er indiceret som en del af et omfattende og individualiseret behandlingsprogram, som også inkluderer psykoedukation og psykologisk, pædagogisk og adfærdsmæssig vejledning til familien og

netværket omkring barnet/den unge. Afvejning af kombinationen af indsatser bør baseres på barnet eller den unges grad af funktionsnedsættelse og almene trivsel.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med ADHD
Intervention: Farmakologisk og psykosocial intervention i kombination
Sammenligning: Farmakologisk intervention alene

Sammenfatning

Litteratur

NICE guideline har gennemgået evidensen frem til september 2008 (12). Ved søgning på sekundærlitteratur publiceret herefter, identificeredes 29 reviews, og 2 af disse fandtes relevante i besvarelsen af dette spørgsmål. Ingen af de to reviews opnåede imidlertid tilstrækkelig høj AMSTAR-score til at blive inkluderet [378][379]. I søgningen af primærlitteratur publiceret efter 2008 identificeredes 53 referencer, og 52 af disse kunne ekskluderes umiddelbart. Den sidste artikel var et RCT fra 2011, som blev ekskluderet, fordi det udelukkende inkluderede unge med ADHD og misbrug af rusmidler [380]. Evidensen vedr. kombinationsbehandling baserer sig derfor på NICE guideline. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

Evidensgrundlaget som er baseret på studier, der sammenligner kombinationsbehandling (psykosociale interventioner og samtidig medicin) med farmakologisk behandling alene til 5-12-årige børn med ADHD, indikerer, at der er begrænset effekt af kombinationsbehandlinger i forhold til medicin alene. Kombinationsbehandling har ikke bedre effekt end medicin på ADHD-kernesymptomer (lærer- eller forælderbedømt), symptomer på angst eller depression eller på sociale færdigheder. På forælderbedømte symptomer på adfærdsforstyrrelse er der en lille positiv effekt af kombinationsbehandling sammenlignet med ren farmakologisk behandling.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ADHD- kernesymptomer, forælderbedømt	(Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.12 lavere (CI 95% 0.03 lavere - 0.07 højere)	Moderat	
ADHD- kernesymptomer, lærerbedømt	Baseret på data fra: 482 patienter i 6 studier studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.06 lavere (CI 95% 0.24 lavere - 0.12 højere)	Moderat Nedgraderes pga. upræcist effektestimater ¹	

Adfærdforstyrrelse Forælderbedømt	Baseret på data fra: 378 patienter i 3 studier studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.21 lavere (CI 95% 0.41 lavere - 0.01 lavere)	Moderat
Adfærdforstyrrelse, lærerbedømt	Baseret på data fra: 461 patienter i 5 studier studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.07 lavere (CI 95% 0.26 lavere - 0.11 højere)	Moderat
Sociale færdigheder, lærerbedømt	Baseret på data fra: 333 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.03 lavere (CI 95% 0.11 lavere - 0.05 højere)	Moderat
Sociale færdigheder, forælderbedømt	Baseret på data fra: 315 patienter i 2 studier studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.14 lavere (CI 95% 0.36 lavere - 0.09 højere)	Moderat Nedgraderes pga. upræcist effekttestimat ²
Emotionelle symptomer, forælderbedømt	Baseret på data fra: 327 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.03 lavere (CI 95% 0.25 lavere - 0.19 højere)	Moderat
Emotionelle symptomer, lærerbedømt	Baseret på data fra: 265 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.15 højere (CI 95% 0.09 lavere - 0.39 højere)	Moderat

1. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Upræcist effekttestimat ; Publikationsbias: Ingen betydelig .**
2. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig . Upræcist effekttestimat ;**

8 - Udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning

Fokuseret spørgsmål 8: Effekten af forældretræningsprogrammer til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD. Oversigt over inkluderede studier.

Author Year of publication Title	Type of intervention	Length of interventionen	Length of follow-up	Comment
<p>Aghebati, Asma 2014 [215]</p> <p><i>Triple P - positive parenting program for mothers of ADHD children</i></p>	<p>The Level 4 from Triple P group programme. Triple P is a parent training program designed to prevent severe behavioral, emotional, and developmental problems in children by enhancing the knowledge, skills, and confidence of parents.</p>	<p>8-session (5 workshop sessions for 2 hours and 3 telephone sessions for 15-30 minutes for each participant)</p>	<p>At pre-test (first time, prior to the intervention), and post-test (second time, after the completion of the training)</p>	<p>All children on medication</p>
<p>Au, Alma 2014 [216]</p> <p><i>The efficacy of a group Triple P (positive parenting program) for Chinese parents with a child diagnosed with ADHD in Hong Kong: A pilot randomised controlled study.</i></p>	<p>The Level 4 from Triple P group programme.</p>	<p>9-sessions, with five 2.5-hr group sessions, three telephone catch-up sessions at home, and one booster session</p>	<p>Post-treatment assessment and follow-up assessment 3 months later</p>	<p>Children without medication</p>
<p>Bai G.N 2015 [217]</p> <p><i>Effectiveness of a focused, brief psychoeducation program for parents of ADHD children: Improvement of medication adherence and symptoms.</i></p>	<p>First an expert-guided lecture and delivery of a parent manual. Two sessions of parent group activities followed by participation in an online community, with other parents and professional counseling Theoretical framework for the intervention: theory of planned behavior.</p>	<p>One lecture, two sessions of 40 min. and 3 month of online access</p>	<p>Baseline, and end of the first and third months.</p>	<p>All children on medication</p>

<p>Dose, Christina 2017 [219]</p> <p><i>Telephone-assisted self-help for parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder who have residual functional impairment despite methylphenidate treatment: A randomized controlled trial.</i></p>	<p>Eight self-help booklets, one approximately every 2 weeks, were mailed to parents dealing with disruptive behavior disorders and parenting. A telephone-assisted self-help intervention (TASH) with 10 telephone consultations of about 30 min each during the first 6 months and four booster telephone consultations during the second 6-month period to help the parents apply the advice given to the specific problem behaviors of their child.</p>	<p>Parents received the TASH intervention for 12 months</p>	<p>Baseline and at 12 months after starting the intervention</p>	<p>All children on medication</p>
<p>Montoya, Alonso 2014 [225]</p> <p><i>Cluster-randomized, controlled 12-month trial to evaluate the effect of a parental psychoeducation program on medication persistence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.</i></p>	<p>A standardized, manual-based program consisting of lectures including provision of information on ADHD in general, pharmacologic management, and behavior management. Parents participate in small- and large group discussions, shared learning from previous sessions, and homework.</p>	<p>Sessions lasted for 90 minutes, once weekly for the first 4 weeks followed by a fifth session after a 5-week break</p>	<p>Baseline and at weeks 4, 12, 24, and 52 following randomization</p>	<p>All children on medication</p>

<p>Pfiffner, Linda J 2014 [226]</p> <p><i>A two-site randomized clinical trial of integrated psychosocial treatment for ADHD-inattentive type.</i></p>	<p>Two different interventions: parents + children (CLAST) or only parents (PFT). Child Life and Attention Skills</p> <p>Treatment (CLAST) includes three manualized components: (a) parent group meetings followed every other time by family meetings (parent, child, and therapist). Included overview of ADHD-I, a set of strategies for managing ADHD-I such as attending, using rewards and positive consequences. (b) child group meetings (c) teacher orientation meeting and up to five subsequent meetings with the parent, child, teacher, and therapist</p> <p>Parent Focused Treatment (PFT): includes only the parent training group from the CLAS described above. Parent and child groups contain between five and eight families</p>	<p>Treatment occurred over a 10- to 13-week period (a) ten 90-minute parent group meetings and up to six 30-minute family meetings (b) ten 90-minute child group meetings (c) teacher consultation six 30-minute meetings Between post-treatment and follow-up, all families were offered monthly booster sessions</p>	<p>Following treatment and five to seven months posttreatment</p>	<p>Only children with ADHD inattentive</p>
<p>Steeger, Christine M 2016 [227]</p>	<p>Cogmed working memory training (CWMT) for</p>	<p>Mothers completed five consecutive, once-</p>	<p>Two weeks before and after the 5-</p>	<p>Most children on medication</p>

<p><i>Combined cognitive and parent training interventions for adolescents with ADHD and their mothers: A randomized controlled trial.</i></p>	<p>adolescents consisting of an at-home, 25-day, computerized WM training program.</p> <p>Behavioral parent training (BPT) for mothers. Sessions were participatory and involved presentations, discussion, and roleplays of specific parenting skills. Weekly homework was assigned</p>	<p>weekly, 90-minute parent education sessions.</p>	<p>week interventions</p>	
--	--	---	---------------------------	--

9 - Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelse af kendskab til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i deres kliniske hverdag møder børn og unge mistænkt for at lide af eller er diagnosticeret med ADHD, og som skal tage stilling til udredning og behandling af disse børn og unge. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse har en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Fx kan regionerne sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

De faglige selskaber er desuden en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen.

Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje vil være at finde på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af den nationale kliniske retningslinje. Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage.

Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

På tidspunktet for retningslinjens udgivelse er det besluttet, at der foruden publicering af den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4 ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Desuden har Sundhedsstyrelsen udviklet "[Implementeringshåndbogen](#)" - en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering - som et [elektronisk opslagsværk](#) på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjskassen bygger på effekt af evidens af interventioner, og den er tiltænkt at være en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Der opfordres fra arbejdsgruppen og Sundhedsstyrelsen også til en øget tværfaglig indsats i behandlingen af ADHD hos børn og unge. Ligeledes henvises til Socialstyrelsens Nationale ADHD-Handleplan - Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område [14] samt til Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for Børn og Unge med ADHD [15].

10 - Monitorering

Eksisterende datakilder til vurdering og monitorering af ADHD hos børn og unge i alderen 6-18 år er:

- ADHD Databasen under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
- Landspatientregistret
- Lægemiddelstatistikregistret

Ulempen ved de to første datakilder er, at de udelukkende dækker sygehusvæsenet. Der vil således være et ukendt stort mørketal bestående af børn og unge, der er udredt og evt. behandlet uden for sygehusvæsenet. Vurdering af incidens og prævalens vil således være behæftet med stor usikkerhed. Der henvises til at ADHD-databasen i øjeblikket kun monitorerer udredningsindikationer og afventer patient reported outcomes measures for at indeholde resultatindikationer. Dette kan blive en fremtidig ressource ift monitorering af ADHD behandling samt implementering af den kliniske guideline

Lægemiddelstatistikregistret dækker alle ordinationer og indløste recepter, men compliance kan ikke vurderes med sikkerhed.

Selve den kliniske retningslinje foreslås monitoreret ved registrering af:

- Brug af rating scale ved udredning
- Brug af direkte observation ved udredning

Disse to indikatorer forudsætter en registrering for at være brugbare til monitorering. Det er uklart, om de eksisterende datakilder i forvejen rummer disse indikatorer.

Mange af de beskrevne indsatser vil blive varetaget i kommunalt regi. En monitorering heraf forudsætter helt nye registreringsmuligheder og opfølgning.

11 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

Det er en udfordring, at der findes så relativt lidt forskning, der tager udgangspunkt i de ICD-10-diagnosekoder, der anvendes i denne retningslinje. Desuden finder arbejdsgruppen, at der i særdeleshed er brug for metodologisk systematisk forskning, der undersøger effekterne af ikke-farmakologiske interventioner som fx forældertræning og social færdighedstræning. Her kunne med fordel inddrages effekten af behandling på barnets/den unges funktionsniveau, trivsel og livskvalitet.

Der er desuden af arbejdsgruppen samt af indkomne høringsvar rejst ønsker om viden om effekten af andre typer behandling, heriblandt:

- guanfacin
- farmakologisk behandling af ADHD hos unge med misbrug
- melatonin til søvnforstyrrelser
- højintens fysisk aktivitet
- sanseintegrationsterapi
- brug af kæde/kugledyne

Dernæst kunne det være relevant også at kigge på andre typer af outcomes i tillæg til ADHD kernesymptomerne, såsom emotionel dysregulering. Samtidig opgav kun ganske få af de inkluderede studier quality of life som outcome, hvilket er en udtalt mangel på området.

Endvidere er der behov for større, længevarende studier der undersøger langtidseffekterne og potentielle bivirkninger ved farmakologisk behandling. Der er et behov for i højere grad at tage stilling til alvorlige skadevirkninger i de enkelte studier, da disse generelt er underrapporteret.

12 - Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

Kan diagnosespecifikke rating scales (eksempelvis ADHD-RS), anvendt i forbindelse med udredning af børn og unge i alderen 6-18 år for ADHD, øge validiteten og reliabiliteten af diagnosen, sammenlignet med diagnosekriterierne i henhold til ICD-10?

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Diagnosespecifikke rating scales

Comparison (sammenligning)

Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Validitet	Ikke defineret	Ikke defineret
Sensitivitet	Ikke defineret	Ikke defineret
Specifcitet	Ikke defineret	Ikke defineret
Prædiktive værdier	Ikke defineret	Ikke defineret
Likelihood ratios	Ikke defineret	Ikke defineret

Fokuseret spørgsmål 2

Kan professionel observation, anvendt i forbindelse med udredning af børn og unge i alderen 6-18 år for ADHD, øge validiteten og reliabiliteten af diagnosen sammenlignet med diagnosekriterierne?

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Professionel observation af barnet i dets hverdagsmiljø

Comparison (sammenligning)

Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Validitet	Ikke defineret	Ikke defineret
Sensitivitet	Ikke defineret	Ikke defineret

Specificitet	Ikke defineret	Ikke defineret
Prædiktive værdier	Ikke defineret	Ikke defineret
Likelihood ratios	Ikke defineret	Ikke defineret

Fokuseret spørgsmål 3

Bør man tilbyde tilskud med flerumættede fedtsyrer til børn og unge i alderen 6-18årige med ADHD

2014-formulering: Hvilken evidens er der for, at tilskud med flerumættede fedtsyrer har effekt på kernesymptomer hos 6- 18-årige børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Der blev fundet 2 studier i den opdaterede guideline søgning. Disse vil blive inkluderet i den pågældende evidensprofil herudover vil der blive foretaget en opdateret søgning efter primære studier. De nuværende evidensprofiler vil desuden blive kombineret således at der samlet set fokuseres på fedtstoffer, fremfor at man individuelt vurderer effekten af Omega 3/6 og PUFA. Tidsrammen for outcome er blevet præciseret til at omhandle enten ved behandlingsafslutning eller længste follow-up, minimum 3 måneder.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Tilskud med flerumættede fedtsyrer (PUFA + Omega 3/6)

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med PUFA

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Adfærdsforstyrrelser, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt
Gastrointestinale gener	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt
Diarré	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt
Kvalme	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 4

Hvilken evidens er der for, at eliminationsdiæt uden farvestoffer har effekt på kernesymptomer hos børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Elimination af farvestoffer i kosten

Comparison (sammenligning)

Placebo / treatment as usual / venteliste

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer	Ikke defineret	Kritisk
Adfærdsforstyrrelser	Ikke defineret	Vigtigt
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 5

Hvilken evidens er der for, at eliminationsdiæt uden sukker har effekt på kernesymptomer hos børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Elimination af sukker i kosten

Comparison (sammenligning)

Placebo / treatment as usual / venteliste

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer	Ikke defineret	Kritisk
Adfærdsforstyrrelser	Ikke defineret	Vigtigt
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 6

Bør man tilbyde computerbaseret kognitiv træning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

2014-formulering: Hvilken evidens er der for, at computerbaseret kognitiv træning har effekt på kernesymptomerne hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Medlemmer af arbejdsgruppen mener at der er kommet nyt litteratur på området og det er derfor relevant med en opdateret søgning efter primære studier.

