

National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge

- særligt vedrørende diagnoserne
Forstyrrelse af aktivitet og op-
mærksomhed og Opmærksom-
hedsforstyrrelse uden hyperakti-
vitet

National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge

Sundhedsstyrelsen, 2013. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Høringsversion: 1.0

21.02.2014

HØRINGSVERSION

1. Indhold

1.	Indhold	3
2.	Centrale budskaber	7
3.	Indledning	9
3.2	Formål	9
3.3	Afgrænsning af patientgruppe	10
3.4	Målgruppe/brugere	10
3.5	Emneafgrænsning	10
3.6	Patientperspektivet	11
3.7	Juridiske forhold	11
	Udredning	12
4.	Brug af rating scales i udredningen af børn og unge med ADHD	12
4.2	Fokuseret spørgsmål 1	12
4.2	Anbefaling	12
4.3	Baggrund for valg af spørgsmål	12
4.4	Litteratur	12
4.5	Gennemgang af evidens	12
4.6	Arbejdsgruppens overvejelser	13
5.	Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD	14
5.2	Fokuseret spørgsmål 2	14
5.3	Anbefaling	14
5.4	Baggrund for valg af spørgsmål	15
5.5	Litteratur	15
5.6	Gennemgang af evidens	15
5.7	Arbejdsgruppens overvejelser	16
	Ikke-farmakologiske interventioner	17
6.	Tilskud med flerumættede fedtsyrer	17
6.1	Fokuseret spørgsmål 3a	17
6.2	Anbefaling	17
6.3	Baggrund for valg af spørgsmål	17
6.4	Litteratur	17
6.5	Gennemgang af evidens	17
6.6	Arbejdsgruppens overvejelser	21
7.	Diæter uden farvestoffer	21
7.2	Fokuseret spørgsmål 3b	21
7.2	Anbefaling	21
7.3	Baggrund for valg af spørgsmål	22
7.4	Litteratur	22
7.5	Gennemgang af evidens	22
7.6	Arbejdsgruppens overvejelser	23
8.	Diæter uden sukker	23
8.2	Fokuseret spørgsmål 3c	23
8.2	Anbefaling	23
8.3	Baggrund for valg af spørgsmål	23
8.4	Litteratur	24
8.5	Gennemgang af evidens	24
		3

8.6	Arbejdsgruppens overvejelser	25
9.	Computerbaseret kognitiv træning	25
9.2	Fokuseret spørgsmål 4	25
9.2	Anbefaling	26
9.3	Baggrund for valg af spørgsmål	26
9.4	Litteratur	26
9.5	Gennemgang af evidens	26
9.6	Arbejdsgruppens overvejelser	27
10.	Social færdighedstræning	28
10.2	Fokuseret spørgsmål 5	28
10.2	Anbefaling	28
10.3	Baggrund for valg af spørgsmål	28
10.4	Litteratur	28
10.5	Gennemgang af evidens	29
10.6	Arbejdsgruppens overvejelser	30
11.	Forældertræning	31
11.2	Fokuseret spørgsmål 6	31
11.2	Anbefaling	31
11.3	Baggrund for valg af spørgsmål	31
11.4	Litteratur	31
11.5	Gennemgang af evidens	32
11.6	Arbejdsgruppens overvejelser	34
	Farmakologiske interventioner	34
12.	Farmakologisk behandling	36
12.2	Fokuseret spørgsmål 7	36
12.2	Anbefaling	36
12.3	Baggrund for valg af spørgsmål	36
12.4	Litteratur	36
12.5	Gennemgang af evidens	37
12.6	Arbejdsgruppens overvejelser	39
13.	Medicinpauser	40
13.2	Fokuseret spørgsmål 8	40
13.2	Anbefaling	40
13.3	Baggrund for valg af spørgsmål	40
13.4	Litteratur	40
13.5	Gennemgang af evidens	40
13.6	Arbejdsgruppens overvejelser	44
	Kombinerede interventioner	45
14.	Kombinationsbehandling	45
14.2	Fokuseret spørgsmål 9	45
14.2	Anbefaling	45
14.3	Baggrund for valg af spørgsmål	45
14.4	Litteratur	46
14.5	Gennemgang af evidens	46
14.6	Arbejdsgruppens overvejelser	47
15.	Bilagsfortegnelse	49
	Bilag 1: Implementering	50
	Bilag 2: Monitorering	51

Bilag 3: Opdatering og videre forskning	52
Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode	53
Bilag 5: Fokuserede spørgsmål	54
Bilag 6: Beskrivelse af anbefalingernes grundlag og implikationer	57
Bilag 7: Søgestrategi, inkl. flowchart	60
Flow charts	61
Bilag 8: Evidensvurderinger	68
Bilag 9: Arbejdsgruppen og referencegruppen	69
Arbejdsgruppen	69
Habilitetsforhold	69
Referencegruppen	69
Sekretariat	70
Peer review og offentlig høring	70
Referencer	72

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også:

<http://www.gradeworkinggroup.org> og [bilag 6](#).

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.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Der gives en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Der gives en stærk anbefaling imod, når de samlede ulemper ved interventionen vurderes at være klart større end fordelene. En stærk anbefaling imod vil typisk anvendes, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention er enten nyttesløs eller ligefrem skadelig.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Fordelene ved interventionen vurderes at være marginalt større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

En svag/betinget anbefaling imod interventionen anvendes enten, når ulemperne ved interventionen vurderes at være marginalt større end fordelene eller når fordele og ulemper ved interventionen vurderes at være usikre.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje.

2. Centrale budskaber

UDREDNING

✓ 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.

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

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

- Klinisk interview med anamnese
- Standardiserede rating scales eller spørgeskemaer
- Indhentning af oplysninger om og evt. observation af barnets dagligdag
- Lægelig, somatisk undersøgelse
- Psykologisk undersøgelse

IKKE-FARMAKOLOGISKE INTERVENTIONER

↓ Anvend kun efter nøje overvejelse tilskud af flerumættede fedtsyrer til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da der tilsyneladende ingen effekt er af interventionen.

↓ Eliminér kun efter nøje overvejelse farvestoffer i diæten til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da der tilsyneladende ingen effekt er af interventionen alene.

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

✓ Det er god praksis, at børn og unge med ADHD anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd ligesom alle andre børn og unge.

↑ Overvej at anvende computerbaseret kognitiv træning til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

↑ Overvej at anvende social færdighedstræning til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge med ADHD i alderen 6-12 år.

↓ Anvend kun efter nøje overvejelse forældertræningsprogrammer til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da interventionen tilsyneladende ingen effekt har på dette outcome.

↑ Overvej at anvende forældertræningsprogrammer til afhjælpning af internaliserende symptomer såsom angst og depression hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

FARMAKOLOGISKE INTERVENTIONER

Arbejdsgruppen vurderer, at der samlet foreligger dokumentation for, at både methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin har moderat til stor effekt på ADHD-kerne-symptomer og på

komorbide symptomer på adfærdsforstyrrelse i forhold til placebo ved behandling af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Arbejdsgruppen finder ikke, at der er tilstrækkelig dokumentation for, at der er klinisk relevante forskelle mellem methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetin i effekten på sværhedsgraden af ADHD-kernesymptomer ved behandling af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

✓ Det er god praksis at basere valg af præparat på forskelle i tid til indsættende effekt, varighed af effekt, misbrugspotentiale og bivirkningsprofiler mellem de tre præparater.

✓ Det er god praksis at følge produktresuméernes anbefalinger vedr. beslutning om evt. start på behandling.

↓ 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, da det øger risikoen for recidiv.

✓ Det er god praksis hvert halve år at vurdere effekt og bivirkninger af behandlingen og derefter tage stilling til den fortsatte terapi.

KOMBINEREDE INTERVENTIONER

↓ Tillæg kun efter nøje overvejelse en psykosocial intervention til farmakologisk behandling til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da der ikke er effekt ud over virkningen af den farmakologiske behandling alene.

✓ Det er god praksis som første linje behandling at kombinere en farmakologisk behandling med en psykosocial intervention til at afhjælpe andre symptomer end kernesymptomer, fx adfærdsforstyrrelse, hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

3. Indledning

3.2 Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, at medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Målet med denne retningslinje er at sikre ensartet kvalitet i udredning, diagnostik og behandling af børn og unge med ADHD ved at give handlingsanvisende anbefalinger til de sundhedsprofessionelle.

ADHD er den hyppigste psykiatriske diagnose blandt børn og unge. Der er herhjemme sket en stor stigning i antallet af børn, der på de børne- og ungdomspsykiatriske afdelinger får diagnosen ADHD, fra ca. 1.000 børn og unge i 2001 til ca. 8.000 i 2011. I samme periode har der ligeledes været en stigning i forbruget af ADHD-medicin til børn og unge, og i 2010 blev 1,56 % af alle børn og unge under 18 år således behandlet (1) – antallet er siden faldet lidt (2). Der er væsentlige regionale forskelle i forbruget af ADHD-medicin (2). Den samlede prævalens af farmakologisk behandling for ADHD er lavere i de europæiske lande end i USA og Canada (3, 4). I de skandinaviske lande var den i 2007 blandt de laveste i Europa, med prævalenser af ADHD-medicin til børn og unge på 1,8 %, 1,0 % og 0,9 % i hhv. Norge, Sverige og Danmark (5).

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 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 absolut forudsætning for at sikre god behandling.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en diagnose i den amerikanske diagnoseklassifikation, DSM-IV (6). I WHO's diagnoseklassifikation, *International Classification of Diseases (ICD)*, ICD-10 (7), der anvendes i Danmark, er de tilsvarende, relevante diagnoser Hyperkinetisk Forstyrrelse (herefter benævnt HKF), Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed (F90.0) og Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet, som i ICD-10 er klassificeret under F98.8C. Fælles for disse diagnosegrupper er opmærksomhedsforstyrrelsen. 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-IV 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 (F90.0), sidstnævnte uden diagnosen Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet (F98.8C). 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 meta-analyse 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 %). 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, direkte observation ved sundhedsprofessionelle og stillet krav om funktionsnedsættelse (8).

The American Psychiatric Association publicerede i sommeren 2013 den femte version af diagnoseklassifikationen, nemlig DSM-5. Revisionen medfører sandsynligvis, at kriterierne for ADHD bliver bredere og prævalensen højere end med DSM-IV kriterierne (9, 10). Der er endnu kun publiceret meget få studier af ADHD ud fra disse nye DSM-5 kriterier. Langt hovedparten af den internationale forskning tager således udgangspunkt i de diagnostiske kriterier fra DSM-IV, og denne nationale kliniske retningslinje tager derfor i gennemgangen af evidensen også udgangspunkt i denne definition af

ADHD. Hvor der findes evidens specifikt ud fra ICD-10 kriterierne vil det være angivet separat. 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 guidelinen om udredning og behandling af personer med ADHD er en af de mest grundige gennemgange af den samlede evidens på området, og den anvender ADHD som et samlet begreb omfattende både DSM-IV diagnosen og ICD-10 diagnoserne (11). Denne nationale kliniske retningslinje har valgt samme fremgangsmåde som NICE.

3.3 Afgrænsning af patientgruppe

Denne retningslinje retter sig mod børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med diagnosen Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed (F90.0) og Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet (F98.8C) i henhold til ICD-10. Retningslinjen er således primært rettet mod de børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, der har den største funktionspåvirkning.

3.4 Målgruppe/brugere

Denne nationale kliniske retningslinje skal tjene som beslutningsstøtte for sundhedsprofessionelle, der er involveret i udredning af børn og unge for ADHD og i behandlingsbeslutninger for 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 udredning og behandling.

Retningslinjen retter sig således ikke mod pædagogiske, psykosociale beslutninger og lignende, der træffes fx i skoler og tilsvarende organisationer.

3.5 Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for 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. Den nationale kliniske retningslinje beskæftiger sig således med udvalgte dele af udrednings- og behandlingsindsatser.

Ved vurderingen af evidensen for de forskellige ikke-farmakologiske og farmakologiske behandlinger til børn og unge med ADHD, har arbejdsgruppen besluttet, at for effekten af forskellige interventioner er ADHD-kernesymptomer et kritisk outcome, mens symptomer på adfærdsforstyrrelse og livskvalitet, rapporteret af barnet selv, er vigtige outcomes. Derudover er der for enkelte interventioner identificeret outcomes, som er mere specifikke i forhold til interventionen, og i så fald er disse også inkluderet. Ved udarbejdelsen af denne NKR har der ikke været mulighed for at vurdere evidensen for alle outcomes på de inkluderede behandlingstilbud. Retningslinjen kan derfor ikke udtale sig om mulige effekter af interventionerne på andre ikke-inkluderede outcomes. Desuden er det ved vurderingen af evidensen vigtigt at minde om, at manglende evidens for en interventions effekt på et outcome ikke nødvendigvis betyder, at der ikke er en effekt, men at en mulig effekt ikke er dokumenteret.

Ikke-farmakologiske behandlinger til børn og unge med ADHD inkluderer en lang række forskellige interventioner, såsom kosttilskud, eliminationsdiæter, social færdighedstræning, forældertræningsprogrammer og flere andre. Der kan være flere grunde til at anvende både farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling i konkrete sammenhænge. Arbejdsgruppens gennemgang har vist, at der kun findes relativt få studier og ofte med lav evidens af effekten af ikke-farmakologisk behandling. Dette kan være en udfordring, når mulige indsatser skal vurderes. Arbejdsgruppen finder således, at der er behov for øget forskning på dette område.

3.6 Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 9.

3.7 Juridiske forhold

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. Som udgangspunkt skal sundhedspersoner også begrunde beslutninger, der afviger væsentligt fra god klinisk praksis – herunder anbefalinger i relevante nationale kliniske retningslinjer.

Udredning

4. Brug af rating scales i udredningen af børn og unge med ADHD

4.2 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?

4.2 anbefaling

✓ **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.**

4.3 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 del-elementer, og den endelige diagnose stilles ud fra det samlede kliniske billede sammensat af disse del-elementer.

Rating scales er et diagnostisk hjælpemiddel. Vurderingen af indsatsens effekt vanskeliggøres af, at der ikke er fastlagt en international guldstandard for, hvorledes udredningen af børn og unge med mistanke om ADHD bør foregå. Men 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.

4.4 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 (12), én udenfor aldersgruppen (13) og ni artikler, fordi de alligevel ikke lå indenfor dette det fokuserede spørgsmåls emnefelt (14-22). De sidste to var danske valideringsstudier og fandtes relevante og blev inkluderet (23, 24). De identificerede studier besvarer kun det fokuserede spørgsmål indirekte. Derudover er anvendt NICE guideline (2009). Se desuden.

4.5 Gennemgang af evidens

ADHD-RS er en diagnosespecifik rating scale særligt velegnet til monitorering af behandlingseffekt (25). 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 (26). 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 (24). 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 (23). 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 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 del-element 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.

4.6 Arbejdsgruppens overvejelser

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.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	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.
Værdier og præferencer	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 spørge-

5. Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD

5.2 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?

5.3 anbefaling

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

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.

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

- *Klinisk interview med anamnese:* Der indhentes detaljerede oplysninger om barnets/den unges samtlige psykiatriske symptomer og ledsagende vanskeligheder og deres udvikling over tid. 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 kræver ekstra undersøgelser, der ligger ud over standardudredningen.
- *Standardiserede rating scales eller spørgeskemaer:* 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) (27) eller de længere Achenbach scales med fx skemaerne *Child Behaviour Check List* (CBCL) og *Teacher Report Form* (TRF) (28)
 2. Specifikke spørgeskemaer til vurdering af ADHD-symptomer, fx ADHD-RS (25)
 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, og 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, stofskiftesygdomme og jernmangel anæmi), dels at afdække samtidige somatiske tilstande (som fx motorisk eller sproglig udviklingsforstyrrelse) samt at få baseline målinger af højde, vægt, puls og blodtryk.
- *Psykologisk undersøgelse:* Formålet er at vurdere den intellektuelle funktion, eventuelle generelle og/eller specifikke kognitive vanskeligheder, og om der er indikation for mere specifikke neuropsykologiske undersøgelser.

Hvert del-element har til formål at vurdere antallet og sværhedsgraden af ADHD-kernesymptomer: Hvordan viser disse symptomer sig i forskellige situationer, hvordan har symptomerne udviklet sig igennem barnets/den unges opvækst, og hvordan er sværhedsgraden af symptomerne sammenlignet med andre børn/unge på samme alder eller udviklingstrin? Desuden vurderes det, om symptomerne medfører funktionsnedsættelse. Udredningen bør også vurdere tilstedeværelsen af komorbide psykiatriske og somatiske tilstande og indlæringsvanskeligheder.

5.4 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.

5.5 Litteratur

NICE guideline 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 inden for dette spørgsmåls emne (29-36), og kun ét studie var et RCT vedrørende effekten af observation, som en del af udredningen (37).

5.6 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 (37). 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.

5.7 Arbejdsgruppens overvejelser

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 guldstandard. Anbefalingen er derfor en konsensusbeslutning.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	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.
Værdier og præferencer	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.
Andre overvejelser	Observation i skole eller hjem er et værdifuldt del-element 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).

Ikke-farmakologiske interventioner

6. Tilskud med flerumættede fedtsyrer

6.1 Fokuseret spørgsmål 3a

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

6.2 Anbefaling

↓ **Anvend kun efter nøje overvejelse tilskud af flerumættede fedtsyrer til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da der tilsyneladende ingen effekt er af interventionen.**

✓ **Det er god praksis, at børn og unge med ADHD anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd ligesom alle andre børn og unge.**

6.3 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. Klinikere, der behandler børn og unge med ADHD, oplever, at de ofte bliver mødt med spørgsmål om effekten af sådanne tilskud.