Tidsrammen for outcome er blevet præciseret til at omhandle enten ved behandlingsafslutning eller længste follow-up, minimum 3 måneder.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Computerbaseret kognitiv træning

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med kognitiv træning

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Adfærdsforstyrrelser, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 7

Bør man tilbyde social færdighedstræning til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

2014-formulering: Hvilken evidens er der for, at social færdighedstræning har effekt på kernesymptomerne hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Medlemmer af arbejdsgruppen mener at der er kommet nyt litteratur på området og det er derfor relevant med en opdateret søgning efter primære studier.

Sammenligningen er blevet ændret fra *placebo/treatment as usual/venteliste* til nu at være *ingen social færdighedstræning*. Tidsrammen for alle outcomes er blevet præciseret til at omhandle enten ved behandlingsafslutning eller længste follow-up, min 3 måneder. Adfærdsforstyrrelser og færdigheder i skolen er blevet inkluderet som nye outcome.**Population (population)**

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Social færdighedstræning

Comparison (sammenligning)

Ingen social færdighedstræning

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Social færdigheder, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Social færdigheder, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Færdigheder i skolen	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Længste follow-up, min 3 måneder	Vigtigt
Social færdigheder, lærerbedømt	Længste follow-up, min 3 måneder	Kritisk

Fokuseret spørgsmål 8

Bør man anvende forældretræningsprogrammer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

2014-formulering: Hvilken evidens er der for, at forældretræningsprogrammer har effekt på kernesymptomerne hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Medlemmer af arbejdsgruppen mener at der er kommet nyt litteratur på området og det er derfor relevant med en opdateret søgning efter primære studier.

Sammenligningen er blevet ændret fra placebo/treatment as usual/venteliste til nu at være ingen forældretræning. Tidsrammen for alle outcomes er blevet præciseret til at omhandle enten ved behandlingsafslutning eller længste follow-up, minimum 3 måneder.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Forældretræningsprogrammer

Comparison (sammenligning)

Ingen forældretræning

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Adfærdsforstyrrelser, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Længste follow-up, min. 3 måneder	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Internaliserende symptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Eksternaliserende symptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 9

Bør man bruge Methylphenidat til behandling af børn og unge med ADHD?

2014-formulering; Hvilken evidens er der for forskelle i behandlingseffekt og bivirkninger mellem de forskellige lægemidler godkendt til indikationen ADHD hos børn/unge?

Baggrund for valg af opdatering:

Siden den oprindelige NKR blev publiceret er metoden for udarbejdelsen af de nationale kliniske retningslinjer blevet optimeret. For at kunne være i tråd med den metode der fremadrettet anvendes på de nationale kliniske retningslinjer, har vi været nødsaget til at ændre formuleringen af det pågældende PICO.

Tidsrammen for outcome er blevet præciseret til at omhandle ved behandlingsafslutning. Følgende nye outcome er blevet inkluderet: Ikke- alvorlige bivirkninger – total; alvorlige bivirkninger-total; vægttab; frafald pga. bivirkninger; vægttab; appetitforstyrrelse; søvnforstyrrelse og angst.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Methylphenidat

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med Methylphenidat

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, observatør/kliniker bedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Ikke alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældre	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Frafald pga. bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
Gastrointestinale bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Søvnforstyrrelse	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 10

Bør man bruge Atomoxetin til behandling af børn og unge med ADHD?

2014-formulering; Hvilken evidens er der for forskelle i behandlingseffekt og bivirkninger mellem de forskellige lægemidler godkendt til indikationen ADHD hos børn/unge?

Baggrund for valg af opdatering:

Siden den oprindelige NKR blev publiceret er metoden for udarbejdelsen af de nationale kliniske retningslinjer blevet optimeret. For at kunne

være i tråd med den metode der fremadrettet anvendes på de nationale kliniske retningslinjer, har vi været nødsaget til at ændre formuleringen af det pågældende PICO.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Atomoxetin

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med atomoxetin

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, observatør/kliniker bedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Ikke alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældre	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Frafald pga. bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
Gastrointestinale bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Søvnforstyrrelse	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 11

Bør man bruge Lisdeamfetamin/Dexamfetamin til behandling af børn og unge med ADHD?

2014-formulering; Hvilken evidens er der for forskelle i behandlingseffekt og bivirkninger mellem de forskellige lægemidler godkendt til indikationen ADHD hos børn/unge?

Baggrund for valg af opdatering:

Siden den oprindelige NKR blev publiceret er metoden for udarbejdelsen af de nationale kliniske retningslinjer blevet optimeret. For at kunne være i tråd med den metode der fremadrettet anvendes på de nationale kliniske retningslinjer, har vi været nødsaget til at ændre formuleringen af det pågældende PICO

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Lixdexamfetamin/Dexamfetamin

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med amfetaminer

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, observatør/kliniker bedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Ikke alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældre	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Frafald pga. bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
Gastrointestinale bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Søvnforstyrrelse	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 12

Bør man bruge atomoxetine fremfor methylphenidat som førstevalgs præparat til behandling af børn og unge med ADHD?

2014-formulering; Hvilken evidens er der for forskelle i behandlingseffekt og bivirkninger mellem de forskellige lægemidler godkendt til indikationen ADHD hos børn/unge?

Baggrund for valg af opdatering:

Medlemmer af arbejdsgruppen mener at der er kommet nyt litteratur på området og det er derfor relevant med en opdateret søgning efter primære studier.

Tidsrammen for outcome er blevet præciseret til at omhandle ved behandlingsafslutning. Følgende nye outcome er blevet inkluderet: Ikke-alvorlige bivirkninger – total; alvorlige bivirkninger-total; vægttab; frafald pga. bivirkninger; vægttab; appetitforstyrrelse; søvnforstyrrelse og angst.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD, som endnu ikke har været i farmakologisk behandling

Intervention

Methylphenidat

Comparison (sammenligning)

Atomoxetine

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, observatør/kliniker bedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Ikke alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældre	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Frafald pga. bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
Gastrointestinale bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Søvnforstyrrelse	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 13

Bør man bruge Atomoxetin frem for Lixdexamfetamin/Dexamfetamin som andenvalgs præparat til børn og unge med ADHD?

2014-formulering; Hvilken evidens er der for forskelle i behandlingseffekt og bivirkninger mellem de forskellige lægemidler godkendt til indikationen ADHD hos børn/unge?

Baggrund for valg af opdatering:

Siden den oprindelige NKR blev publiceret er metoden for udarbejdelsen af de nationale kliniske retningslinjer blevet optimeret. For at kunne være i tråd med den metode der fremadrettet anvendes på de nationale kliniske retningslinjer, har vi været nødsaget til at ændre formuleringen af det pågældende PICO

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD, som ikke har responderet på første-valgs præparater

Intervention

Atomoxetine

Comparison (sammenligning)

Lixdexamfetamin/Dexamfetamin

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
ADHD kernesymptomer, observatør/kliniker bedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk

Alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Ikke alvorlige bivirkninger-totalt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældre	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Frafald pga. bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
Gastrointestinale bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Søvnforstyrrelse	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 14

Hvilken evidens er der for, at man bør holde planlagte pauser i farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD?

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Planlagt pausering af behandling med lægemidler godkendt til indikationen

Comparison (sammenligning)

Uafbrudt behandling med lægemidler godkendt til indikationen

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
ADHD kernesymptomer	Ikke defineret	Kritisk
Adfærdsforstyrrelser	Ikke defineret	Vigtigt
Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtigt
Recidivering af kernesymptomer	Ikke defineret	Vigtigt
Skadevirkninger (eks. Væksthæmning, pulsstigning, hovedpine)	Ikke defineret	Vigtig/kritisk

Fokuseret spørgsmål 15

Er der evidens for, at farmakologisk behandling i kombination med ikke-farmakologisk behandling har større effekt på kernesymptomer end farmakologisk behandling alene?

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling i kombination (multimodal behandling)

Comparison (sammenligning)

Farmakologisk behandling alene

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>ADHD kernesymptomer</i>	<i>Ikke defineret</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Adfærdsforstyrrelser</i>	<i>Ikke defineret</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Livskvalitet</i>	<i>Ikke defineret</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Sociale færdigheder</i>	<i>Ikke defineret</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Emotionelle symptomer</i>	<i>Ikke defineret</i>	<i>Vigtig</i>

13 - Søgebeskrivelse og flowcharts

Søgebeskrivelse for de fokuserede spørgsmål opdateret i 2018

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af søgespecialisterne Kirsten Birkefoss og Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulenterne Kristine Brok-Kaalund og Marie Louise Rimestad. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser med angivelse af de opdateret PICO spørgsmål kan tilgås i [Søgeprotokoller](#). Søgeprotokollerne vil også være tilgængelige på www.sst.dk

Søgningerne for opdatering på de udvalgte PICO's er foretaget i følgende databaser og informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database, Cochrane Database of Systematic Reviews, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapscenteret (Norge), Medline og Embase samt clinicaltrials.org.

Søgningerne er foretaget i perioden 9. oktober – 24. november 2017 i to trin. Første trin har været en søgning internationalt efter guidelines, medicinske teknologivurderinger (MTV) og Cochrane reviews. Andet trin har været søgning internationalt efter primærlitteratur med fokus på de fokuserede spørgsmål (PICO's).

Generelle søgetermer

Engelsk: ADHD, Attention deficit hyperactivity disorder, Attention deficit disorder, Hyperkinetic disorder

Dansk: ADHD, Opmærksomhedsforstyrrelse, Hyperkinetisk forstyrrelse

Norsk: ADHD, Opmærksomhedsforstyrrelse, Hyperkinetisk forstyrrelse

Svensk: ADHD, Uppmärksamhetsstörning, Hyperkinetisk störning

Inklusionskriterier

Publikations år: 2013 til november 2017

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, MTV, meta-analyser, systematiske reviews, RCT

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller for de opdaterede fokuserede spørgsmål 2018, søgeperiode 2013-17 kan tilgås herunder:

- [Guidelines](#)
- [Primære studier](#)

Søgeprotokoller for alle PICO's, søgeperiode 2004-13 kan tilgås [HER](#)

Søgebeskrivelse fra udgaven publiceret i 2014

Til denne nationale kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af Psykiatrisk Forskningsbibliotek ved Helene Sognstrup og Sundhedsstyrelsen ved Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulent Søren Dalsgaard. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser vil være tilgængelige via sst.dk.

Indledende søgning efter kliniske retningslinjer er foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), TRIP-databasen, HTA database, The Cochrane Library, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapscenteret (Norge), PubMed, Embase, Cinahl (EBSCO) og PsycInfo.

Søgningerne er foretaget i perioden august 2012 - oktober 2013, fordelt på fire søgninger. Den første søgning er en international søgning på guidelines og systematiske reviews og MTV'er. Den anden søgning er en opfølgende søgning på guidelines, MTV'er og systematiske reviews, eftersom denne retningslinje har været strakt ud over en længere periode. I den tredje søgning er der specifikt søgt på de fokuserede spørgsmål, fra tidspunktet hvor den udvalgte sekundærlitteraturs søgninger er afsluttet. Hvor der ikke blev fundet relevant litteratur, er der søgt længere tilbage. Se tidsafgrænsningerne på de enkelte fokuserede spørgsmål i søgeprotokollen.

Søgetermer

Der er søgt på følgende danske, engelske, norske og svenske termer i den første baggrundssøgning og den anden opdaterede søgning på guidelines:

Engelsk: ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, Hyperkinetic disorder, Guideline, Practice Guidelines

Dansk: ADHD, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, hyperkinetisk forstyrrelse, Hyperkinetisk adfærdsforstyrrelse

Norsk: ADHD, AD/HD, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, hyperkinetisk forstyrrelse, Hyperkinetisk adfærdsforstyrrelse

Svensk: ADHD, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet

Søgeordene for de enkelte fokuserede spørgsmål er relativt omfattende, hvorfor der henvises til søgeprotokollerne på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Inklusionskriterier

Publikationsår: august 2002 til oktober 2013

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Population: børn og unge

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, metaanalyser, systematiske reviews, RCT

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller for alle PICO's, søgeperiode 2004-13 kan tilgås herunder:

- [Primærlitteratur](#)
- [Supplerende primærlitteratur](#)

Søgeprotokoller for de fokuserede spørgsmål opdateret i 2018, søgeperiode 2014-17 kan tilgås [HER](#)

Flowcharts

Flowcharts for alle PICO's (søgeperiode 2004-13) samt for de opdaterede PICO (søgeperiode 2014-17) kan tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

14 - Beskrivelse af anvendt metode

Effektstørrelser

En effektstørrelse kan bruges til at vurdere forskellen i effekt (på fx ADHD-kernesymptomer) mellem to behandlingsgrupper. Effektstørrelsen angiver om denne forskel er stor eller lille. I denne NKR, anvendes der effektstørrelser udtrykt i Standardized Mean Difference (SMD). Effektstørrelsen udtrykt i SMD er uafhængig af type af skala og bruges i systematiske sammenstillinger, hvor forskellige evalueringsskalaer ofte benyttes på tværs af studier. SMD'en og dermed effektstørrelsen beregnes ved at dividere differensen i score før og efter med standardafvigelsen af baselineværdien før interventionen. Sammenligninger mellem behandlinger skal dog foretages med varsomhed, fordi effektstørrelsen er en meget generel måde at vurdere effekt på, som ikke tager hensyn til særlige forhold i den enkelte undersøgelse, fx forskelle i patientgrundlaget og patientpræferencer.

Der findes på nuværende tidspunkt ikke en valideret skala for graduering af forskellige effektstørrelser i lille, moderat og stor effekt. Til gengæld findes der flere tommelfingerregler justeret til forskellige terapiområder. I denne rapport anses en gennemsnitlig SMD >0.30 for værende et udtryk for at være mindste kliniske relevante effekt.

Nedgradering af evidensen

Risk of bias

Der er i denne NKR anvendt adskillige systematiske reviews, der ved brug af Cochranes Risk of Bias Tool, har vurderet risikoen for af bias i de enkelte randomiseret studier. Da dette er i overensstemmelse med metoden for NKR, er disse vurderinger taget direkte fra de enkelte reviews. Den endelig GRADE vurdering der afgør det samlede tiltro til estimatet er dog foretaget af sekretariatet i samarbejde med arbejdsgruppen, for at sikre at vurderingen er konsistent på tværs af de fokuserede spørgsmål.

Heterogenitet

Som udgangspunkt nedgraderes evidensen kun hvis der er uforklarlig heterogenitet på tværs af studierne. Der nedgraderes ikke hvis heterogeniteten kan forklares, såsom forskelle i patientpopulationen, eller hvis de enkelte estimater alle viser en klinisk relevante effekt.

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for Nationale Kliniske Retningslinjer, som kan findes på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

15 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
- Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.
- Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.
Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig. Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt. Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje...

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

16 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen for opdateringen af den pågældende NKR, 2018

Arbejdsgruppen vedr. opdateringen af NKR for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge består af følgende personer:

- Karen A. Tilma, Dansk Pædiatrisk Selskab
- Sanne Lemcke, Dansk Sygepleje Selskab
- Lis Hentze Poulsen, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab

Ole Jakob Storebø fra Dansk Psykolog Forening er udtrådt af arbejdsgruppen d. 19 juni 2018

NKR sekretariat, 2018

- Henriette Edemann Callesen, projektleder
- Britta Tendal, metodekonsulent
- Birgitte Holm Petersen, søgespecialist
- Kristine Kaalund-Brok, fagkonsulent
- Marie Louise Rimestad, fagkonsulent

Peer review og offentlig høring, 2018

- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Socialstyrelsen
- Børnelæge, Jens Kruse
- Shire Denmark A/S
- Dansk børne- og ungdomspsykiatrisk selskab
- Praktiserende psykiater, Jens Meyer Svendsen
- Overlæge, Børne – og Ungdomspsykiatri Sydjylland, Thorsten Schumann
- Ole Jakob Storebø og Christian Gluud
- Speciallæge, Mie Bonde
- Kommunernes Landsforening
- Dansk Psykolog Forening
- Metalog
- Danske Fysioterapeuter
- ADHD-foreningen
- Ergoterapeut Foreningen
- Medborgernes Menneskerettighedskommission
- Danske Regioner
- ADDspeaker

Retningslinjen blev i 2018 peer reviewet af:

- Niels Bilenberg, Professor, PhD. BUP-Odense, Psykiatrien i Region Syddanmark, Danmark
- Pål Zeiner, Overlæge, dr.med, Afdeling for Mental Sundhed og Afhængighed, Oslo Universitetshospital, Norge

Arbejdsgruppen for udarbejdelsen af den pågældende NKR, 2014

Arbejdsgruppen vedr. nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge består af følgende personer:

- Ole Andersen, overlæge, Sundhedsstyrelsen (formand)
- Anne Gersdorff Korsgaard, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab, privatpraktiserende speciallæge i neurologi, Odense
- Birgitte Lind Amdisen, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab, sygeplejerske, Regionspsykiatrien Viborg-Skive
- Charlotte Olesen, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, overlæge, Center for Sjældne Sygdomme, Børneafdeling A, Aarhus Universitetshospital
- Helle Rasmussen, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, overlæge, afsnit D, Aarhus Universitetshospital Risskov, BUC Region Midtjylland
- Henning Strand, udpeget af Dansk Psykolog Forening, ledende psykolog, PPR, Herlev Kommune
- Jørgen P. Ærthøj, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, speciallæge og koordinerende læge, Kvalitetsenheden for Almen

Praksis i Region Nordjylland

- Liselotte Skov, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, overlæge, børneafdelingen i Herlev
- Rikke Schwartz, udpeget af Dansk Psykolog Forening, privatpraktiserende psykolog
- Susanne Pernille Iversen, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, afdelingslæge, Klinik Børn og Unge, Ambulatorium for ADHD, Aalborg Universitetshospital – Psykiatrien
- Tine Houmann, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, overlæge, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden, Afdeling Glostrup

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne vil være tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside efter høring.

Referencegruppen, 2014

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge består af følgende personer:

- Ole Andersen, overlæge, Sundhedsstyrelsen (formand)
- Anders Meinert Pedersen, udpeget af Danske Regioner, lægefaglig direktør, Psykiatrien i Region Syddanmark
- Ane Stallknecht, udpeget af Kommunernes Landsforening, Fagcenterchef, Børn og Familie, Kalundborg Kommune
- Jette Myglegaard, udpeget af ADHD-foreningen, formand, ADHD-foreningen
- John Hagel Mikkelsen, udpeget af Dansk Selskab for Distriktspsykiatri, klinikchef, Psykiatrisk Center Frederiksberg
- Kirsten Bundgaard, udpeget af Danske Fysioterapeuter, fysioterapeut, Neuro-Team, Aarhus
- Lene Brøcker, udpeget af Social-, Børne- og Integrationsministeriet, specialkonsulent, XX
- Line Knudsen, udpeget af Undervisningsministeriet, chefkonsulent, Center for Udvikling af Folkeskolen, Undervisningsministeriet
- Louise Avnstrøm, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, fuldmægtig, Primær Sundhed og Forebyggelse, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Lærke Steenberg Smith, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, fuldmægtig, Primær Sundhed og Forebyggelse, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Sanna Dragholm, udpeget af Socialstyrelsen, konst. kontorchef, Kontoret for kognitive handicap og hjerneskader, Socialstyrelsen
- Steinar Eggen Kristensen, udpeget af Kommunernes Landsforening, Direktør for Social og Arbejdsmarked, Randers Kommune
- Stine Holm, udpeget af Ergoterapeutforeningen, børneergoterapeut, Brøndby Kommune
- Susan Gram Colding, udpeget af Danske Regioner, konsulent, Center for sundhedspolitik, økonomi og socialpolitik, Danske Regioner

Sekretariat, 2014

Sekretariatet for begge grupper:

- Annette de Thurah, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Helene Probst, overlæge, sektionsleder, Sundhedsstyrelsen
- Hanne Munch Kristiansen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Helene Sognstrup, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Stine Jacobsen (projektleder), fuldmægtig, Sundhedsstyrelsen
- Søren Dalsgaard, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Søren Ilsøe Moreno, farmaceut, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring, 2014

Den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- ADHD-foreningen
- Beskæftigelsesministeriet
- Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Dansk Neurologisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Distriktspsykiatri
- Danske Fysioterapeuter

- Danske Regioner
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Sygepleje Selskab
- Ergoterapeutforeningen
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Social-, Børne- og Integrationsministeriet
- Socialstyrelsen
- Undervisningsministeriet

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Kerstin Plessen, professor, overlæge, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden
- Pål Zeiner, læge, Afdeling for Mental Sundhed og Afhængighed, Oslo Universitetshospital

17 - Ordliste

ADHD Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder som defineret i DSM-IV.

ADHD-RS Attention-Deficit/Hyperactive Disorder-Rating Scale.

AMSTAR A measurement tool to assess systematic reviews. Et værktøj til at vurdere kvaliteten af systematiske oversigtsartikler, med fokus på den metodemæssige validitet.

Aspartam Kunstigt sødestof, der bruges som erstatning for sukker i light-produkter.

Atomoxetin (ATX) Noradrenalingenoptagshæmmer uden centralt stimulerende virkning.

Baseline risiko Ved dikotome udfald ("enten-eller"-udfald) betegner det risikoen for et givent udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings-tabellen, hvor det betegner risikoen for et givent udfald i forsøgets kontrolgruppe eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.

Bias Bias er systematiske fejl i en undersøgelse, der fører til over- eller underestimering af effekten.

Blinding Blinding betyder, at det er ukendt, hvilken gruppe deltageren i et forsøg er fordelt til. Der er flere parter i et forsøg, der kan være blindet f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald og den der analyserer data.

Cochrane reviews Systematiske oversigtsartikler udgivet af Cochrane Collaboration. En non-profit organisation af uafhængige forskere. <http://www.cochrane.org/>

Cyclamat Kunstigt sødestof, der bruges som erstatning for sukker i light-produkter.

Detection bias Bias, der kan opstå, hvis den person, der skal vurdere udfald i forsøg, ikke er blindet. Det vil sige, at personen har viden om, hvorvidt deltageren, der vurderes, er/har været i en interventions- eller en kontrolgruppe.

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Amerikansk diagnosemanual for psykiske lidelser, udgivet af the American Psychiatric Association.

Evidensbaseret Hvis en beslutning er evidensbaseret, hviler den på den bedste tilgængelige viden om emnet. Denne viden skal være fremskaffet ved en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur, som skal være kvalitetsvurderet baseret på videnskabeligt underbyggede, standardiserede kvalitetskriterier.

GRADE Standardiseret system til vurdering af evidensens styrke for individuelle udfald ved sundhedsinterventioner. Vurderingen af evidensens styrke er baseret på, om randomiserede forsøg eller observationelle studier ligger til grund, en vurdering af om en række almindelige fejlkilder er til stede i forsøgene, om resultaterne af de enkelte forsøg er ensartede (konsistente), hvor præcist det overordnede mål for effekten af interventionen er, og om forsøgene er udført på en repræsentativ gruppe personer, som har fået en behandling der er i god overensstemmelse med den, man har sat sig for at undersøge. Det er en forkortelse for "The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation".

Head-to-head studier Forsøg hvor to aktive behandlinger sammenlignes.

HKF Hyperkinetisk forstyrrelse, som defineret i ICD-10.

ICD-10 International Classification of Diseases, 10. udgave. Diagnosemanual udgivet af WHO.

Interventionsgruppe Den gruppe personer i et kontrolleret videnskabeligt studie, der får den eksperimentelle behandling.

Komorbiditet Tilstedeværelsen af en eller flere sygdomme foruden en primær sygdom.

Konfidensinterval Udtryk for den præcision der er knyttet til et punktestimat. Et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimateret vil sige, at det sande effektestimater vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynlighedsberegning.

Kortikal Vedr. cortex (hjernebarken), hvis funktion er associeret med erkendelse og bevidsthed.

Lead time bias Bias der opstår, når en ny test diagnosticerer en sygdom tidligere (mindre lead time) end en ældre test, men ikke har nogen effekt på patientrelevante udfald, eksempelvis dødelighed – herved virker det, som om testen har forlænget levetiden, når den i virkeligheden kun bidrog til diagnosticering på et tidligere tidspunkt.

Lisdexamfetamin (LDX) Centralt stimulerende lægemiddel.

Methylphenidat (MPH) Centralt stimulerende lægemiddel.

Neuroplasticitet Beskriver hjernens evne til at ændre og omforme sig.

Open label studie Forsøg uden blinding, det vil sige, at både forskere og deltagere ved, hvilken behandling der bliver givet til hvilke deltagere.

Outcome Udfald.

Performance bias Bias, der kan opstå, hvis grupperne i et forsøg behandles forskelligt ud over den behandling, man ønsker at undersøge. Eksempelvis at interventionsgruppen får flere undersøgelser.

Post hoc-analyser Uplanlagte analyser, der er tilføjet efter forsøget afslutning.

Prævalens Statistisk udtryk for andelen (proportionen) af en befolkning med en bestemt tilstand (ofte en sygdom) ud af den samlede population som undersøges på et bestemt tidspunkt.

Psykoedukation Behandlingsform der især benyttes i behandlingspsykiatrien. Består i at give den syge viden om sin psykiske lidelse samt undervisning i kommunikationstræning og problemløsning.

PUFA Polyunsaturated Fatty Acids: flerumættede fedtsyrer. Organiske syrer, der indeholder flere dobbeltbindinger i fedt-molekylets kulstofkæde.

Randomiserede studier Studier, hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes.

Relativ risiko (RR) Estimerer hvor mange gange større den eksponerede gruppes sygdomsrisiko er i forhold til den ikke-eksponerede gruppes.

Risk of bias (RoB) Risiko for bias. En vurdering af hvor stor risikoen for bias er i et studie eller på tværs af en samling af studier.

Selektionsbias Bias der kan opstå, hvis deltagere ikke fordeles tilfældigt imellem grupperne i et forsøg.

Sensitivitet Sensitiviteten beskriver andelen af syge, der korrekt bliver identificerede som syge.

Specificitet Specificiteten beskriver andelen af raske, der korrekt bliver identificerede som raske.

Standardized mean difference (SMD) Den standardiserede gennemsnitlige forskel (SMD) angiver forskellen i effekt imellem to grupper udtrykt i standardafvigelse. Resultaterne kan være svære at tolke, men metoden er udbredt, da den tillader lignende udfald målt på forskellige skalaer at blive kombineret i metaanalyser.

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) Kort spørgeskema til vurdering af det mentale helbred hos børn mellem 2-17 år.

Summary of Findings-tabel (SoF) Tabel der opsummerer effektestimater og evidensvurderinger for et eller flere udfald for et fokuseret spørgsmål.

Tics Ensartede, gentagne, ufrivillige bevægelser i en lille muskelgruppe.