6.4 Litteratur

NICE guideline har gennemgået evidensen frem til september 2008 (11). Ved søgning på sekundærlitteratur publiceret herefter, identificeredes 34 reviews. Af disse var 5 relevante og blev AMSTAR-vurderet. Tre af disse blev ekskluderet pga. lave AMSTAR-scorer (38-40), og to opnåede samme høje AMSTAR-score (10-11 ud af 11 mulige). Det ene var et Systematisk Cochrane-review fra 2012 (41) og det andet en meta-analyse fra *American Journal of Psychiatry* fra 2013 (42). Begge disse reviews bidrog væsentligt med ny evidens siden 2008. Arbejdsgruppen ønskede at skelne mellem effekten af tilskud af ren omega-3 og blandet omega-3/6-fedtsyrer samt PUFA på baggrund af teoretiske overvejelser. Nedenstående evidens stammer fra Cochrane-reviewet, der netop har medtaget dette aspekt. Desuden vurderede Cochrane-reviewet effekten af PUFA på flere relevante outcomes, hvor den anden meta-analyse udelukkende vurderede effekten på ADHD-kernesymptomer. Søgningen af primærlitteratur identificerede 3 RCT'er publiceret efter Cochrane-reviewet. Det ene rapporterede effekten på et sekundært outcome-mål ikke relevant for dette fokuserede spørgsmål fra et primært RCT, som allerede indgik i reviewet (43), det andet indeholdt ikke resultater, men var en beskrivelse af studiets metode (44), og det tredje påviste ikke effekter, der i retning eller styrke var væsentligt forskellige fra de effekter, reviewet estimerede (45). Ingen af disse tre studier blev derfor inkluderet.

6.5 Gennemgang af evidens

Summary of Findings-tabel (SoF) for de valgte outcomes for interventioner med hhv. ren omega-3, blandet omega-3 og -6 og disse samlet (alle PUFA) kan ses nedenfor. Det systematiske Cochrane-review fra 2012 identificerede RCT'er, der havde vurderet effekten af tilskud med PUFA til 6-18 årige børn og unge med ADHD og inkluderede i alt 13 studier, hvoraf de 9 indgik i meta-analyserne.

Sammenfattende fandt reviewet, at PUFA i sammenligning med placebo ikke havde effekt på lærerbedømte ADHD-kernesymptomer (SMD 0,05; -0,18 til 0,27¹; 4 studier; 324 deltagere; ⊕○○○), forælderbedømte kernesymptomer (SMD -0,17; -0,38 til 0,03; 5 studier; 413 deltagere; ⊕○○○), lærerbedømte symptomer på adfærdsforstyrrelse (SMD 0,1; -0,15 til 0,39; 3 studier; 357 deltagere; ⊕○○○) eller forælderbedømte symptomer på adfærdsforstyrrelse (SMD -0,02; -0,70 til 0,67; 1 studie med 33 deltagere; ⊕○○○). Der fandtes ikke signifikant flere bivirkninger i interventionsgruppen, hverken generelle bivirkninger (RR 2,91; 0,87 til 9,74) eller diarré, kvalme eller andre gastrointestinale bivirkninger (se SoF-tabellen).

Resultaterne fra subanalyserne af interventioner med hhv. ren omega-3 og blandet omega-3 og -6 var overordnet samstemmende. Blandet omega-3 og omega-6 medførte dog en signifikant effekt på forælderbedømte kernesymptomer, men kvaliteten af evidensen på dette outcome vurderes til at være meget lav, hvorfor resultatet må vurderes med en vis forsigtighed (SMD -0,48; -0,88 til -0,08; 2 studier med 120 deltagere; ⊕○○○). Kun ét studie havde vurderet effekten af omega-3 på livskvalitet, og der var ingen effekt (MD -0,12; -3,71 til 3,47; 138 deltagere; ⊕○○○).

Samlet konkluderer Cochrane-reviewet, at relativt få RCT'er har vurderet effekten af PUFA til børn og unge med ADHD, og meget få er af høj kvalitet. Hovedparten af disse studier har undersøgt små studiepopulationer, haft meget varierende inklusionskriterier, anvendt meget varierende PUFA kosttilskud (indhold og doser), har ikke forholdt sig til effekten af samtidig farmakologisk behandling og har haft korte opfølgninger (< 16 uger).

Alle studierne havde enten en høj risiko for bias (frafald og selektiv rapportering) eller uklar bias pga. manglende beskrivelser af fx metoder til randomisering eller blinding.

PUFA kosttilskud har ofte en karakteristisk lugt og smag af fiskeolie og har ofte i open-label studier en signifikant effekt. Forældre har i de inkluderede RCT'er derfor sandsynligvis ikke reelt været blinde, hvilket der må tages højde for i vurderingerne af forælderbedømmelser.

PUFA total vs. Placebo

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Totalt PUFA-tilskud

Sammenligning: Placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Placebo	PUFA total				
ADHD-kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.17 standardafvigelser lavere (-0.38 til 0.03)		413 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2}	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
ADHD-kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var 0.05 standardafvigelser højere (-0.18 til 0.27)		324 (4 studier)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{3,4}	Positiv værdi udtryk for højere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
Adfærdsforstyrrelse, forælderbedømt		Gennemsnitlig forælderbedømt adfærdsforstyrrelse i the interventionsgruppen var		33 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{5,6}	Negativ værdi udtryk for lavere grad af adfærdsforstyrrelser i interventionsgrup-

¹ I retningslinjen angives forskellen mellem to interventioner som SMD (Standard Mean Difference) og et interval, der angiver 95 % konfidensgrænser.

Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger			-0.02 enheder lavere (-0.70 til 0.67)			pen
Adfærdsforstyrrelse, lærerbedømt			Gennemsnitlig lærerbedømt adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen var 0.1 standardafvigelser højere (-0.15 til 0.39)	257 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{5,6}	Positiv værdi udtryk for højere grad af adfærdsforstyrrelser i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
Diarré	95 per 1000	70 per 1000 (16 til 293)	RR 0.73 (0.17 to 3.08)	85 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{7,8}	RR under 1 udtryk for lavere risiko for diarré i interventionsgruppen
Gastrointestinale gener	85 per 1000	60 per 1000 (18 til 203)	RR 0.71 (0.21 to 2.38)	147 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{9,10}	RR under 1 udtryk for lavere risiko for gastrointestinale gener i interventionsgruppen
Kvalme	Studiepopulation		RR 1.02 (0.39 to 2.7)	306 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{11,12}	RR over 1 udtryk for højere risiko for kvalme i interventionsgruppen
	48 per 1000	49 per 1000 (19 til 129)				

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

¹ Bortfald ikke beskrevet, selektiv outcome-rapporting

² 0 indeholdt i 95 % CI

³ Bortfald ikke beskrevet, selektiv outcome-rapporting

⁴ 0 indeholdt i 95 % CI

⁵ Bortfald ikke beskrevet, selektiv outcome-rapportering

⁶ Brede 95 % CI, som indeholder 0. Anbefaling afhængig af, om den sande værdi ligger i øvre eller nedre grænse

⁷ Bortfald ikke beskrevet

⁸ 1 indeholdt i 95 % CI

⁹ Bortfald ikke beskrevet, selektiv outcome-rapportering

¹⁰ 1 indeholdt i 95 % CI

¹¹ Bortfald ikke beskrevet, selektiv outcome-rapportering

¹² 1 indeholdt i 95 % CI

Omega 3 vs. Placebo

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Omega 3-tilskud

Sammenligning: Placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Placebo	Omega 3				
ADHD-kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.06 standardafvigelser lavere (-0.30 til 0.18)		293 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2}	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
ADHD-kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var 0.10 standardafvigelser højere (-0.17 til 0.37)		228 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{3,4}	Positiv værdi udtryk for højere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
Adfærdsforstyrrelse, forælderbedømt		Gennemsnitlig forælderbedømt adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen var 0.12 standardafvigelser højere		233 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{5,6}	Positiv værdi udtryk for højere grad af adfærdsforstyrrelser i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnit-						

ligt 15 uger		(-0.15 til 0.39)			
Adfærdsforstyrrelse, lærerbedømt		Gennemsnitlig lærerbedømt adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen var 0.10 standardafvigelser højere (-0.18 til 0.37)	226 (2 studier)	⊕⊕⊖⊖ lav ^{4,7}	Positiv værdi udtryk for højere grad af adfærdsforstyrrelser i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger					
Livskvalitet		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var -0.12 lavere (-3.71 lavere til 3.47 højere)	138 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ^{8,9}	Negativ værdi udtryk for lavere livskvalitet i interventionsgruppen
Child Health Questionnaire, Psychosocial summary					
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval

¹ Informationsbias pga. manglende blinding, selektiv outcome-rapportering

² 0 er indeholdt i 95 % CI

³ Muligt bortfald, ingen ITT, selektiv outcome-rapportering

⁴ Der blev ikke givet nogen forklaring

⁵ Informationsbias pga. manglende blinding, selektiv outcome-rapportering

⁶ 0 indeholdt i 95 % CI

⁷ Mulighed for bortfald, ingen ITT

⁸ Selective outcome-rapportering og bortfald

⁹ Brede 95 % CI som inkluderer 0

Omega 3/6 vs. Placebo

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Omega 3/6-tilskud

Sammenligning: Placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Placebo	Omega 3/6				
Kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.48 standardafvigelser lavere (-0.88 til -0.08)		120 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ¹	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
Kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.05 standardafvigelser lavere (-0.45 til 0.35)		96 (2 studier)	⊕⊕⊖⊖ lav ^{2,3}	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
Adfærdsforstyrrelse, forælderbedømt		Gennemsnitlig forælderbedømt adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen var -0.02 enheder lavere (-0.7 til 0.67)		33 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ^{4,5}	Negativ værdi udtryk for lavere grad af adfærdsforstyrrelser i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
Adfærdsforstyrrelse, lærerbedømt		Gennemsnitlig lærerbedømt adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen var 0.16 enheder højere (-0.53 til 0.85)		33 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ⁶	Positiv værdi udtryk for højere grad af adfærdsforstyrrelser i interventionsgruppen

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval

¹ Muligt bortfald ingen ITT, selektiv outcome-rapportering

² Muligt bortfald, ingen ITT, selektiv outcome-rapportering

³ 0 indeholdt i 95% CI

⁴ Bortfald ikke beskrevet

⁵ 95 % CI indeholder 0. Anbefaling afhængig af, om den sande værdi lå i øvre eller nedre grænse

⁶ 95% CI indeholder 0. Anbefaling afhængig af, om den sande værdi lå i øvre eller nedre grænse

6.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der foreligger mange studier af effekten af denne intervention, men studierne har store metodemæssige problemer, og evidensen er vurderet til at være lav til meget lav. Studierne er små, og der er problemer med blinding af observatører.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er ingen dokumenteret effekt på kernesymptomer, komorbide symptomer på adfærdsforstyrrelse eller livskvalitet. PUFA er ikke forbundet med en øget frekvens af gastrointestinale bivirkninger.
Værdier og præferencer	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.

7. Diæter uden farvestoffer

7.2 Fokuseret spørgsmål 3b

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

7.2 Anbefaling

↓ **Eliminér kun efter nøje overvejelse farvestoffer i diæten til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da der tilsyneladende ingen effekt er af interventionen alene.**

✓ Det er god praksis, at børn og unge med ADHD anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd ligesom alle andre børn og unge.

7.3 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.

7.4 Litteratur

NICE har gennemgået evidensen vedrørende sammenhængen mellem farvestoffer i kosten og ADHD-symptomer frem til september 2008 (11). Ved søgning på sekundærlitteratur publiceret efter NICE identificeredes 34 reviews. Af disse var 3 relevante systematiske reviews og meta-analyser og blev AMSTAR-vurderet. To af disse ekskluderedes pga. lave AMSTAR-scorer (38, 40), og kun én opnåede tilstrækkelig høj AMSTAR-score (10/11 ud af 11 mulige) – nemlig en meta-analyse fra *American Journal of Psychiatry* (42). Denne meta-analyse bidrog væsentligt med ny evidens siden NICE (2008). Der er i søgningen af primærlitteratur ikke identificeret nye RCT'er publiceret efter den udvalgte meta-analyse.

7.5 Gennemgang af evidens

I meta-analysen 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 ADHD-symptomer i en blindet vurdering (SMD 0,42; 0,13 til 0,7; 8 studier; 294 deltagere; ⊕⊕○○). I halydelen af de inkluderede studier fik børnene samtidig farmakologisk behandling. Når disse studier ekskluderedes, havde elimination af farvestoffer ikke en signifikant effekt på ADHD symptomer (SMD 0,32; -0,13 til 0,77).

Farvestoffer

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Tilsætning af farvestoffer i maden

Sammenligning: Placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)	Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen			
	Placebo	Farvestoffer i mad			
ADHD kernesymptomer, blindet bedømmer	Gennemsnitlige ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var 0.42 standardafvigelser højere (0.13 til 0.7)		294 (8 studier)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}	Positiv værdi udtryk for lave sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 1-8 uger					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

¹ Selektionsbias: Inkluderede især patienter med fødevareroverfølsomhed

² Nedgraderes for indirectness

7.6 Arbejdsgruppens overvejelser

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.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	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.
Værdier og præferencer	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.

8. Diæter uden sukker

8.2 Fokuseret spørgsmål 3c

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

8.2 Anbefaling

↓↓ **Anvend ikke elimination af sukker i diæten til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.**

✓ **Det er god praksis, at børn og unge med ADHD anbefales at følge Fødevarestyrelsens officielle kostråd ligesom alle andre børn og unge.**

8.3 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.

8.4 Litteratur

Ved søgningen fremkom en meta-analyse fra 1995, som inkluderer i alt 16 studier (46). Der fremkom ingen studier ved søgning efter primærlitteratur fra 1995 og frem.

I meta-analysen fra 1995 var der ikke er foretaget en *risk of bias*-vurdering af studierne, og primærstudierne anvendt i meta-analysen blev derfor fremskaffet med henblik på dette.

Femten 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 (47-50). Fire studier ekskluderedes, fordi de omhandlede førskolebørn (51-54), og ét studie blev ekskluderet, fordi det sammenlignede to kunstige sødestoffer med hinanden (aspartam og cyclamate) (55) 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 (56, 57).

8.5 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 (47, 58), ét studie, der inkluderer såvel raske børn som børn med ADHD (59) samt ét studie (60), 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 (59, 61), var plukket ud af et andet studie omhandlende børn med særlige adfærdsproblemer (60) eller selekteret fra en bestemt skole med overvejende "ikke-kaukasiske" børn fra lave sociale klasser (58). Evidensen er således lav, og den samlede nedgraderedes evidens 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.

Sukker sammenlignet med aspartam

Population: Raske børn og børn med ADHD

Intervention: Tilskud af sukker

Sammenligning: Placebo i form af tilskud af aspartam

Outcome	Absolut effekt* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				
Aspartam	Sukker				

Uopmærksomhed og hyperaktivitet, lærerbedømt	Gennemsnitlig uopmærksomhed og hyperaktivitet i interventionsgruppen var 0.05 standard deviationer højere (-0.3 til 0.4)	126 (4 studier)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ¹	Positiv værdi udtryk for højere grad af opmærksomhed og lavere grad af hyperaktivitet i interventionsgruppen
Aggression	Gennemsnitlig grad af aggression i interventionsgruppen var 0.23 standard deviationer højere (-0.3 til 0.77)	54 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ^{2,3}	Positiv værdi udtryk for højere grad af aggression i interventionsgruppen
Impulsivitet målt med Continuous Performance Test (CPT)	Graden af impulsivitet indikeret ved CPT i interventionssgruppen var -0.11 standard deviationer lavere (-0.57 til 0.35)	72 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ meget lav ^{4,5}	Negativ værdi udtryk for lavere grad af impulsivitet i interventionsgruppen

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

¹ Såvel raske børn, som børn med ADHD og andre former for opmærksomhedsforstyrrelser

² Selektionsbias og bias som følge af bortfald

³ Såvel raske børn som børn med ADHD

⁴ Selektionsbias og bias som følge af bortfald

⁵ Såvel raske børn som børn med ADHD

8.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen er meget lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er ingen påviselig effekt eller målte skadevirkninger.
Værdier og præferencer	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.

9. Computerbaseret kognitiv træning

9.2 Fokuseret spørgsmål 4

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

9.2 Anbefaling

↑ Overvej at anvende computerbaseret kognitiv træning til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

Arbejdsgruppen finder, at der på dette område er behov for mere forskning af en højere kvalitet.

9.3 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 (62). Selve interventionen består af, 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 (63). Selvom ADHD ikke er associeret med en specifik kognitiv profil, ses der forskellige grader af funktionsnedsættelser i flere kognitive funktioner (64). 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 (65, 66).