Referencer

- [1] American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2013;
- [2] American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association 1994;
- [3] Dalsgaard S. : Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). European child & adolescent psychiatry 2013;22 Suppl 1 S43-8 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [4] Dalsgaard S., Nielsen HS, Simonsen M : Five-Fold Increase in National Prevalence Rates of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, and other Psychiatric Disorders: A Danish Register-Based Study. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2013; Sep 9 [Epub] [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [5] Hodgkins P., Sasane R., Meijer WM : Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. Clinical therapeutics 2011;33 188-203 [Journal](#)
- [6] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NG87). London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; NICE, 2018; [Link](#)
- [7] Polanczyk G., de Lima MS, Horta BL, Biederman J., Rohde LA : The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. The American Journal of Psychiatry 2007;164 942-948 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [8] Pottegard A., Bjerregaard BK, Glintborg D., Hallas J., Moreno SI : The use of medication against attention deficit hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a national perspective. European journal of clinical pharmacology 2012;68 1443-1450 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [9] Regeringens Udvalg om Psykiatri : En moderne, åben og inkluderende indsats for mennesker med psykiske lidelser: rapport fra Regeringens Udvalg om Psykiatri. København: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse 2013;
- [10] Treceno C., Martin Arias LH, Sainz M., Salado I., Garcia Ortega P., Velasco V., Jimeno N., Escudero A., Velasco A., Carvajal A. : Trends in the consumption of attention deficit hyperactivity disorder medications in Castilla y Leon (Spain): changes in the consumption pattern following the introduction of extended release methylphenidate. Pharmacoepidemiology and drug safety 2012;21 435-441 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
- [11] World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1993; [Link](#)
- [12] Zoega H., Furu K., Halldorsson M., Thomsen PH, Sourander A., Martikainen JE : Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. Acta Psychiatrica Scandinavica 2011;123 360-367 [Journal](#)
- [13] Sundhedsstyrelsen; Sundhedsdatastyrelsen; : Prævalens, incidens og aktivitet i sundhedsvæsenet for børn og unge med angst eller depression, ADHD og spiseforstyrrelse . København: Sundhedsstyrelsen, 2017; [Link](#)
- [14] Socialstyrelsen : National ADHD-handleplan : Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område. Socialstyrelsen, 2017; [Link](#)
- [15] Sundhedsstyrelsen. Forløbsprogram for børn og unge med ADHD. Sundhedsstyrelsen, 2017. [Link](#)

- [16] Dalsgaard S., Mortensen PB, Frydenberg M., Thomsen PH : ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - a naturalistic long-term follow-up study. *Addictive Behaviors* 2014;39(1):325-328 [Journal](#)
- [17] Madsen KB, Hohwu L., Zhu JL, Olsen J., Obel C. : Social selection in cohort studies and later representation of childhood psychiatric diagnoses: The Danish National Birth Cohort. *Scandinavian Journal of Public Health* 2017; 1403494817726619 [Journal](#)
- [18] Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne : med forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed samt opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet. Sundhedsstyrelsen 2015; [Link](#)
- [19] Achenbach TMR : Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families, 2001;
- [20] DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos A., Reid R. : ADHD Rating Scale - IV. New York: The Guilford Press 1998;
- [21] Goodman R. : Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40 1337-1345
- [22] Jarbin MA : Predictive validity of the K-SADS-PL 2009 version in school-aged and adolescent outpatients. *Nordic Journal of Psychiatry*, 2017 71:4, 270-276
- [23] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Udredning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
- [24] Angold A., Erkanli A., Copeland W., Goodman R., Fisher PW, Costello EJ : 3336098; Psychiatric diagnostic interviews for children and adolescents: a comparative study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2012;51 506-517 [PubMed Journal Link](#)
- [25] Faries DE, Yalcin I, Harder D, Heiligenstein JH : Validation of the ADHD Rating Scale as a clinician administered and scored instrument. *Journal of Attention Disorders* 2001;5 107-115 [Journal Link](#)
- [26] Frazier TW, Youngstrom EA : Evidence-based assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Using multiple sources of information. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45 614-620 [Link](#)
- [27] Mahone EM, Schneider HE : Assessment of attention in preschoolers. *Neuropsychology review* 2012;22 361-383 [Journal Link](#)
- [28] McGoey KE, DuPaul GJ, Haley E., Shelton TL : Parent and teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool: The ADHD rating scale-IV preschool version. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2007;29 269-276 [Link](#)
- [29] McGough JJ, McCracken JT : Assessment of attention deficit hyperactivity disorder: A review of recent literature. *Current opinion in pediatrics* 2000;12 319-324 [Link](#)
- [30] Monastra VJ : Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Current psychiatry reports* 2008;10 432-438
- [31] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2008; [Link](#)
- [32] Ohnishi M., Okada R., Tani I., Nakajima S., Tsujii M. : Japanese version of school form of the ADHD-RS: An evaluation of its reliability and

validity. *Research in developmental disabilities* 2010;31 1305-1312 [Link](#)

[33] Poulsen L., Jorgensen SL, Dalsgaard S., Bilenberg N. : Danish standardization of the attention deficit hyperactivity disorder rating scale. *Ugeskrift for læger* 2009;171 1500-1504 [Pubmed Link](#)

[34] Sprafkin J., Gadow KD : Choosing an attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale: is item randomization necessary?. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007;17 75-84 [Journal Link](#)

[35] Szomlajski N., Dyrborg J., Rasmussen H., Schumann T., Koch SV, Bilenberg N. : Validity and clinical feasibility of the ADHD rating scale (ADHD-RS) A Danish Nationwide Multicenter Study. *Acta Paediatrica* 2009;98 397-402 [Pubmed Journal Link](#)

[36] Tani I., Okada R., Ohnishi M., Nakajima S., Tsujii M. : Japanese version of home form of the ADHD-RS: an evaluation of its reliability and validity. *Research in developmental disabilities* 2010;31 1426-1433 [Journal Link](#)

[37] Zhang S., Faries DE, Vowles M., Michelson D. : ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *International journal of methods in psychiatric research* 2005;14 186-201 [Link](#)

[38] Barkley R., Gwenth EH, Arthur LR : *Defiant Teens. A Clinician's Manual for Assessment and Family Intervention*. New York: The Guilford Press 1999;

[39] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Direkte observation. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[40] Follan M., Anderson S., Huline-Dickens S., Lidstone E., Young D., Brown G., Minnis H. : Discrimination between attention deficit hyperactivity disorder and reactive attachment disorder in school aged children. *Research in developmental disabilities* 2011;32 520-526 [Journal Link](#)

[41] Imeraj L., Antrop I., Sonuga-Barke E., Deboutte D., Deschepper E., Bal S., Roeyers H. : The impact of instructional context on classroom on-task behavior: a matched comparison of children with ADHD and non-ADHD classmates. *Journal of School Psychology* 2013;51 487-498 [Journal Link](#)

[42] McConaughy SH, Harder VS, Antshel KM, Gordon M., Eiraldi R., Dumenci L. : Incremental validity of test session and classroom observations in a multimethod assessment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53* 2010;39 650-666 [Journal Link](#)

[43] McConaughy SH, Ivanova MY, Antshel K., Eiraldi RB : Standardized Observational Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Combined and Predominantly Inattentive Subtypes. I. Test Session Observations. *School psychology review* 2009;38 45-66 [Link](#)

[44] Mulligan A., Anney R., Butler L., O'Regan M., Richardson T., Tulewicz EM, Fitzgerald M., Gill M. : Home environment: association with hyperactivity/impulsivity in children with ADHD and their non-ADHD siblings. *Child: Care, Health & Development* 2013;39 202-212 [Journal Link](#)

[45] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : *Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)

[46] Sonuga-Barke E., Coghill D., DeBacker M., Swanson J. : Measuring methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder: how are laboratory classroom-based measures related to parent ratings?. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19 691-698 [Journal Link](#)

- [47] Unnsteinsdottir K. : The influence of sandplay and imaginative storytelling on children's learning and emotional-behavioral development in an Icelandic primary school. *Arts in Psychotherapy* 2012;39 328-332 [Link](#)
- [48] Wheeler L., Pumfrey P., Wakefield P. : Variability of ADHD symptoms across primary school contexts: An indepth case study. *Emotional and Behavioural Difficulties* 2009;14 69-84 [Link](#)
- [49] Arnold LE, Hodgkins P, Kahle J, Madhoo M., Kewley G. : Long-Term Outcomes of ADHD: Academic Achievement and Performance. *Journal of attention disorders* 2015; [Journal](#)
- [50] Baweja R., Mattison RE, Waxmonsky JG : Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication?. *Paediatric drugs* 2015;17(6):459-477 [Journal](#)
- [51] Biederman J., Wilens T., Mick E., Spencer T., Faraone SV : Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104(2):e20
- [52] Langberg JM, Becker SP : Does long-term medication use improve the academic outcomes of youth with attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Clinical child and family psychology review* 2012;15(3):215-233 [Journal](#)
- [53] Lichtenstein P, Halldner L., Zetterqvist J., Sjolander A., Serlachius E., Fazel S., Langstrom N., Larsson H. : Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *The New England journal of medicine* 2012;367(21):2006-2014 [Journal](#)
- [54] Mannuzza S., Klein RG, Moulton JL : Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry research* 2008;160(3):237-246 [Journal](#)
- [55] Mohr-Jensen C., Steinhausen HC : A meta-analysis and systematic review of the risks associated with childhood attention-deficit hyperactivity disorder on long-term outcome of arrests, convictions, and incarcerations. *Clinical psychology review* 2016;48 32-42 [Journal](#)
- [56] Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD : A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(5):601-610 [Journal](#)
- [57] Shaw M., Hodgkins P., Caci H., Young S., Kahle J., Woods AG, Arnold LE : A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC medicine* 2012;10 99-7015-10-99 [Journal](#)
- [58] Uchida M., Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J. : Adult Outcome of ADHD: An Overview of Results From the MGH Longitudinal Family Studies of Pediatrally and Psychiatrically Referred Youth With and Without ADHD of Both Sexes. *Journal of attention disorders* 2018;22(6):523-534 [Journal](#)
- [59] Wilens TE : Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2003;63(22):2395-2411 [Journal](#)
- [60] Wilens TE, Adamson J., Monuteaux MC, Faraone SV, Schillinger M., Westerberg D., Biederman J. : Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2008;162(10):916-921 [Journal](#)
- [61] Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9194 af 11/04/2013 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet, 2013; [Link](#)
- [62] Biederman J., Faraone SV, Spencer TJ, Mick E., Monuteaux MC, Aleardi M. : Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67(4):524-540

- [63] Franke B., Michelini G., Asherson P., Banaschewski T., Bilbow A., Buitelaar JK, Cormand B., Faraone SV, Ginsberg Y., Haavik J., Kuntsi J., Larsson H., Lesch KP, Ramos-Quiroga JA, Rethelyi JM, Ribases M., Reif A. : Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2018;28(10):1059-1088 [Journal](#)
- [64] Galera C., Melchior M., Chastang JF, Bouvard MP, Fombonne E. : Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychological medicine* 2009;39(11):1895-1906 [Journal](#)
- [65] Klein RG, Mannuzza S., Olazagasti MA, Roizen E., Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX : Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(12):1295-1303 [Journal](#)
- [66] Mannuzza S., Klein RG, Bessler A., Malloy P., LaPadula M. : Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(7):565-576
- [67] Barkley RA : Hyperactive Child Syndrome and Estimated Life Expectancy at Young Adult follow-up: The role of ADHD Persistence and Other Potential Predictors. *Journal of Attention Disorders* In press;
- [68] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Flerumættede fedtsyrer. København: Sundhedsstyrelsen, 2015.. [Link](#)
- [69] NKR ADHD hos børn og unge - opdatering. Metaanalyse, Flerumættede fedtsyre, 2018. Kan tilgås på SST.dk .
- [70] Bloch MH, Qawasmi A. : Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50 991-1000 [Link](#)
- [71] Gillies D., Sinn JK, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ : Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7 CD007986 [PubMed Journal Link](#)
- [72] Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. : Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13 323-332 [PubMed Journal Link](#)
- [73] Johnson M., Mansson JE, Ostlund S., Fransson G., Areskog B., Hjalmarsen K., Landgren M., Kadesjo B., Gillberg C. : Fatty acids in ADHD: plasma profiles in a placebo-controlled study of Omega 3/6 fatty acids in children and adolescents. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 2012;4 199-204 [Journal Link](#)
- [74] Kean JD, Camfield D., Sarris J., Kras M., Silberstein R., Scholey A., Stough C. : A randomized controlled trial investigating the effects of PCSO-524(registered trademark), a patented oil extract of the New Zealand green lipped mussel (*Perna canaliculus*), on the behaviour, mood, cognition and neurophysiology of children and adolescents (aged 6-14 years) experiencing clinical and sub-clinical levels of hyperactivity and inattention: Study protocol ACTRN12610000978066. *Nutrition Journal* 2013;12 [Link](#)
- [75] Millichap JG, Yee MM : The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2012;129 330-337 [PubMed Journal Link](#)
- [76] Milte CM, Parletta N., Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC : Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2012;28 670-677 [Link](#)
- [77] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)

- [78] Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S., Daley D., Ferrin M., Holtmann M., Stevenson J., Danckaerts M., van DO, Dopfner M., Dittmann RW, Simonoff E., Zuddas A., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Hollis C., Konofal E., Lecendreux M., Wong IC, Sergeant J. : Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry* 2013;170 275-289 [Journal](#)
- [79] Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH : The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *Journal of abnormal child psychology* 1987;15(1):75-90
- [80] Arnold LE, Kleykamp D., Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K. : Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biological psychiatry* 1989;25(2):222-228 [Journal](#)
- [81] Assareh M., Davari Ashtiani R., Khademi M., Jazayeri S., Rai A., Nikoo M. : Efficacy of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of attention disorders* 2017;21(1):78-85 [Journal](#)
- [82] Belanger SA, Vanasse M., Spahis S., Sylvestre MP, Lippe S., L'heureux F., Ghadirian P., Vanasse CM, Levy E. : Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatrics & child health* 2009;14(2):89-98
- [83] Bos DJ, Oranje B., Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmair H., Koletzko B., de Sain-van der Velden MG, Eilander A., Hoeksma M., Durston S. : Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2015;40(10):2298-2306 [Journal](#)
- [84] Brue AW, Oakland TD, Evans RA : The use of a dietary supplement combination and an essential fatty acid as an alternative and complementary treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. (5) 2001;5 187-194
- [85] Dashti N., Hekmat H., Soltani HR, Rahimdel A., Javaherchian M. : Comparison of therapeutic effects of omega-3 and methylphenidate (ritalin((R))) in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences* 2014;8(4):7-11
- [86] Dubnov-Raz G., Khoury Z., Wright I., Raz R., Berger I. : The effect of alpha-linolenic acid supplementation on ADHD symptoms in children: a randomized controlled double-blind study. *Frontiers in human neuroscience* 2014;8 780 [Journal](#)
- [87] Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U., Duchon K., Landgren M., Malmberg K., Pelling H., Strandvik B., Karlsson T. : EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2010;99(10):1540-1549 [Journal](#)
- [88] Hirayama S., Hamazaki T., Terasawa K. : Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *European journal of clinical nutrition* 2004;58(3):467-473 [Journal](#)
- [89] Hirayama S., Terasawa K., Rabeler R., Hirayama T., Inoue T., Tatsumi Y., Purpura M., Jager R. : The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 2014;27 Suppl 2 284-291 [Journal](#)
- [90] Johnson M., Ostlund S., Fransson G., Kadesjo B., Gillberg C. : Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *Journal of attention disorders* 2009;12(5):394-401 [Journal](#)
- [91] Manor I., Magen A., Keidar D., Rosen S., Tasker H., Cohen T., Richter Y., Zaaroor-Regev D., Manor Y., Weizman A. : Safety of phosphatidylserine containing omega3 fatty acids in ADHD children: a double-blind placebo-controlled trial followed by an open-label extension. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2013;28(6):386-391 [Journal](#)