9.4 Litteratur

NICE guideline undersøgte ikke effekten af computerbaseret kognitiv træning. Der blev derfor først søgt efter sekundær litteratur publiceret siden 1994, og i denne søgning blev 129 artikler identificeret. Af disse blev 108 ekskluderet, fordi de ikke var relevante for dette fokuserede spørgsmål. Blandt de resterende 21 var 18 ikke systematiske reviews eller meta-analyser. De resterende tre systematiske reviews var publiceret i 2008 og 2013. I et review af Toplak et al. fra 2008 vurderes effekten af hhv. computeriseret kognitiv træning (6 studier), kognitiv adfærdsterapi (6 studier) og neuro-feedback (14 studier). Samlede estimater kunne ikke udregnes på grund af store forskelle i outcome-mål blandt de seks studier, der havde vurderet effekten af kognitiv træning. Eventuelle bivirkninger blev heller ikke vurderet. Reviewet blev derfor ikke inkluderet (67). En meta-analyse fra 2013 estimerede effekten af computerbaseret kognitiv træning på working memory og generaliseringen af eventuelle effekter, men blev ekskluderet, fordi studiet inkluderede både børn med og uden ADHD (68). I en meta-analyse fra 2013 estimerede Sonuga-Barke et al. effekten af computerbaseret kognitiv træning på ADHD kernesymptomer, og dette review blev inkluderet (42). Der identificeredes to RCT's publiceret efter reviewet, men ingen af disse blev inkluderet, da de ikke rapporterede om outcome-mål relevante for dette fokuserede spørgsmål (69, 70).

9.5 Gennemgang af evidens

Meta-analysen af Sonuga-Barke et al. udregnede to samlede estimater for effekten af computeriseret kognitiv træning. Det ene estimat var udregnet på basis af vurderinger, som sandsynligvis var blinde-

de. I denne analyse inkluderedes 5 randomiserede studier, og man fandt ingen effekt på ADHD-kerne-symptomer (SMD 0,24; -0,24 til 0,72; 5 studier med 207 deltagere; ⊕⊕⊕○). Det andet estimat var udregnet på basis af vurderinger af personer, som var tæt på selve interventionen og derfor sandsynligvis ikke blindet og mere biased. Her fandtes der en signifikant effekt på kernesymptomer (SMD 0,64; 0,33 til 0,95; 6 studier med 249 deltagere; ⊕⊕○○).

Computerbaseret kognitiv træning

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Kognitiv træning

Sammenligning: Placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)	Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen			
	Placebo	Kognitiv træning			
ADHD-kerne-symptomer , (sandsynligvis blindet)		Gennemsnitlige ADHD-kerne-symptomer i interventionsgruppen var 0.24 standardafvigelser højere (-0.24 til 0.72)	207 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ ¹ moderat	Positiv værdi udtryk for lave sværhedsgrad af kerne-symptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 4-15 uger					
ADHD-kerne-symptomer , (sandsynligvis ikke blindet)		Gennemsnitlige ADHD-kerne-symptomer i interventionsgruppen var 0.64 standardafvigelser højere (0.33 til 0.95)	249 (6 studier)	⊕⊕○○ ² lav	Positiv værdi udtryk for lave sværhedsgrad af kerne-symptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 4-15 uger					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval

¹ Manglende oplysninger om frafald og mulig selektionsbias

² Mulighed for misklassifikation af outcome samt selektionsbias

9.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Evidensen for effekten vurderet af en "sandsynligvis blindet" bedømmer var moderat, mens den for den "sandsynligvis ikke-blindede" var lav. Der er i sidstnævnte tilfælde risiko for informationsbias.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er fundet effekt på kernesymptomer vurderet af en bedømmer, der sandsynligvis ikke var blindet. Der blev imidler-

tid ikke fundet effekt vurderet af en bedømmer, der sandsynligvis var blindet. Arbejdsgruppen hæftede sig ved, at opfølgningstiden i de inkluderede studier var relativt kort, hvilket kan have betydning for effekten af interventionen. Der er formentlig ingen skadevirkninger.

Værdier og præferencer

Nogle forældre kan formodes at foretrække kognitiv træning frem for fx farmakologisk behandling. Computerbaseret kognitiv træning kan indgå som led i børn og unges almindelige og hyppige brug af pc, hvilket gør det lettere tilgængeligt.

10. Social færdighedstræning

10.2 Fokuseret spørgsmål 5

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

10.2 Anbefaling

↑ Overvej at anvende social færdighedstræning til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge med ADHD i alderen 6-12 år.

Interventionen i denne aldersgruppe kan forbedre kernesymptomer og kan muligvis have gavnlig effekt på den generelle adfærd.

Arbejdsgruppen finder, at der på dette område er behov for mere forskning af en højere kvalitet.

10.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Blandt de udfordringer, børn med ADHD kan have i tillæg til kernesymptomerne, er sociale vanskeligheder (71-73). 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 (74).

10.4 Litteratur

NICE gennemgår studier af social færdighedstræning publiceret frem til 2008. Ved litteratursøgningen til dette fokuserede spørgsmål blev der derfor søgt efter både systematiske reviews, meta-analyser og RCT'er publiceret efter 2008. Der blev i denne søgning identificeret 14 reviews, hvoraf de 13 kunne

ekskluderes straks som værende irrelevant for dette spørgsmål. Det sidste – et Cochrane-review fra 2011 – opnåede en AMSTAR-score på 11 i to uafhængige vurderinger og blev derfor inkluderet (74). I primærsøgningen fandtes et relevant RCT publiceret efter reviewet (75), men resultaterne fra dette nyeste RCT om social færdighedstræning var imidlertid hverken i retning eller i styrke væsentligt forskelligt fra resultaterne fra Cochrane-reviewet, og det blev derfor ikke inkluderet.

10.5 Gennemgang af evidens

Det systematiske Cochrane-review fra 2011 identificerede RCT'er, der havde vurderet effekten af social færdighedstræning til 5-12-årige børn med ADHD. Ingen RCT'er om 13-18-årige børn og unge blev identificeret (74).

I en meta-analyse af de 6 inkluderede studier, der havde vurderet effekten på ADHD-kernesymptomer (n=515 deltagere), fandtes i en lærervurdering ingen signifikant effekt af social færdighedstræning (SMD -0,02; 95 % CI -0,19 til 0,16; ⊕⊕⊕⊕). Træningen havde i en lærervurdering heller ikke signifikant effekt på børnenes sociale færdigheder (SMD 0,16; 95 % CI -0,04 til 0,36, 5 studier med 392 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) eller på børnenes generelle adfærd (SMD 0,00; 95 % CI -0,21 til 0,21, 3 studier med 358 deltagere; ⊕⊕⊕⊕).

Ingen af de inkluderede studier rapporterede bivirkninger som outcome. Subanalyser viste ingen signifikante forskelle, hvad angår komorbiditet, kombinerede ikke-farmakologiske interventioner (social færdighedstræning med og uden samtidig forældertræning) eller social færdighedstræning i kombination med farmakologisk behandling. Alle de inkluderede studier havde høj risiko for bias og lav statistisk styrke.

Det bemærkes yderligere (hvilket ikke fremgår af SoF-tabellen), at der ikke fandtes signifikant effekt i to sensitivitetsanalyser af disse outcome-mål. I sekundære analyser med forældervurderinger fandtes signifikante effekter på ADHD-kernesymptomer og på generel adfærd, men disse outcome-mål havde højere *risk of bias* end de primære outcomes. Af andre sekundære outcomes, hvor der ikke fandtes signifikant effekt, var outcomes såsom skolefærdigheder og karakterer i skolen. Studier havde målt tilfredshed med interventionen (forælder eller barn), to af disse viste signifikant større tilfredshed med interventionen.

Social færdighedstræning

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Social færdighedstræning

Sammenligning: Ingen træning

Outcome	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Ingen træning	Social færdighedstræning				
ADHD kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.02 standardafvigelse lavere (-0.19 til 0.16)		515 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ lav ¹	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
ADHD kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.49 standardafvigelse lavere (-0.79 til -0.19)		654 (7 studier)	⊕⊕⊕⊕ lav ²	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Problemer i		Gennemsnitlig problemer i generel ad-		254	⊕⊕⊕⊕	Negativ værdi udtryk for færre problemer i gene-

generel adfærd, forælderbedømt		færd i interventionsgruppen var -0.26 enheder lavere (-0.51 til -0.01)	(1 studie) lav ³	rel adfærd i interventi- onsgruppen
Problemer i generel adfærd, lærerbedømt		Gennemsnitlig problemer i generel ad- færd i interventionsgruppen var 0 standardafvigelser højere (-0.21 til 0.21)	358 ⊕⊕⊕⊕ (3 studier) meget lav ⁴	Nul-værdi udtryk for, at der ingen forskel er på effekten i de to grupper
Sociale færdig- heder, lærerbedømt		Gennemsnitlige sociale færdigheder i interventionsgruppen var 0.16 standardafvigelser højere (-0.04 til 0.36)	392 ⊕⊕⊕⊕ (5 studier) lav ⁵	Positiv værdi udtryk for bedre sociale færdighe- der i interventionsgrup- pen

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

¹ Mulig selektionsbias og misklassifikation pga. manglende blinding

² Manglende blinding og selektiv outcome-rapportering

³ Manglende blinding og selektiv outcome-rapportering

⁴ Mulig selektionsbias og misklassifikation pga. manglende blinding og lav præcision

⁵ Mulig selektionsbias og misklassifikation pga. manglende blinding

10.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten er lav til meget lav, og der er risiko for informationsbias i forbindelse med, at forældervurderingen muligvis er mere biased end lærerbedømmelsen, idet blindingsproceduren ikke er velbeskrevet.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der er ingen effekt på lærerbedømte kernesymptomer og på generel adfærd, men derimod effekt ved forældervurderinger af begge outcomes. Der er ingen registrerede skadevirkninger.
Værdier og præferencer	Både forældre og børn har udtrykt tilfredshed med interventionen. Det kan derfor formodes, at nogle familier vil fortrække denne intervention frem for f.eks. farmakologisk behandling.
Andre overvejelser	Arbejdsgruppen finder, at "social færdighedstræning" kan dække over mange forskellige typer af indsatser, hvorfor det kan være vanskeligt at kondensere effekter af forskellige interventioner i en meta-analyse. Der er søgt, men ikke fundet, studier ang. børn og familiers livskvalitet i relation til social færdighedstræning.