- [92] Manor I., Magen A., Keidar D., Rosen S., Tasker H., Cohen T., Richter Y., Zaaroor-Regev D., Manor Y., Weizman A. : The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2012;27(5):335-342 [Journal](#)
- [93] Milte CM, Parletta N., Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR : Increased Erythrocyte Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Are Associated With Improved Attention and Behavior in Children With ADHD in a Randomized Controlled Three-Way Crossover Trial. *Journal of attention disorders* 2015;19(11):954-964 [Journal](#)
- [94] Moghaddam MF, Shamekhi M., Rakhshani T. : Effectiveness of methylphenidate and PUFA for the treatment of patients with ADHD: A double-blinded randomized clinical trial. *Electronic physician* 2017;9(5):4412-4418 [Journal](#)
- [95] Perera H., Jeewandara KC, Seneviratne S., Guruge C. : Combined omega3 and omega6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of child neurology* 2012;27(6):747-753 [Journal](#)
- [96] Raz R., Carasso RL, Yehuda S. : The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(2):167-177 [Journal](#)
- [97] Salehi B., Mohammadbeigi A., Sheykholeslam H., Moshiri E., Dorreh F. : Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of research in pharmacy practice* 2016;5(1):22-26 [Journal](#)
- [98] Sinn N., Bryan J. : Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 2007;28(2):82-91 [Journal](#)
- [99] Stevens L., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A., Zentall SS, Arnold LE, Burgess JR : EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003;38(10):1007-1021
- [100] Vaisman N., Kaysar N., Zaruk-Adasha Y., Pelled D., Brichon G., Zwingelstein G., Bodennec J. : Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008;87(5):1170-1180 [Journal](#)
- [101] Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics* 2001;139(2):189-196 [Journal](#)
- [102] Widenhorn-Muller K., Schwanda S., Scholz E., Spitzer M., Bode H. : Effect of supplementation with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2014;91(1-2):49-60 [Journal](#)
- [103] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - diæter uden fravestof. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
- [104] Bloch MH, Qawasmi A. : Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50 991-1000 [Journal](#)
- [105] Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. : Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13 323-332 [Journal](#)

[106] Millichap JG, Yee MM : The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2012;129 330-337 [Journal](#)

[107] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)

[108] Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S., Daley D., Ferrin M., Holtmann M., Stevenson J., Danckaerts M., van DO, Dopfner M., Dittmann RW, Simonoff E., Zuddas A., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Hollis C., Konofal E., Lecendreux M., Wong IC, Sergeant J. : Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. The American Journal of Psychiatry 2013;170 275-289 [Journal](#)

[109] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Diæter uden sukker. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[110] National klinisk retningslinje - ADHD hos børn og unge. Metaanalyse. Diæter uden sukker. Sundhedsstyrelsen, 2014.

[111] Bachorowski JA, Newman JP, Nichols SL, Gans DA, Harper AE, Taylor SL : Sucrose and delinquency: behavioral assessment. Pediatrics 1990;86 244-253 [Pubmed Link](#)

[112] Behar D., Rapoport JL, Adams AA, Berg CK, Cornblath M. : Sugar challenge testing with children considered behaviourally "sugar reactive." Nutrition and Behavior 1984;1 277-288

[113] Ferguson HB, Stoddart C., Simeon JG : Double-blind challenge studies of behavioral and cognitive effects of sucrose-aspartame ingestion in normal children. Nutrition reviews 1986;44 Suppl 144-150 [Pubmed Link](#)

[114] Gans DA, Harper AE, Bachorowski JA, Newman JP, Shrago ES, Taylor SL : Sucrose and delinquency: oral sucrose tolerance test and nutritional assessment. Pediatrics 1990;86 254-262 [Pubmed Link](#)

[115] Goldman JA, Lerman RH, Contois JH, Udall JNJ : Behavioral effects of sucrose on preschool children. Journal of abnormal child psychology 1986;14 565-577 [Pubmed Link](#)

[116] Gross MD : Effect of sucrose on hyperkinetic children. Pediatrics 1984;74 876-878 [Pubmed Link](#)

[117] Kruesi MJ, Rapoport JL, Cummings EM, Berg CJ, Ismond DR, Flament M., Yarrow M., Zahn-Waxler C. : Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. The American Journal of Psychiatry 1987;144 1487-1490 [Pubmed Link](#)

[118] Mahan LK, Chase M., Furukawa CT, Sulzbacher S., Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW : Sugar "allergy" and children's behavior. Annals of Allergy 1988;61 453-458 [Pubmed Link](#)

[119] Bachorowski JA, Newman JP, Nichols SL, Gans DA, Harper AE, Taylor SL : Sucrose and delinquency: behavioral assessment. Pediatrics 1990;86 244-253 [Pubmed Link](#)

[120] Behar D., Rapoport JL, Adams AA, Berg CK, Cornblath M. : Sugar challenge testing with children considered behaviourally "sugar reactive." Nutrition and Behavior 1984;1 277-288

[121] Ferguson HB, Stoddart C., Simeon JG : Double-blind challenge studies of behavioral and cognitive effects of sucrose-aspartame ingestion in normal children. Nutrition reviews 1986;44 Suppl 144-150 [Pubmed Link](#)

[122] Gans DA, Harper AE, Bachorowski JA, Newman JP, Shrago ES, Taylor SL : Sucrose and delinquency: oral sucrose tolerance test and

nutritional assessment. *Pediatrics* 1990;86 254-262 [Pubmed Link](#)

[123] Goldman JA, Lerman RH, Contois JH, Udall JNJ : Behavioral effects of sucrose on preschool children. *Journal of abnormal child psychology* 1986;14 565-577

[124] Gross MD : Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics* 1984;74 876-878 [Pubmed Link](#)

[125] Kruesi MJ, Rapoport JL, Cummings EM, Berg CJ, Ismond DR, Flament M., Yarrow M., Zahn-Waxler C. : Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *The American Journal of Psychiatry* 1987;144 1487-1490

[126] Mahan LK, Chase M., Furukawa CT, Sulzbacher S., Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW : Sugar "allergy" and children's behavior. *Annals of Allergy* 1988;61 453-458 [Pubmed Link](#)

[127] Milich R., Pelham WE : Effects of sugar ingestion on the classroom and playground behavior of attention deficit disordered boys. *Journal of consulting and clinical psychology* 1986;54 714-718

[128] Rosen LA, Booth SR, Bender ME, McGrath ML, Sorrell S., Drabman RS : Effects of sugar (sucrose) on children's behavior. *J.Consult Clin.Psychol.* 1988;56 583-589

[129] Roshon MS, Hagen RL : Sugar consumption, locomotion, task orientation, and learning in preschool children. *Journal of abnormal child psychology* 1989;17 349-357

[130] Saravis S., Schachar R., Zlotkin S., Leiter LA, Anderson GH : Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics* 1990;86 75-83 [Pubmed Link](#)

[131] Wender EH, Solanto MV : Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics* 1991;88 960-966 [Pubmed Link](#)

[132] Wolraich M., Milich R., Stumbo P., Schultz F. : Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J.Pediatr.* 1985;106 675-682

[133] Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC : Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N.Engl.J.Med.* 1994;330 301-307

[134] Wolraich ML, Wilson DB, White JW : The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274 1617-1621

[135] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Computerbaseret kognitiv træning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[136] Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA : Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2004;18 543-555 [Pubmed Journal Link](#)

[137] Gopin CB, Healey DM : The Neural and Neurocognitive Determinants of ADHD. *Journal of Infant, Child, and Adolescent Psychotherapy* 2011;10 13-31 [Journal](#)

[138] Green CT, Long DL, Green D., Iosif AM, Dixon JF, Miller MR, Fassbender C., Schweitzer JB : Will Working Memory Training Generalize to Improve Off-Task Behavior in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?. *Neurotherapeutics* 2012;9 639-648

- [139] Johnston MV : Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15 94-101 [Journal](#)
- [140] Krabbendam L., Arts B., van Os J., Aleman A. : Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr.Res.* 2005;80 137-149
- [141] McGurk SR, Mueser KT : Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophrenia research* 2004;70 147-173 [Journal](#)
- [142] Melby-Lervag M., Hulme C. : Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental psychology* 2013;49 270-291 [Journal](#)
- [143] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)
- [144] Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S., Daley D., Ferrin M., Holtmann M., Stevenson J., Danckaerts M., van DO, Dopfner M., Dittmann RW, Simonoff E., Zuddas A., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Hollis C., Konofal E., Lecendreux M., Wong IC, Sergeant J. : Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry* 2013;170 275-289 [Journal](#)
- [145] Tamm L., Epstein JN, Peugh JL, Nakonezny PA, Hughes CW : Preliminary data suggesting the efficacy of attention training for school-aged children with ADHD. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2013;4 16-28
- [146] Toplak ME, Connors L., Shuster J., Knezevic B., Parks S. : Review of cognitive, cognitive-behavioral, and neural-based interventions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Clinical psychology review* 2008;28 801-823 [Journal](#)
- [147] NKR ADHD børn og unge - opdatering Metaanalyse Computerbaseret kognitiv træning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.
- [148] Azami S, Moghadas A, SohrabiEsmrood F, Nazifi M, Mirmohamad M, Hemmati F, Ahmadi A, Hamzehpoor P, Khari S, Lakes K : A pilot randomized controlled trial comparing computer-assisted cognitive rehabilitation, stimulant medication, and an active control in the treatment of ADHD. *Child and Adolescent Mental Health* 2016;21(4):217-224
- [149] Bigorra A, Garolera M, Guijarro S, Hervas A : Long-term far-transfer effects of working memory training in children with ADHD: A randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry* 2016;25(8):853-867
- [150] Bikic A, Christensen TO, Leckman JF, Bilenberg N, Dalsgaard S : A double-blind randomized pilot trial comparing computerized cognitive exercises to tetris in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nordic Journal of Psychiatry* 2017;71(6):455-464
- [151] Chacko A., Bedard AC, Marks DJ, Feirsen N., Uderman JZ, Chimiklis A., Rajwan E., Cornwell M., Anderson L., Zwilling A., Ramon M. : A randomized clinical trial of Cogmed Working Memory Training in school-age children with ADHD: a replication in a diverse sample using a control condition. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 2014;55(3):247-255
- [152] Dovis S., Van DO, Wiers RW, Prins PJ : Improving executive functioning in children with ADHD: training multiple executive functions within the context of a computer game. a randomized double-blind placebo controlled trial. *PloS one* 2015;10(4):e0121651 [Journal](#)
- [153] Johnstone SJ, Roodenrys S., Blackman R., Johnston E., Loveday K., Mantz S., Barratt MF : Neurocognitive training for children with and without AD/HD. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 2012;4(1):11-23 [Journal](#)
- [154] Johnstone SJ, Roodenrys S., Phillips E., Watt AJ, Mantz S. : A pilot study of combined working memory and inhibition training for children

with AD/HD. Attention deficit and hyperactivity disorders 2010;2(1):31-42 [Journal](#)

[155] Klingberg T., Fernell E., Olesen PJ, Johnson M., Gustafsson P., Dahlstrom K., Gillberg CG, Forssberg H., Westerberg H. : Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2005;44(2):177-186 [Journal](#)

[156] Rabiner DL, Murray DW, Skinner AT, Malone PS : A randomized trial of two promising computer-based interventions for students with attention difficulties. Journal of abnormal child psychology 2010;38(1):131-142 [Journal](#)

[157] Shalev L., Tsal Y., Mevorach C. : Computerized progressive attentional training (CPAT) program: effective direct intervention for children with ADHD. Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence 2007;13(4):382-388 [Journal](#)

[158] Steiner NJ, Sheldrick RC, Gotthelf D., Perrin EC : Computer-based attention training in the schools for children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary trial. Clinical pediatrics 2011;50(7):615-622 [Journal](#)

[159] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - social færdighedstræning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[160] Landau S, Moore LA : Social Skills Deficits in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. School Psych Rev 1991;20 235-251

[161] Nigg JT, Casey BJ : An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. Dev Psychopathol 2005;17 785-806 [Journal](#)

[162] Storebo OJ, Gluud C., Winkel P, Simonsen E. : 3380035; Social-skills and parental training plus standard treatment versus standard treatment for children with ADHD--the randomised SOSTRA trial. PLoS One 2012;7 e37280 [Journal](#)

[163] Storebo OJ, Skoog M., Damm D., Thomsen PH, Simonsen E., Gluud C. : Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. Cochrane Database Syst Rev 2011;2011/12/14 CD008223 [Journal](#)

[164] Whalen CK, Henker B : The social worlds of hyperactive (ADDH) children. Clinical psychology review 1985;5 447-478 [Journal](#)

[165] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Social færdighedstræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

[166] Abikoff H., Hechtman L., Klein RG, Gallagher R., Fleiss K., Etcovitch J., Cousins L., Greenfield B., Martin D., Pollack S. : Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004;43(7):820-829 [Journal](#)

[167] Antshel KM, Remer R. : Social skills training in children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized-controlled clinical trial. Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53 2003;32(1):153-165 [Journal](#)

[168] Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L., Hinshaw SP, Hoza B., Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Richters JE, Schiller E., Severe JB, Swanson JM, Vereen D., Wells KC : NIMH collaborative multimodal treatment study of children with ADHD (MTA): Design, methodology, and protocol evolution. J Atten Disord 1997;2(3):141-158 [Journal Link](#)

[169] Azad M, Asli FS, Arefi M, Farhadi T, Fakkar A : The effectiveness of meta-cognitive knowledge on reduced hyperactivity and improved attention in children afflicted with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in the primary school [Farsi (Iranian)] . Advances in

Cognitive Science 16(1):49-57

[170] Bernstein MD : Friendships of children with ADHD: Exploring a parent friendship coaching intervention. The University of Maine (Dissertation Abstracts International (DAI-B 76/04(E)) 2015;

[171] Bloomquist ML, August GJ, Ostrander R. : Effects of a school-based cognitive-behavioral intervention for ADHD children. Journal of abnormal child psychology 1991;19(5):591-605

[172] Bul KC, Kato PM, Van der Oord S, Danckaerts M., Vreeke LJ, Willems A., van Oers HJ, Van Den Heuvel R., Birnie D., Van Amelsvoort TA, Franken IH, Maras A. : Behavioral Outcome Effects of Serious Gaming as an Adjunct to Treatment for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. Journal of medical Internet research 2016;18(2):e26 [Journal](#)