11. Forældertræning

11.2 Fokuseret spørgsmål 6

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

11.2 Anbefaling

↓ **Anvend kun efter nøje overvejelse forældertræningsprogrammer til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da interventionen tilsyneladende ingen effekt har på dette outcome.**

↑ **Overvej at anvende forældertræningsprogrammer til afhjælpning af internaliserende symptomer såsom angst og depression hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.**

Arbejdsgruppen finder, at der på dette område er behov for mere forskning af en højere kvalitet.

11.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Forældertræningsprogrammer er forskellige interventioner, der ved at lære forældre nogle 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.

Forældertræningsprogrammer 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 typisk af 10-20 ugentlige sessioner á 1-2 timers varighed, med emner som *positive reinforcement* (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 med henblik på at undgå problemer. Forældertræning består oftest af manualiserede programmer, som tilbydes af en professionelt trænet behandler med teoretisk og praktisk erfaring med anvendelse af adfærdsterapeutiske behandlingsmetoder.

11.4 Litteratur

NICE guideline gennemgår studier af forældertræning publiceret frem til 2008. Ved litteratursøgningen til dette spørgsmål blev der derfor søgt efter både systematiske reviews, meta-analyser og RCT'er publiceret efter 2008. Der blev i søgningen identificeret 12 reviews, af disse fandtes to meta-analyser relevante. De opnåede begge høje AMSTAR-scorer i to uafhængige vurderinger (hhv. 11/11 og 10/11). Det ene review (42) inkluderede i sin meta-analyse alle studier på børn og unge under 18 år, inkl. fire studier på 2-4-årige børn. Forældertræning var desuden ikke en selvstændig intervention i dette review, men indgik i en samlet gruppe af adfærdsorienterede interventioner til enten forældre eller barnet selv. Den anden meta-analyse var et systematisk Cochrane-review fra 2011, som kun inklu-

derede studier af effekten af forældertræningsprogrammer til 4-18-årige børn og unge (76). Dette review vurderede desuden i modsætning til den førstnævnte meta-analyse effekten af interventionen på flere outcomes end blot ADHD-kernesymptomer og ekskluderede studier, der udover forældertræning også indeholdt en direkte intervention med barnet/den unge selv. Af de to reviews blev derfor kun det systematiske Cochrane-review fra 2011 inkluderet (76).

I søgningen efter primærlitteratur publiceret efter 2011 fandtes 15 studier, som alle blev ekskluderet, enten fordi de inkluderede 0-6-årige børn (77-82), voksne (83) eller børn uden ADHD med adfærdsforstyrrelser (84). Andre var kommentarer til andre artikler (85), designartikler (86) eller genetiske analyser på subpopulationer fra et RCT (87), og alle disse lå derfor uden for emneafgrænsningen.

Blandt de øvrige var enkelte RCT'er af interventioner, der bestod af en kombination af forældertræning og andre ikke-farmakologiske interventioner (75, 88, 89) eller var på meget små studiepopulationer (n=8) (90). De blev derfor heller ikke inkluderet.

Der blev således ikke identificeret nye relevante RCT'er publiceret efter Cochrane-reviewet fra 2011.

11.5 Gennemgang af evidens

De tre primære outcome-mål i Cochrane-reviewet af Zwi et al. var alle relateret til barnet: effekt på ADHD-kernesymptomer vurderet af forældre, effekt på ADHD-kernesymptomer vurderet af lærere og effekt på barnets generelle adfærd. Samlet blev 5 RCT'er inkluderet i reviewet.

To af de inkluderede studier i Cochrane-reviewet havde undersøgt effekten af forældertræning på ADHD-kernesymptomer vurderet af forældre, men de havde anvendt to forskellige skemaer til denne vurdering. Grundet de forskellige rapporteringer af resultaterne var det ikke muligt at beregne et fælles estimat.

Det ene studie inkluderede 96 børn i alderen 4-12 år og havde ADHD index'et på en revideret kort udgave af generelle spørgeskemaer om adfærd, subscorene for eksternaliserende symptomer (adfærdsforstyrrelse) og internaliserende symptomer (angst og depression) som sine primære outcome-mål og forælderstress som sit sekundære outcome-mål. Alle disse mål blev vurderet af forældrene (91). Studiet fandt ikke en signifikant effekt på forælderbedømte ADHD-kernesymptomer (SMD 0,3; -2,5 til 3,1; ⊕○○○).

Det andet studie inkluderede 48 børn i alderen 5-9 år og havde som sine primære outcome-mål to subskalascorer på en ADHD rating scale og subskalascorerne for eksternaliserende og internaliserende symptomer fra to generelle spørgeskemaer (alle disse både forælder- og lærerbedømte). Resultaterne fra studiet beskrives i Cochrane-reviewet, men fremgår udelukkende af en ph.d.-afhandling (92). Der var i afhandlingen ikke tilstrækkelige oplysninger til, at resultaterne om effekt på ADHD-kernesymptomer kunne inkluderes i Cochrane-reviewet, og disse indgår derfor ikke i SoF-tabellen for dette outcome. I afhandlingen fremgik imidlertid oplysninger om et af de to andre outcome-mål – lærerbedømte eksternaliserende symptomer. Resultaterne indgår i SoF-tabellen for dette outcome.

Udover disse to studier inkluderedes endnu et RCT i meta-analysen af effekten af interventionen på generel adfærd. Der fandtes på forælderbedømt eksternaliserende symptomer ikke en signifikant forskel (SMD -0,32; -0,83 til 0,18; n=190 deltagere; ⊕○○○).

To studier (91, 93) vurderede effekten på forælderbedømte internaliserende symptomer og fandt en signifikant forskel til fordel for interventionen (SMD -0,48; -0,84 til -0,13; n=142 deltagere; ⊕⊕○○).

Den systematiske gennemgang i Cochrane-reviewet fandt meget begrænset evidens af tilstrækkeligt høj kvalitet til vurderingen af den kliniske effekt af forældertræningsprogrammer for 6-18-årige børn og unge med ADHD. Samlet set var RCT'erne få (5 studier), små (størrelse på populationer varierede

fra 24 til 96) og vanskelige at vurdere kvaliteten af (*risk of bias*) pga. utilstrækkelige informationer. I samtlige studier gav manglende blinding af bedømmeren anledning til nedgradering af evidensen. Ingen studier har indtil nu evalueret effekten af forældertræning med en reelt blindet observatør.

Andre studier har indikeret, at effekten af forældertræning måske kan påvirkes af, om forældrene selv har symptomer på ADHD (94) og af genetiske faktorer (87) – forhold der ikke blev taget højde for i de studier, der blev inkluderet i Cochrane-reviewet.

Forældertræning

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Forældertræning

Sammenligning: Ingen forældertræning

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Ingen forældertræning	Forældertræning				
ADHD-kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var 0.3 enheder højere (-2.5 til 3.1)		96 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2} meget lav	Positiv værdi udtryk for højere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 6 måneder						
Eksternaliserende symptomer, Forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte eksternaliserende symptomer i interventionsgruppen var -0.32 standardafvigelser lavere (-0.83 til 0.18)		174 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ ^{3,4} meget lav	Negativ værdi udtryk for færre eksternaliserende symptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 3 måneder						
Internaliserende symptomer, Forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte internaliserende symptomer i interventionsgruppen var -0.48 standardafvigelser lavere (-0.84 til -0.13)		142 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ ⁵ lav	Negativ værdi udtryk for færre internaliserende symptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 4 måneder						

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

¹ Ingen blinding, mulig selektionsbias

² 95 % CI inkluderer 0

³ Ingen blinding, selektion uklar, selektiv outcome-rapportering

⁴ 95 % CI inkluderer 0

⁵ Ingen blinding, selektion uklar, selektiv outcome-rapporting

11.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Evidensen er meget lav for forælderbedømt vurdering af kernesymptomer og eksternalisering, lav for internalisering.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Der fandtes ingen effekt ved forælderbedømte kernesymptomer eller eksternalisering. Der er derimod en moderat effekt på forælderbedømt internalisering. Der er ingen registrerede skadevirkninger.
Værdier og præferencer	Nogle familier forventes at foretrække denne intervention frem for fx farmakologisk behandling.
Andre overvejelser	Interventionen er relativt kostbar. Det bemærkes, at der i øjeblikket er et stort dansk studium i gang vedr. forældertræning af forældre med børn med ADHD i førskolealderen.

Farmakologiske interventioner

I Danmark er methylphenidat (MPH), atomoxetin (ATX) og lisdexamfetamin (LDX) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. LDX er dog kun indiceret, når responset til tidligere behandling med MPH anses for at være klinisk utilstrækkeligt. Farmakologisk behandling bør udelukkende påbegyndes hos børn og unge, der på baggrund af en grundig udredning, som beskrevet i denne retningslinje, har fået diagnosen ADHD. Farmakologisk behandling til ADHD bør kun anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram, der sædvanligvis inkluderer psykologiske, pædagogiske og sociale tiltag samt anden farmakoterapi med det formål at stabilisere børn med et adfærdssyndrom.

Sundhedsstyrelsen anbefaler i *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser*, at børn og unge i medicinsk behandling for ADHD kommer til kontrol hvert halve år og at følgende bliver vurderet:

- Om patienten trives i skole- eller arbejdsmæssig sammenhæng, i familien og i sine nære relationer
- Om effekten af behandlingen er tilfredsstillende
- Om der er 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
- Om der er behov for at holde pause med den medikamentelle behandling

Denne retningslinje indeholder ikke specifikt fokuserede spørgsmål om effekten af disse tre typer medicin i sammenligning med placebo. Nedenfor refereres evidensen fra NICE guideline vedr. effekten af MPH og ATX, men det skal bemærkes, at der i forbindelse med udarbejdelsen af denne retningslinje ikke er gennemført litteratursøgning på dette. NICE guideline gennemgår ikke effekten af LDX, hvorfor der er gennemført litteratursøgning med henblik på at identificere RCT'er, der har vurderet effekten af LDX i sammenligning med placebo.

NICE guideline vurderer effekten af MPH i sammenligning med placebo og finder, at MPH medfører signifikant færre lærerbedømte ADHD-symptomer hos 6-18-årige børn og unge med ADHD, både i høj dosis med $\geq 0,8$ mg/kg/dag (SMD -0,84; -1,01 til -0,66; 5 studier; 588 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og medium dosis MPH med 0,4-0,8 mg/kg/dag (SMD -1,69; -2,24 til -1,14; 1 studie; 70 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). Tilsvarende medførte MPH også færre lærerbedømte symptomer på adfærdsforstyrrelse hos disse børn og unge med ADHD, med både høj dosis MPH (SMD -0,58; -0,84 til -0,31; 4 studier; 267 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og medium dosis MPH (SMD -1,21; -1,72 til -0,71; 1 studie; 71 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). MPH medførte også markant forbedring af det generelle funktionsniveau hos 69 % af de børn og unge, der fik medium dosis MPH i gennemsnitligt to måneder mod 23 % i placebogruppen (RR 2,99; 1,82 til 4,92; 2 studier; 119 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). Det samme gjorde sig gældende hos 49 % af de børn og unge, der fik høj dosis MPH i gennemsnitligt 19 dage mod 31 % i placebogruppen (RR 1,81; 1,46 til 2,24; 5 studier; 556 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). Der var færre i MPH-gruppen, der forlod studierne undervejs, i både medium og høj dosis studier (RR 0,58; 0,43 til 0,78; 5 studier; 851 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). MPH medførte i sammenligning med placebo ikke, at flere stoppede behandlingen på grund af bivirkninger, hverken i lav ($< 0,4$ mg/kg/dag), medium eller høj dosis (⊕⊕⊕⊕). Høj dosis MPH medførte dog øget forekomst af flere udvalgte bivirkninger, herunder havde 13 % indsovningsbesvær (RR 2,53; 1,27 til 5,06; 3 studier; 318 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og 8 % spisevægring (RR 2,69; 1,39 til 5,24; 4 studier; 634 deltagere; ⊕⊕⊕⊕), mod hhv. 5 % og 3 % i placebogruppen. Høj dosis MPH medførte ikke højere forekomst af irritabilitet, humørsvingninger, tørst, hudkløe, diarré, nedsat appetit eller hjertebanken. Der forventes et Cochrane-review på området færdigt ultimo 2014. De ovenfor refererede estimer fra NICE guideline er derfor ikke opdaterede og refereres med forbehold, da der i det kommende review kan indgå resultater fra nyere studier, som kan påvirke den samlede evidens.

NICE guideline vurderer også effekten af ATX i sammenligning med placebo og finder, at ATX i sammenligning med placebo medfører færre ADHD-symptomer, både lærerbedømte (SMD -0,39; -0,54 til -0,24; 5 studier; 803 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og forælderbedømte (SMD -0,58; -0,69 til -0,48; 10 studier; 1638 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). ATX medførte færre symptomer på forælderbedømt adfærdsforstyrrelse i lav dosis (SMD -0,46; -0,83 til -0,08; 1 studie; 126 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og i medium dosis (SMD -0,31; -0,49 til -0,14; 2 studier; 580 deltagere; ⊕⊕⊕⊕), men ikke i høj dosis (SMD -0,23; -0,54 til 0,07; 1 studie; 165 deltagere; ⊕⊕⊕○), og heller ikke i medium dosis ved lærerbedømte symptomer på adfærdsforstyrrelse (SMD 0; -0,24 til 0,24; 1 studie; 322 deltagere; ⊕⊕⊕○). Tre studier vurderede effekten af høj dosis ATX på det generelle funktionsniveau efter 140 dages behandling og fandt, at blandt børn og unge i ATX-gruppen havde 70 % en markant forbedring og i placebogruppen var det 40 %, men forskellen var ikke signifikant (RR 1,46; 0,92 til 2,31; 3 studier; 668 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). ATX i medium dosis medførte højere forekomst af udvalgte bivirkninger, herunder nedsat appetit (RR 2,99; 1,45 til 6,15; 2 studier; 337 deltagere; ⊕⊕⊕⊕), kvalme (RR 2,27; 0,96 til 5,39; 2 studier; 337 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og opkastninger (RR 3,14; 1,28 til 7,72; 2 studier; 337 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). Høj dosis medførte nedsat appetit (RR 2,65; 1,25 til 5,65; 2 studier; 360 deltagere; ⊕⊕⊕⊕) og træthed (RR 4,91; 1,66 til 14,53; 2 studier; 360 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). Flere i høj dosis ATX-gruppen forlod studiet på grund af bivirkninger (RR 3,44; 1,33 til 8,95; 5 studier; 1033 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). Høj dosis ATX (1,8 mg/kg/dag) har i sammenligning med ATX lav dosis (0,5 mg/kg/dag) til børn og unge med ADHD formentlig ikke signifikant bedre effekt på ADHD-symptomer (SMD 0,19; -0,07 til 0,45; 1 studie; 229 deltagere; ⊕⊕⊕○).

Der foreligger endnu ingen systematiske reviews eller meta-analyser om effekten af LDX, men i litteratursøgningen identificeredes fire RCT'er, som er relevante for denne NKR (95-98). Disse fire studier blev gennemgået, der blev for hvert outcome lavet en *risk of bias*-vurdering, og der blev udregnet samlede estimater for effekten på de valgte outcomes. Samlet viser disse, at LDX medfører signifikant færre ADHD-symptomer end placebo (MD -16,3; -16,4 til -16,1; 4 studier; 735 deltagere; ⊕⊕⊕⊕), og 75 % i LDX-gruppen mod 32 % i placebogruppen havde en markant forbedring af deres generelle funktionsniveau (RR 2,54; 2,03 til 3,19; 3 studier; 621 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). LDX-gruppen havde også højere forekomst af bivirkninger, 64 % mod 40 % i placebogruppen (RR 1,39; 1,23 til 1,58; 4 studier; 1047 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). LDX medførte ikke pulsstigning.

12. Farmakologisk behandling

12.2 Fokuseret spørgsmål 7

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

12.2 Anbefaling

Arbejdsgruppen finder ikke, at der er tilstrækkelig dokumentation for, at der er klinisk relevante forskelle mellem methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetin i effekten på sværhedsgraden af ADHD-kernesymptomer ved behandling af børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.

✓ Det er god praksis at basere valg af præparat på forskelle i tid til indsættende effekt, varighed af effekt, misbrugspotentiale og bivirkningsprofiler mellem de tre præparater.