[173] Choi ES, Lee WK : Comparative effects of emotion management training and social skills training in Korean children with ADHD. Journal of attention disorders 2015;19(2):138-146 [Journal](#)

[174] Cohen NJ, Sullivan J., Minde K., Novak C., Helwig C. : Evaluation of the relative effectiveness of methylphenidate and cognitive behavior modification in the treatment of kindergarten-aged hyperactive children. Journal of abnormal child psychology 1981;9(1):43-54

[175] Evans SW, Langberg JM, Schultz BK, Vaughn A., Altaye M., Marshall SA, Zoromski AK : Evaluation of a school-based treatment program for young adolescents with ADHD. Journal of consulting and clinical psychology 2016;84(1):15-30 [Journal](#)

[176] Hannesdottir DK, Ingvarsdottir E., Bjornsson A. : The OutSMARTers Program for Children With ADHD. Journal of attention disorders 2017;21(4):353-364 [Journal](#)

[177] Meftagh SD, Najimi A., Mohammadi N., Ghanizadeh A., Rahimi C., Amini MM : The most effective intervention for attention deficit-hyperactivity disorder: using continuous performance test. Psychiatria Danubina 2014;26(2):165-171

[178] Pfiffner LJ, Hinshaw SP, Owens E., Zalecki C., Kaiser NM, Villodas M., McBurnett K. : A two-site randomized clinical trial of integrated psychosocial treatment for ADHD-inattentive type. Journal of consulting and clinical psychology 2014;82(6):1115-1127 [Journal](#)

[179] Pfiffner LJ, McBurnett K. : Social skills training with parent generalization: treatment effects for children with attention deficit disorder. Journal of consulting and clinical psychology 1997;65(5):749-757

[180] Pfiffner LJ, Rooney M., Haack L., Villodas M., Delucchi K., McBurnett K. : A Randomized Controlled Trial of a School-Implemented School-Home Intervention for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Impairment. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2016;55(9):762-770 [Journal](#)

[181] Pfiffner LJ, Yee Mikami A., Huang-Pollock C., Easterlin B., Zalecki C., McBurnett K. : A randomized, controlled trial of integrated home-school behavioral treatment for ADHD, predominantly inattentive type. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2007;46(8):1041-1050 [Journal](#)

[182] Qian Y., Chen M., Shuai L., Cao QJ, Yang L., Wang YF : Effect of an Ecological Executive Skill Training Program for School-aged Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Clinical Trial. Chinese medical journal 2017;130(13):1513-1520 [Journal](#)

[183] Schramm SA, Hennig T, Linderkamp F : Training Problem Solving and Organizational Skills in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. Journal of Cognitive Education and Psychology 2016;15(3):391-411 [Link](#)

- [184] Storebo OJ, Gluud C., Winkel P., Simonsen E. : Social-skills and parental training plus standard treatment versus standard treatment for children with ADHD--the randomised SOSTRA trial. *PloS one* 2012;7(6):e37280 [Journal](#)
- [185] Tabaieian S, Raziieh K, Mehrdad A, Sholeh N, Hamid T, Molavi H : Effectiveness of social skills training on social competence on primary school children with ADHD. [Farsi (Iranian)]. *Journal of Psychology* 2010;(4):362-376
- [186] Tutty S., Gephart H., Wurzbacher K. : Enhancing behavioral and social skill functioning in children newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder in a pediatric setting. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 2003;24(1):51-57
- [187] van der Oord S., Prins PJ, Oosterlaan J., Emmelkamp PM : Does brief, clinically based, intensive multimodal behavior therapy enhance the effects of methylphenidate in children with ADHD?. *European child & adolescent psychiatry* 2007;16(1):48-57 [Journal](#)
- [188] Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Belin P., Li T., Babocsai L., Humphery H., Pariseau ME, Babinski DE, Hoffman MT, Haak JL, Mazzant JR, Fabiano GA, Pettit JW, Fallahazad N., Pelham WE : A Randomized Clinical Trial of an Integrative Group Therapy for Children With Severe Mood Dysregulation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2016;55(3):196-207 [Journal](#)
- [189] Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Pelham WE, Draganac-Cardona L., Rotella B., Ryan L. : Effects of atomoxetine with and without behavior therapy on the school and home functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2010;71(11):1535-1551 [Journal](#)
- [190] Wilkes-Gillan S, Bundy A, Cordier R, Lincoln M, Chen Y-W : A Randomised Controlled Trial of a Play-Based Intervention to Improve the Social Play Skills of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2016;11(8):e0160558
- [191] Yuk-chi S. : Effectiveness of Methylphenidate and Combined Treatment (Methylphenidate and Psychosocial Treatment) for Chinese Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Community Mental Health Center (PhD theses). Hong Kong: The Chinese University of Hong Kong 2005;
- [192] NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Forældretræning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
- [193] Abrahamse ME, Junger M., Chavannes EL, Coelman FJG, Boer F., Lindauer RJL : Parental-child interaction therapy for preschool children with disruptive behaviour problems in the Netherlands. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2012;6 [Journal Link](#)
- [194] Axberg U., Broberg AG : Evaluation of "The Incredible Years" in Sweden: The transferability of an American parent-training program to Sweden. *Scandinavian Journal of Psychology* 2012;53 224-232
- [195] Chacko A., Wymbs BT, Chimiklis A., Wymbs FA, Pelham WE : Evaluating a comprehensive strategy to improve engagement to group-based behavioral parent training for high-risk families of children with ADHD. *Journal of abnormal child psychology* 2012;40 1351-1362 [Journal](#)
- [196] Chronis-Tuscano A., Clarke TL, O'Brien KA, Raggi VL, Diaz Y., Mintz AD, Rooney ME, Knight LA, Seymour KE, Thomas SR, Seeley J., Kosty D., Lewinsohn P. : Development and preliminary evaluation of an integrated treatment targeting parenting and depressive symptoms in mothers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of consulting and clinical psychology* 2013;81 918-925
- [197] Daley D, O'Brien M : A small-scale randomized controlled trial of the self-help version of the New Forest Parent Training Programme for children with ADHD symptoms. *European child & adolescent psychiatry* 2013;22 543-552 [Journal](#)
- [198] Fabiano GA, Pelham WE, Cunningham CE, Yu J., Gangloff B., Buck M., Linke S., Gormley M., Gera S. : A waitlist-controlled trial of behavioral parent training for fathers of children with ADHD. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53* 2012;41 337-345 [Journal](#)

- [199] Fallone GP : Treatment for Maternal Distress as an Adjunct to Parent-Training for Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. 1998;
- [200] Herbert SD, Harvey EA, Roberts JL, Wichowski K., Lugo-Candelas C. : A Randomized Controlled Trial of a Parent Training and Emotion Socialization Program for Families of Hyperactive Preschool-Aged Children. Behavior Therapy 2013;44 302-316
- [201] Jans T., Graf E., Jacob C., Zwanzger U., Gross-Lesch S., Matthies S., Perlov E., Hennighausen K., Jung M., Rosler M., Schulte-Altedorneburg M., von Gontard A., Hanig S., Sobanski E., Alm B., Poustka L., Bliznak L., Colla M., Gentschow L., Burghardt R., Salbach-Andrae H., Becker K., Holtmann M., Freitag C., Warnke A., Philipsen A. : A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: Enrolment and basic characteristics of the study sample. ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders 2013;5 29-40
- [202] Jarrett MA, Ollendick TH : Treatment of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety in children: A multiple baseline design analysis. Journal of consulting and clinical psychology 2012;80 239-244 [Journal](#)
- [203] Laforett D : Commentary on] Review: insufficient evidence available on parent training programmes for ADHD in children. Evidence Based Mental Health 2012;15 73-73 [Link](#)
- [204] McGilloway S., Ni Mhaille G., Bywater T., Furlong M., Leckey Y., Kelly P., Comiskey C., Donnelly M. : A parenting intervention for childhood behavioral problems: a randomized controlled trial in disadvantaged community-based settings. Journal of consulting and clinical psychology 2012;80 116-127 [Journal](#)
- [205] Mikami AY, Lerner MD, Griggs MS, McGrath A., Calhoun CD : 2903643; Parental influence on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Results of a pilot intervention training parents as friendship coaches for children. Journal of abnormal child psychology 2010;38 737-749 [Journal](#)
- [206] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)
- [207] Ostberg M., Rydell AM : An efficacy study of a combined parent and teacher management training programme for children with ADHD. Nordic journal of psychiatry 2012;66 123-130 [Journal](#)
- [208] Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S., Daley D., Ferrin M., Holtmann M., Stevenson J., Danckaerts M., van DO, Dopfner M., Dittmann RW, Simonoff E., Zuddas A., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Hollis C., Konofal E., Lecendreux M., Wong IC, Sergeant J. : Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. The American Journal of Psychiatry 2013;170 275-289 [Journal](#)
- [209] Sonuga-Barke E., Daley D., Thompson M. : Does maternal ADHD reduce the effectiveness of parent training for preschool children's ADHD?. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2002;41 696-702
- [210] Tempel AB, Wagner SM, McNeil CB : Behavioral Parent Training Skills and Child Behavior: The Utility of Behavioral Descriptions and Reflections. Child & Family Behavior Therapy 2013;35 25-40 [Journal](#)
- [211] van den Hoofdakker, Nauta MH, Dijck-Brouwer D., van DV, Sytma S., Emmelkamp PM, Minderaa RB, Hoekstra PJ : Dopamine transporter gene moderates response to behavioral parent training in children with ADHD: a pilot study. Developmental psychology 2012;48 567-574 [Journal](#)
- [212] van den Hoofdakker, van der Veen, Sytma S., Emmelkamp PM, Minderaa RB, Nauta MH : Effectiveness of behavioral parent training for children with ADHD in routine clinical practice: a randomized controlled study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2007;46 1263-1271 [Journal](#)

- [213] Zwi M., Jones H., Thorgaard C., York A., Dennis JA : Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011/12/14 CD003018 [Journal](#)
- [214] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Forældretræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.
- [215] Aghebati A., Gharraee B., Hakim Shoshtari M., Gohari MR : Triple p-positive parenting program for mothers of ADHD children. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences* 2014;8(1):59-65
- [216] Alma AU, Lau Kam-Mei, Wong AH, Candy L, Cynthia L, Joseph L, Lee YK : The Efficacy of a Group Triple P (Positive Parenting Program) for Chinese Parents with a Child Diagnosed with ADHD in Hong Kong: A Pilot Randomised Controlled Study. *Australian Psychologist* 2014;49(3):151-162 [Journal Link](#)
- [217] Bai GN, Wang YF, Yang L., Niu WY : Effectiveness of a focused, brief psychoeducation program for parents of ADHD children: improvement of medication adherence and symptoms. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2015;11 2721-2735 [Journal](#)
- [218] Blakemore B, Shindler S, Conte R : A problem solving training program for parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of School Psychology* 1993;9(1):66-85 [Journal](#)
- [219] Dose C., Hautmann C., Buerger M., Schuermann S., Woitecki K., Doepfner M. : Telephone-assisted self-help for parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder who have residual functional impairment despite methylphenidate treatment: a randomized controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2017;58(6):682-690 [Journal](#)
- [220] Fallone GP : Treatment for Maternal Distress as an Adjunct to Parent-Training for Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Memphis TN: University of Memphis 1998;
- [221] Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L., Corbett-Dick P., Pan X., Hollway JA, Buchan-Page KA, Silverman LB, Brown NV, Rice RR, Hellings J., Mruzek DW, McAuliffe-Bellin S., Hurt EA, Ryan MM, Levato L., Smith T. : Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2015;54(11):905-915 [Journal](#)
- [222] Lehner-Dua LL : The Effectiveness of Russell A Barkley's Parent Training Program on Parents with School-Aged Children who have ADHD on their Perceived Severity of ADHD, Stress, and Sense of Competence (PhD dissertation).. Hempstead, NY:: Hofstra University 2001;
- [223] Mikami AY, Jack A., Emeh CC, Stephens HF : Parental influence on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Relationships between parent behaviors and child peer status. *Journal of abnormal child psychology* 2010;38(6):721-736 [Journal](#)
- [224] Mikami AY, Lerner MD, Griggs MS, McGrath A., Calhoun CD : Parental influence on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Results of a pilot intervention training parents as friendship coaches for children. *Journal of abnormal child psychology* 2010;38(6):737-749 [Journal](#)
- [225] Montoya A., Hervas A., Fuentes J., Cardo E., Polavieja P., Quintero J., Tannock R. : Cluster-randomized, controlled 12-month trial to evaluate the effect of a parental psychoeducation program on medication persistence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2014;10 1081-1092 [Journal](#)
- [226] Pfiffner LJ, Hinshaw SP, Owens E., Zalecki C., Kaiser NM, Villodas M., McBurnett K. : A two-site randomized clinical trial of integrated psychosocial treatment for ADHD-inattentive type. *Journal of consulting and clinical psychology* 2014;82(6):1115-1127 [Journal](#)
- [227] Steeger CM, Gondoli DM, Gibson BS, Morrissey RA : Combined cognitive and parent training interventions for adolescents with ADHD and their mothers: A randomized controlled trial. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and*

adolescence 2016;22(4):394-419 [Journal](#)

[228] van den Hoofdakker BJ, van der Veen-Mulders L, Sytema S, Emmelkamp PM, Minderaa RB, Nauta MH : Effectiveness of behavioral parent training for children with ADHD in routine clinical practice: a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(10):1263-1271 [Journal](#)

[229] Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL : Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clinical therapeutics* 2007;29 450-463

[230] Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D. : Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. *CNS Drugs* 2013;2013/08/21 [Journal](#)

[231] Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M., Hamdani M., Ferreira-Cornwell M., Squires L. : Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50 395-405 [Journal](#)

[232] NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)

[233] Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Adeyi B. : Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: sex and age effects and effect size across the day. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2010;4 32 [Journal](#)

[234] Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) : Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af ADHD. RADS, 2016; [Link](#)

[235] Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9194 af 11/04/2013 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet, 2013. [Link](#)

[236] Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G., Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ : Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005;65(12):1941-1949 [Journal](#)

[237] Bedard AC, Stein MA, Halperin JM, Krone B., Rajwan E., Newcorn JH : Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2015;56(1):40-48 [Journal](#)

[238] Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N., Dittmann R., Emslie GJ, Kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ, Atomoxetine ADHD Study Group : Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110(6):e75

[239] Block SL, Kelsey D., Coury D., Lewis D., Quintana H., Sutton V., Schuh K., Allen AJ, Sumner C. : Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clinical pediatrics* 2009;48(7):723-733 [Journal](#)

[240] Borcharding BG, Keysor CS, Rapoport JL, Elia J., Amass J. : Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs: is there a common vulnerability?. *Psychiatry research* 1990;33(1):83-94 [Journal](#)

[241] Brown RT, Perwien A., Faries DE, Kratochvil CJ, Vaughan BS : Atomoxetine in the management of children with ADHD: effects on quality of life and school functioning. *Clinical pediatrics* 2006;45(9):819-827 [Journal](#)

- [242] Cetin FH, Torun YT, Taner YI : Atomoxetine versus oros methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A six-month follow up study for efficacy and adverse effects. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2015;35(2):88-96
- [243] Childress AC, Kollins SH, Cutler AJ, Marraffino A., Sikes CR : Efficacy, Safety, and Tolerability of an Extended-Release Orally Disintegrating Methylphenidate Tablet in Children 6-12 Years of Age with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Laboratory Classroom Setting. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27(1):66-74 [Journal](#)
- [244] Cockcroft K., Ashwal J., Bentley A. : Sleep and daytime sleepiness in methylphenidate medicated and un-medicated children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *African journal of psychiatry* 2009;12(4):275-279
- [245] Coghill DR, Banaschewski T., Lecendreux M., Zuddas A., Dittmann RW, Otero IH, Civil R., Bloomfield R., Squires LA : Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *European child & adolescent psychiatry* 2014;23(2):61-68 [Journal](#)
- [246] Dalsgaard S., Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. : Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *The Lancet Psychiatry* 2015;2(8):702-709
- [247] Dell'Agnello G., Maschietto D., Bravaccio C., Calamoneri F., Masi G., Curatolo P., Besana D., Mancini F., Rossi A., Poole L., Escobar R., Zuddas A., LYCY Study Group : Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2009;19(11):822-834 [Journal](#)
- [248] Dittmann RW, Schacht A., Helsberg K., Schneider-Fresenius C., Lehmann M., Lehmkuhl G., Wehmeier PM : Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2011;21(2):97-110 [Journal](#)
- [249] Donnelly M., Rapoport JL, Ismond DR : Fenfluramine treatment of childhood attention deficit disorder with hyperactivity: a preliminary report. *Psychopharmacology bulletin* 1986;22(1):152-154
- [250] Escobar R., Montoya A., Polavieja P., Cardo E., Artigas J., Hervas A., Fuentes J. : Evaluation of patients' and parents' quality of life in a randomized placebo-controlled atomoxetine study in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(3):253-263 [Journal](#)
- [251] Garg J., Arun P., Chavan BS : Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder. *Indian pediatrics* 2014;51(7):550-554
- [252] Gau SS, Huang YS, Soong WT, Chou MC, Chou WJ, Shang CY, Tseng WL, Allen AJ, Lee P. : A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007;17(4):447-460 [Journal](#)
- [253] Geller D., Donnelly C., Lopez F., Rubin R., Newcorn J., Sutton V., Bakken R., Paczkowski M., Kelsey D., Sumner C. : Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(9):1119-1127 [Journal](#)
- [254] Giblin JM, Strobel AL : Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *Journal of attention disorders* 2011;15(6):491-498 [Journal](#)
- [255] Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL : Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatric neurology* 2001;24(2):99-102 [Journal](#)

- [256] Hervas A., Huss M., Johnson M., McNicholas F., van Stralen J., Sreckovic S., Lyne A., Bloomfield R., Sikirica V., Robertson B. : Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2014;24(12):1861-1872 [Journal](#)
- [257] Joseph A., Ayyagari R., Xie M., Cai S., Xie J., Huss M., Sikirica V. : Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *European child & adolescent psychiatry* 2017;26(8):875-897 [Journal](#)
- [258] Kaplan S., Heiligenstein J., West S., Busner J., Harder D., Dittmann R., Casat C., Wernicke JF : Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of attention disorders* 2004;8(2):45-52 [Journal](#)
- [259] Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H., Saylor KE, Sutton VK, Gonzales J., Malcolm SK, Schuh KJ, Allen AJ : Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004;114(1):e1-8
- [260] Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS : Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy* 2005;22(5):498-512 [Journal](#)
- [261] Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R., Spencer TJ, Biederman J., Wernicke J., Newcorn JH, Casat C., Milton D., Michelson D. : Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41(7):776-784 [Journal](#)
- [262] Liu Q., Zhang H., Fang Q., Qin L. : Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2017;39(9):854-865 [Journal](#)
- [263] Lu Y., Sjolander A., Cederlof M., D'Onofrio BM, Almqvist C., Larsson H., Lichtenstein P. : Association Between Medication Use and Performance on Higher Education Entrance Tests in Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA psychiatry* 2017;74(8):815-822 [Journal](#)
- [264] Martenyi F., Zavadenko NN, Jarkova NB, Yarosh AA, Soldatenkova VO, Bardenstein LM, Kozlova IA, Neznanov NG, Maslova OI, Petrukhin AS, Sukhotina NK, Zykov VP : Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in Russia. *European child & adolescent psychiatry* 2010;19(1):57-66 [Journal](#)
- [265] Michelson D., Allen AJ, Busner J., Casat C., Dunn D., Kratochvil C., Newcorn J., Sallee FR, Sangal RB, Saylor K., West S., Kelsey D., Wernicke J., Trapp NJ, Harder D. : Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159(11):1896-1901 [Journal](#)
- [266] Michelson D., Faries D., Wernicke J., Kelsey D., Kendrick K., Sallee FR, Spencer T., Atomoxetine ADHD Study Group : Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108(5):E83 [Journal](#)
- [267] Montoya A., Hervas A., Cardo E., Artigas J., Mardomingo MJ, Alda JA, Gastaminza X., Garcia-Polavieja MJ, Gilaberte I., Escobar R. : Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Current medical research and opinion* 2009;25(11):2745-2754 [Journal](#)
- [268] Nemzer ED, Arnold LE, Votolato NA, McConnell H. : Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1986;25(4):509-513

- [269] Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, Michelson D., Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group : Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *The American Journal of Psychiatry* 2008;165(6):721-730 [Journal](#)
- [270] Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G., Yan B., Pliszka S. : Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS drugs* 2017;31(11):999-1014 [Journal](#)
- [271] Pliszka SR, Wilens TE, Bostrom S., Arnold VK, Marraffino A., Cutler AJ, Lopez FA, DeSousa NJ, Sallee FR, Incledon B., Newcorn JH : Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27(6):474-482 [Journal](#)
- [272] Punja S., Shamseer L., Hartling L., Urichuk L., Vandermeer B., Nikles J., Vohra S. : Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2 CD009996 [Journal](#)
- [273] Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K. : Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2014;24(3):130-139 [Journal](#)
- [274] Sangal RB, Owens J., Allen AJ, Sutton V., Schuh K., Kelsey D. : Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29(12):1573-1585
- [275] Schulz KP, Fan J., Bedard AC, Clerkin SM, Ivanov I., Tang CY, Halperin JM, Newcorn JH : Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(9):952-961 [Journal](#)
- [276] Shang CY, Pan YL, Lin HY, Huang LW, Gau SS : An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2015;25(7):566-573 [Journal](#)
- [277] Sharp WS, Walter JM, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, Castellanos FX : ADHD in girls: clinical comparability of a research sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38(1):40-47 [Journal](#)
- [278] Shekim WO, Bylund DB, Alexson J., Glaser RD, Jones SB, Hodges K., Perdue S. : Platelet MAO and measures of attention and impulsivity in boys with attention deficit disorder and hyperactivity. *Psychiatry research* 1986;18(2):179-188 [Journal](#)
- [279] Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, Wang LJ : Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophrenia research* 2015;168(1-2):161-167 [Journal](#)
- [280] Spencer T., Heiligenstein JH, Biederman J., Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, Potter WZ : Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2002;63(12):1140-1147
- [281] Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, Budman CL, Ricardi RK, Leonard HL, Allen AJ, Milton DR, Feldman PD, Kelsey DK, Geller DA, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Kurlan RM, Mintz M. : Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *Journal of attention disorders* 2008;11(4):470-481 [Journal](#)
- [282] Starr HL, Kemner J. : Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *Journal of the National Medical Association* 2005;97(10 Suppl):11S-16S

- [283] Stein D., Pat-Horenczyk R., Blank S., Dagan Y., Barak Y., Gumpel TP : Sleep disturbances in adolescents with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of learning disabilities* 2002;35(3):268-275 [Journal](#)
- [284] Storebo OJ, Pedersen N., Ramstad E., Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, Moreira-Maia CR, Magnusson FL, Holmskov M., Gerner T., Skoog M., Rosendal S., Groth C., Gillies D., Buch Rasmussen K., Gauci D., Zwi M., Kirubakaran R., Hakonsen SJ, Aagaard L., Simonsen E., Gluud C. : Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;5 CD012069 [Journal](#)
- [285] Storebo OJ, Ramstad E., Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M., Holmskov M., Rosendal S., Groth C., Magnusson FL, Moreira-Maia CR, Gillies D., Buch Rasmussen K., Gauci D., Zwi M., Kirubakaran R., Forsbol B., Simonsen E., Gluud C. : Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;(11):CD009885. doi(11):CD009885 [Journal](#)
- [286] Su Y., Yang L., Stein MA, Cao Q., Wang Y. : Osmotic Release Oral System Methylphenidate Versus Atomoxetine for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Chinese Youth: 8-Week Comparative Efficacy and 1-Year Follow-Up. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26(4):362-371 [Journal](#)
- [287] Svanborg P, Thernlund G., Gustafsson PA, Hagglof B., Poole L., Kadesjo B. : Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naïve Swedish children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry* 2009;18(4):240-249 [Journal](#)
- [288] Svanborg P, Thernlund G., Gustafsson PA, Hagglof B., Schacht A., Kadesjo B. : Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry* 2009;18(12):725-735 [Journal](#)
- [289] Takahashi M., Takita Y., Yamazaki K., Hayashi T., Ichikawa H., Kambayashi Y., Koeda T., Oki J., Saito K., Takeshita K., Allen AJ : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(4):341-350 [Journal](#)
- [290] Tzang RF, Wang YC, Yeh CB, Hsu CD, Liang HY, Yang PC, Liu HJ, Huang YS, Cheng H., Hsu YC, Liu SI, Pan CH, Huang YF, Huang CF, Wu YY, Huang YH, Liu HC, Chang HL : Naturalistic exploration of the effect of osmotic release oral system-methylphenidate on remission rate and functional improvement in Taiwanese children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2012;66(1):53-63 [Journal](#)
- [291] Verret C., Gardiner P., Beliveau L. : Fitness level and gross motor performance of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Adapted physical activity quarterly : APAQ* 2010;27(4):337-351
- [292] Wang Y., Zheng Y., Du Y., Song DH, Shin YJ, Cho SC, Kim BN, Ahn DH, Marquez-Caraveo ME, Gao H., Williams DW, Levine LR : Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007;41(3):222-230 [Journal](#)
- [293] Wehmeier PM, Dittmann RW, Banaschewski T., Schacht A. : Does stimulant pretreatment modify atomoxetine effects on core symptoms of ADHD in children assessed by quantitative measurement technology?. *Journal of attention disorders* 2014;18(2):105-116 [Journal](#)
- [294] Wehmeier PM, Schacht A., Ulberstad F., Lehmann M., Schneider-Fresenius C., Lehmkuhl G., Dittmann RW, Banaschewski T. : Does atomoxetine improve executive function, inhibitory control, and hyperactivity? Results from a placebo-controlled trial using quantitative measurement technology. *Journal of clinical psychopharmacology* 2012;32(5):653-660 [Journal](#)
- [295] Wehmeier PM, Schacht A., Wolff C., Otto WR, Dittmann RW, Banaschewski T. : Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*

2011;21(5):433-444 [Journal](#)

[296] Weiss M., Tannock R., Kratochvil C., Dunn D., Velez-Borras J., Thomason C., Tamura R., Kelsey D., Stevens L., Allen AJ : A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(7):647-655 [Journal](#)

[297] Wigal SB, Childress A., Berry SA, Belden H., Walters F., Chappell P., Sherman N., Orazem J., Palumbo D. : Efficacy and Safety of a Chewable Methylphenidate Extended-Release Tablet in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27(8):690-699 [Journal](#)

[298] Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L., 311 Study Group : A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2009;3(1):17 [Journal](#)

[299] Wigal SB, Nordbrock E., Adjei AL, Childress A., Kupper RJ, Greenhill L. : Efficacy of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study. *CNS drugs* 2015;29(4):331-340 [Journal](#)

[300] Wilens TE, Gault LM, Childress A., Kratochvil CJ, Bensman L., Hall CM, Olson E., Robieson WZ, Garimella TS, Abi-Saab WM, Apostol G., Saltarelli MD : Safety and efficacy of ABT-089 in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: results from two randomized placebo-controlled clinical trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50(1):73-84.e1 [Journal](#)

[301] Yildiz O., Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I., Agaoglu B. : Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child psychiatry and human development* 2011;42(3):257-269 [Journal](#)

[302] Zhang H., Du M., Zhuang S. : Impact of long-term treatment of methylphenidate on height and weight of school age children with ADHD. *Neuropediatrics* 2010;41(2):55-59 [Journal](#)

[303] Zhu X., Sun X., Zhang Y., Liu K., Zhao L. : A randomized parallel-controlled study of curative effect and safety of atomoxetine and methylphenidate in treatment of ADHD in children. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2017;10 9576-9582

[304] Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M : Consequences of ADHD medication use for children's outcome. *Journal Health Economics* 2014;37 137-151 [Journal](#)

[305] Jensen PS, Arnold LE, Richters JE, Severe JB, Vereen D, Vitiello B : A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(12):1073-1086

[306] Arnold LE, Lindsay RL, Conners CK, Wigal SB, Levine AJ, Johnson DE, West SA, Sangal RB, Bohan TP, Zeldis JB : A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2004;14(4):542-554 [Journal](#)

[307] Biederman J., Quinn D., Weiss M., Markabi S., Weidenman M., Edson K., Karlsson G., Pohlmann H., Wigal S. : Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatric drugs* 2003;5(12):833-841 [Journal](#)

[308] Brown RT, Wynne ME, Medenis R. : Methylphenidate and cognitive therapy: a comparison of treatment approaches with hyperactive boys. *Journal of abnormal child psychology* 1985;13(1):69-87

[309] Butter HJ, Lapierre Y., Firestone P., Blank A. : A comparative study of the efficacy of ACTH4-9 analog, methylphenidate, and placebo on

attention deficit disorder with hyperkinesis. *Journal of clinical psychopharmacology* 1983;3(4):226-230

[310] Carlson GA, Dunn D., Kelsey D., Ruff D., Ball S., Ahrbecker L., Allen AJ : A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2007;1(1):10 [Journal](#)

[311] Childress AC, Spencer T., Lopez F., Gerstner O., Thulasiraman A., Muniz R., Post A. : Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules administered once daily to children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(4):351-361 [Journal](#)

[312] Coghill D., Banaschewski T., Lecendreux M., Soutullo C., Johnson M., Zuddas A., Anderson C., Civil R., Higgins N., Lyne A., Squires L. : European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23 1208-1218

[313] Dopfner M., Gerber WD, Banaschewski T., Breuer D., Freisleder FJ, Gerber-von Muller G., Gunter M., Hassler F., Ose C., Rothenberger A., Schmeck K., Sinzig J., Stadler C., Uebel H., Lehmkuhl G. : Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *European child & adolescent psychiatry* 2004;13 Suppl 1 193-101 [Journal](#)

[314] Duric NS, Assmus J., Gundersen D., Elgen IB : Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC psychiatry* 2012;12 107-244X-12-107 [Journal](#)

[315] Fabiano GA, Pelham Jr. WE, Gnagy EM, Burrows-MacLean L, Coles EK, Chacko A, Wymbs BT, Walker KS, Arnold F, Garefino A, Keenan JK, Onyango AN, Hoffman MT, Massetti GM, Robb JA : The single and combined effects of multiple intensities of behavior modification and methylphenidate for children with attention deficit hyperactivity disorder in a classroom setting. *School Psychology Review* 2007;36(2):195-216

[316] Findling RL, Bukstein OG, Melmed RD, Lopez FA, Sallee FR, Arnold LE, Pratt RD : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69(1):149-159

[317] Findling RL, Quinn D., Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. : Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *European child & adolescent psychiatry* 2006;15(8):450-459 [Journal](#)

[318] Findling RL, Turnbow J., Burnside J., Melmed R., Civil R., Li Y. : A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo-controlled, dose-optimization study of the methylphenidate transdermal system for the treatment of ADHD in adolescents. *CNS spectrums* 2010;15(7):419-430

[319] Firestone P, Kelly MJ, Goodman JT, Davey J. : Differential effects of parent training and stimulant medication with hyperactives: A progress report. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1981;20(1):135-147

[320] Gonzalez-Heydrich J., Whitney J., Waber D., Forbes P., Hsin O., Faraone SV, Dodds A., Rao S., Mrakotsky C., Macmillan C., Demaso DR, de Moor C., Torres A., Bourgeois B., Biederman J. : Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2010;18(3):229-237 [Journal](#)

[321] Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM, ADHD Study Group : A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;109(3):E39

[322] Greenhill LL, Muniz R., Ball RR, Levine A., Pestreich L., Jiang H. : Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in

children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(7):817-823 [Journal](#)

[323] Ialongo NS, Lopez M, Horn WF, Pascoe JM, Greenberg G : Effects of psychostimulant medication on self-perceptions of competence, control, and mood in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of clinical child psychology* 1994;23(2):161-173 [Journal Link](#)

[324] Jacobi-Polishook T, Shorer Z, Melzer I. : The effect of methylphenidate on postural stability under single and dual task conditions in children with attention deficit hyperactivity disorder - a double blind randomized control trial. *Journal of the neurological sciences* 2009;280(1-2):15-21 [Journal](#)

[325] Kollins S., Greenhill L., Swanson J., Wigal S., Abikoff H., McCracken J., Riddle M., McGough J., Vitiello B., Wigal T., Skrobala A., Posner K., Ghuman J., Davies M., Cunningham C., Bauzo A. : Rationale, design, and methods of the Preschool ADHD Treatment Study (PATS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(11):1275-1283 [Journal](#)

[326] Lehmkuhl G : Placebo-controlled, double-blind multicenter trial on the efficacy of sustained-release methylphenidate in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Phase III. Integrated Final Report. Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen (Trial no 6520-9979-02, 1-9 2002) 2002;Trial no 6520-9979-02, 1-9 2002

[327] Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W., Jin L., D'Souza DN, Kielbasa W., Allen AJ : A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2014;24(4):190-200 [Journal](#)

[328] Moshe K., Karni A., Tirosh E. : Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind placebo-drug trial. *Attention deficit and hyperactivity disorders* 2012;4(3):153-158 [Journal](#)

[329] Palumbo DR, Sallee FR, Pelham WE, Bukstein OG, Daviss WB, McDermott MP : Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2008;47(2):180-188 [Journal](#)

[330] Pelham WE, Burrows-MacLean L., Gnagy EM, Fabiano GA, Coles EK, Wymbs BT, Chacko A., Walker KS, Wymbs F., Garefino A., Hoffman MT, Waxmonsky JG, Waschbusch DA : A dose-ranging study of behavioral and pharmacological treatment in social settings for children with ADHD. *Journal of abnormal child psychology* 2014;42(6):1019-1031 [Journal](#)

[331] Pelham WE, Hoza B., Pillow DR, Gnagy EM, Kipp HL, Greiner AR, Waschbusch DA, Trane ST, Greenhouse J., Wolfson L., Fitzpatrick E. : Effects of methylphenidate and expectancy on children with ADHD: behavior, academic performance, and attributions in a summer treatment program and regular classroom settings. *Journal of consulting and clinical psychology* 2002;70(2):320-335

[332] Pliszka SR, Browne RG, Olvera RL, Wynne SK : A double-blind, placebo-controlled study of Adderall and methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39(5):619-626 [Journal](#)

[333] Riggs PD, Winhusen T., Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S., Klein C., Macdonald M., Lohman M., Bailey GL, Haynes L., Jaffee WB, Haminton N., Hodgkins C., Whitmore E., Trello-Rishel K., Tamm L., Acosta MC, Royer-Malvestuto C., Subramaniam G., Fishman M., Holmes BW, Kaye ME, Vargo MA, Woody GE, Nunes EV, Liu D. : Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50(9):903-914 [Journal](#)

[334] Schachar RJ, Tannock R., Cunningham C., Corkum PV : Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36(6):754-763 [Journal](#)

[335] Schulz E., Fleischhaker C., Hennighausen K., Heiser P., Oehler KU, Linder M., Haessler F., Huss M., Warnke A., Schmidt M., Schulte-

Markworth M., Sieder C., Klatt J., Tracik F. : A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin (R) LA in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2010;20(5):377-385 [Journal](#)

[336] Szobot CM, Ketzler C., Parente MA, Biederman J., Rohde LA : The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a randomized clinical trial. *Journal of attention disorders* 2004;8(2):37-43 [Journal](#)

[337] Taylor E., Schachar R., Thorley G., Wieselberg HM, Everitt B., Rutter M. : Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychological medicine* 1987;17(1):121-143

[338] Tucker JD, Suter W., Petibone DM, Thomas RA, Bailey NL, Zhou Y., Zhao Y., Muniz R., Kumar V. : Cytogenetic assessment of methylphenidate treatment in pediatric patients treated for attention deficit hyperactivity disorder. *Mutation research* 2009;677(1-2):53-58 [Journal](#)

[339] van der Meere J., Gunning B., Stemerding N. : The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 1999;40(2):291-298

[340] Whalen CK, Henker B., Granger DA : Social judgment processes in hyperactive boys: effects of methylphenidate and comparisons with normal peers. *Journal of abnormal child psychology* 1990;18(3):297-316

[341] Wigal S., Swanson JM, Feifel D., Sangal RB, Elia J., Casat CD, Zeldis JB, Conners CK : A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43(11):1406-1414 [Journal](#)

[342] Wilens TE, McBurnett K., Bukstein O., McGough J., Greenhill L., Lerner M., Stein MA, Conners CK, Duby J., Newcorn J., Bailey CE, Kratochvil CJ, Coury D., Casat C., Denisco MJ, Halstead P., Bloom L., Zimmerman BA, Gu J., Cooper KM, Lynch JM : Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2006;160(1):82-90 [Journal](#)

[343] Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W., Swanson J., Wilens T., Palumbo D., Atkins M., McBurnett K., Bukstein O., August G. : Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108(4):883-892

[344] Zeni CP, Tramontina S., Ketzler CR, Pheula GF, Rohde LA : Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(5):553-561 [Journal](#)

[345] Chang Z., Lichtenstein P., Halldner L., D'Onofrio B., Serlachius E., Fazel S., Langstrom N., Larsson H. : Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2014;55(8):878-885 [Journal](#)

[346] Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B., Abikoff HB, Greenhill LL, Hechtman L., Hinshaw SP, Pelham WE, Wells KC, Conners CK, Elliott GR, Epstein JN, Hoza B., March JS, Molina BS, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T., Gibbons RD, Hur K. : 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(8):989-1002 [Journal](#)

[347] Molina BS, Flory K., Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, Hechtman L., Jensen PS, Vitiello B., Hoza B., Pelham WE, Elliott GR, Wells KC, Abikoff HB, Gibbons RD, Marcus S., Conners CK, Epstein JN, Greenhill LL, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Wigal T. : Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(8):1028-1040 [Journal](#)

[348] Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B., Jensen PS, Epstein JN, Hoza B., Hechtman L., Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Newcorn JH, Wells KC, Wigal T., Gibbons RD, Hur K., Houck PR, MTA Cooperative Group : The MTA at 8 years: prospective

follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009;48(5):484-500 [Journal](#)

[349] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Methylphenidat Randomiserede studier, 2018. Kan tilgås på SST.dk..

[350] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Methylphenidat Ransomiserede studier, 2018. Kan tilgås på SST.dk..

[351] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Methylphenidat Observationelle studier, 2018. Kan tilgås på SST.dk. .

[352] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Atomoxetine, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

[353] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Amfetaminer, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

[354] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse. Atomoxetine versus methylphenidat, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

[355] NKR ADHD børn og unge: Atomoxetine versus amfetaminer Flowchart. Sundhedsstyrelsen 2018. .

[356] Hanwella R., Senanayake M., de Silva V. : Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC psychiatry* 2011;11 176-244X-11-176 [Journal](#)

[357] Hazell PL, Kohn MR, Dickson R., Walton RJ, Granger RE, Wyk GW : Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *Journal of attention disorders* 2011;15 674-683 [Journal](#)

[358] Institut for Rationel Farmakoterapi : Elvanse (lisdexamfetamindimesylat). Opdateret: 05.07.2013; Senest hentet: 10.08.2018 [Link](#)

[359] Jain R., Babcock T., Burtea T., Dirks B., Adeyi B., Scheckner B., Lasser R., Renna J., Duncan D. : Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Advances in Therapy* 2013;30 472-486

[360] Soutullo C., Banaschewski T., Lecendreux M., Johnson M., Zuddas A., Anderson C., Civil R., Higgins N., Bloomfield R., Squires LA, Coghill DR : A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2013;27 743-751

[361] Sundhedsstyrelsen : Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. København: Sundhedsstyrelsen (Vejledning nr. 9194 af 11. april 2013) 2013;Vejledning nr. 9194 af 11. april 2013 5 s. [Link](#)

[362] van Wyk GW, Hazell PL, Kohn MR, Granger RE, Walton RJ : How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: A pooled meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* 2012;16 314-324 [Journal](#)

[363] NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse. Atomoxetine versus amfetaminer, 2018. Kan tilgås på SST.dk .

[364] NKR ADHD børn og unge: Flowchart. Sundhedsstyrelsen 2018. .

[365] Arnold LE, Lindsay RL, Conners CK, Wigal SB, Levine AJ, Johnson DE, West SA, Sangal RB, Bohan TP, Zeldis JB : A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2004;14 542-554 [Journal](#)

- [366] Buitelaar JK, Michelson D., Danckaerts M., Gillberg C., Spencer TJ, Zuddas A., Faries DE, Zhang S., Biederman J. : A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol.Psychiatry* 2007;61 694-699
- [367] Goodman DW : Sustained treatment effect in attention-deficit/ hyperactivity disorder: Focus on long-term placebo-controlled randomized maintenance withdrawal and open-label studies. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013;9 121-130
- [368] Hazell P. : Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents: special considerations. *CNS drugs* 2007;21 37-46
- [369] Hoare P., Sevar K. : The effect of discontinuation of methylphenidate on neuropsychological performance of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investigation* 2007;4 76-83
- [370] Langleben DD, Acton PD, Austin G., Elman I., Krikorian G., Monterosso JR, Portnoy O., Ridlehuber HW, Strauss HW : Effects of methylphenidate discontinuation on cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2002;43 1624-1629
- [371] Martins S., Tramontina S., Polanczyk G., Eizirik M., Swanson JM, Rohde LA : Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2004;14 195-206 [Journal](#)
- [372] McCarthy S., Asherson P., Coghill D., Hollis C., Murray M., Potts L., Sayal K., de Soysa R., Taylor E., Williams T., Wong IC : Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2009;194 273-277 [Journal](#)
- [373] Michelson D., Buitelaar JK, Danckaerts M., Gillberg C., Spencer TJ, Zuddas A., Faries DE, Zhang S., Biederman J. : Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43 896-904 [Journal](#)
- [374] Riddle MA, Lynch KA, Scahill L., De Vries A., Cohen DJ, Leckman JF : Methylphenidate discontinuation and reinitiation during long-term treatment of children with Tourette's disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: A pilot study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 1995;5 205-214
- [375] van de Loo, Rommelse N, Buitelaar JK : To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended?. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21 584-599 [Journal](#)
- [376] Wernicke JF, Adler L., Spencer T., West SA, Allen AJ, Heiligenstein J., Milton D., Ruff D., Brown WJ, Kelsey D., Michelson D. : Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24 30-35 [Journal](#)
- [377] NKR ADHD børn og unge: Flowchart. Sundhedsstyrelsen 2018.
- [378] Kaiser NM, Hoza B., Hurt EA : Multimodal treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8 1573-1583 [Journal](#)
- [379] Murray DW, Arnold LE, Swanson J., Wells K., Burns K., Jensen P., Hechtman L., Paykina N., Legato L., Strauss T. : A clinical review of outcomes of the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (MTA). *Curr Psychiatry Rep* 2008;10 424-431
- [380] Riggs PD, Winhusen T., Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S., Klein C., Macdonald M., Lohman M., Bailey GL, Haynes L., Jaffee WB, Haminton N., Hodgkins C., Whitmore E., Trello-Rishel K., Tamm L., Acosta MC, Royer-Malvestuto C., Subramaniam G., Fishman M.,

Holmes BW, Kaye ME, Vargo MA, Woody GE, Nunes EV, Liu D. : Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2011;50 903-914 [Journal](#)

[381] Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Guidelines for opdatering - søgeperiode 2012-17. Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

[382] Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Primærlitteratur for opdatering - søgeperiode 2013-17. Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

[383] Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Primærlitt - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[384] Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Supplerende primærlitteratur - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

[385] Flowcharts 2014 udgaven.