✓ Det er god praksis at følge produktresuméernes anbefalinger vedr. beslutning om evt. start på behandling.

12.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Det er relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige. I *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser* anbefaler Sundhedsstyrelsen, at MPH er førstevalgspræparat, at ATX er andetvalgspræparat, men at ATX kan anvendes som førstevalg ved komorbide tics eller misbrug af rusmidler. Vejledningen er ikke revideret siden markedsføringen af LDX i april 2013, og dette præparat er derfor ikke inkluderet i vejledningen. Institut for Rationel Farmakoterapi har i juli 2013 gennemgået evidensen for LDX og vurderer samlet, at LDX er et klinisk relevant andetvalg, men at ATX fortsat vil være at foretrække, hvis der er risiko for misbrug (99).

12.4 Litteratur

NICE guideline gennemgår studier, der sammenligner MPH og ATX og er publiceret frem til 2008. I søgningen efter sekundærlitteratur identificeredes 73 referencer publiceret efter NICE, hvoraf de 70 kunne ekskluderes umiddelbart. Blandt tre relevante reviews, der sammenligner MPH og ATX ekskluderedes det ene, fordi det kun opnåede en moderat AMSTAR-score (7/8) (100), de to andre opnåede begge høj AMSTAR-score (10/11 og 10/11). De er begge publiceret i 2011. Det ene har imidlertid kun søgt litteratur frem til 2008 (101), det andet helt frem til 2011 (102). Sidstnævnte blev derfor inkluderet. Reviewet inkluderede ni studier, men i GRADE-vurderingen blev kun de fem dobbeltblinde af disse studier medtaget. Reviewet rapporterer ikke om forskelle i bivirkninger mellem MPH og

ATX. Der identificeredes ingen primærlitteratur, der sammenligner MPH og ATX publiceret efter 2011.

Der identificeredes i litteratursøgningen ingen systematiske reviews, og blandt 31 artikler fra søgningen af primærlitteratur var der kun et enkelt RCT, der sammenligner ATX og LDX (103). Dette randomiserede head-to-head-studie inkluderer 262 børn og unge med ADHD, som er tidligere non-responders på MPH, og de følges i 9 uger.

Litteratursøgningen identificerede tre studier af LDX og MPH, to ekskluderedes, fordi der var tale om post hoc-analyser (104, 105), og ét ekskluderedes, fordi MPH blot var en referencearm i et placebo-kontrolleret studie af LDX (97).

12.5 Gennemgang af evidens

Blandt børn og unge har MPH og ATX ikke signifikant forskellige effekter på ADHD-symptomer (SMD 0,09; -0,08 til 0,26; 9 studier; 2762 deltagere; ⊕○○○). Det bemærkes dog, at studierne har anvendt forældervurderinger, og at forældrene har bedømt ADHD-kernesymptomerne om eftermiddagen. Dette kan have favoriseret ATX markant, fordi effekten af MPH er kortere end ATX og sidst på dagen ofte er aftaget mere end effekten af ATX. Desuden er ATX givet i en relativt betydeligt større dosis end MPH. Effekten af MPH kan således være undervurderet.

Studiet af Dittmann et al. inkluderer patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på MPH. Studiet fandt, at LDX har signifikant bedre effekt på ADHD-symptomerne end ATX (-6,9; -9,9 til -3,3; 262 deltagere; ⊕⊕⊕⊕). En større andel af børn og unge behandlet med LDX opnår også en markant forbedring i det generelle funktionsniveau (82,5 %) end i ATX-gruppen (63,4 %), hvilket er en signifikant forskel (RR 1,3; 1,1 til 1,5; ⊕⊕⊕⊕). Henholdsvis 22 % i LDX-gruppen og 25 % i ATX-gruppen frafaldt behandlingen, inden studiet sluttede. Årsagerne var primært bivirkninger, manglende effekt samt annullering af patientsamtykke. Dette påvirker pålideligheden af de observerede effektstørrelser, idet studiet havde en prædefineret statistisk power på 85 % med en forventet frafaldsrate på 20 %. Omkring 70 % af begge grupper havde en bivirkning på medicinen, men der var ingen forskel i andelen mellem de to præparater. Der var ingen forskel i puls og blodtryk mellem de to præparater. Flere i LDX-gruppen oplevede et vægttab (21 %) end i ATX-gruppen (7 %), og LDX medførte også en mindre vægtøgning end ATX (SMD -1,15; -1,54 til -0,75; ⊕⊕⊕⊕).

ATX vs MPH

Population: 6-18-årige patienter med ADHD

Intervention: ATX

Sammenligning: MPH

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)	Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe Interventionsgruppe				
	Baseline risiko Effekten i interventionsgruppen				
	MPH ATX				
ADHD-RS-IV, T-DSM-IV-S Opfølgning: gennemsnitligt 12 uger	Gennemsnitlig ADHD-RS-IV, T-DSM-IV-S i interventionsgruppen var 0.09 standardafvigelser højere (-0.08 to 0.26)		2762 (9 studier)	⊕○○○ meget lav ^{1,2,3}	Positiv værdi udtryk for højere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen.

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer

af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

¹ Performance og detection bias mulig på grund af open label studier. Risiko for lead time bias pga. måletidspunkt og forskellig halveringstid.

² Open labe/double blind : I² = 67 %. Double blind: I² = 0 %, Open label: I² = 81 %

³ Brede 95% CI i 4 ud af 9 studier. Anbefalingen ændres afhængigt af om den sande værdi ligger i øvre eller nedre del af 95% CI

LDX vs. ATX

Population: 6-18-årige patienter med ADHD

Intervention: Behandling med lisdexamfetamin (LDX)

Sammenligning: Behandling med atomoxetin (ATX)

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	ATX	LDX				
ADHD kernesymptomer – ADHD-RS (kliniker-vurderet)		Gennemsnitlige ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -6.9 enheder lavere (-9.9 til -3.9)		262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						
Forbedring i generelle funktionsniveau, CGI-I	634 per 1000	825 per 1000 (698 til 951)	RR 1.3 (1.1 til 1.5)	262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Relativ risiko over 1 er udtryk for større sandsynlighed for forbedring i det generelle funktionsniveau i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						
Bivirkninger, total Treatment emergent adverse events	709 per 1000	716 per 1000 (610 til 851)	RR 1.01 (0.86 til 1.2)	262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Relativ risiko over 1 udtryk for større risiko for bivirkninger i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						
Systolisk blodtryk		Gennemsnitligt systolisk blodtryk i interventionsgruppen var 0.1 mm Hg højere (-1.9 til 2.2)		262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Positiv værdi udtryk for højere systolisk blodtryk i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						
Diastolisk blodtryk		Gennemsnitligt diastolisk blodtryk i interventionsgruppen var -1.2 mm Hg lavere (-3.2 til 0.8)		262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for lavere diastolisk blodtryk i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						
Vægtøgning		Gennemsnitsvægtøgningen i interventionsgruppen var -1.15 kg mindre (-1.54 til -0.75)		262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for mindre vægtøgning i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						
Puls		Gennemsnitspulsen i interventionsgruppen var -0.1 slag lavere (-2.7 til 2.5)		262 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for lavere puls i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 9 uger						

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer

af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

12.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen er meget lav for sammenligningen mellem ATX og MPH, mens den er høj for sammenligningen mellem LDX og ATX.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	<p>Der synes ikke at være klinisk relevante forskelle mellem ATX og MPH og mellem LDX og ATX på reduktionen i ADHD-kernesymptomer eller incidensen for det samlede antal bivirkninger. Effekt- og bivirkningsforskelle mellem LDX vs. MPH er ikke systematisk undersøgt.</p> <p>Hertil kommer, at vurderingen er foretaget på et tidspunkt af døgnet, der kan favorisere effekten af stoffer med lang halveringstid i modsætning til stoffer med kort halveringstid.</p> <p>Centralstimulerende lægemidler kan potentielt misbruges og bør kun anvendes med forsigtighed hos patienter med misbrug af rusmidler eller alkohol.</p> <p>Det skal dog samtidig bemærkes, at farmakologisk behandling af unge og voksne med ADHD med centralstimulerende midler synes at nedsætte risikoen for udvikling af misbrug af rusmidler. Initiering af farmakologisk behandling i barndommen synes ligeledes at reducere risikoen for udvikling af misbrug af rusmidler i sammenligning med senere initiering.</p>
Værdier og præferencer	Ved forekomst af bivirkninger kan familierne foretrække ét stof frem for et an-

det med andre eller færre bivirkninger.

Andre overvejelser

MPH og LDX har begge en relativt hurtigt indsættende effekt efter få timer, mens effekten af ATX først indtræder efter flere dage til uger.

13. Medicinpauser

13.2 Fokuseret spørgsmål 8

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

13.2 Anbefaling

↓ **Planlæg kun efter nøje overvejelse at holde pause i den farmakologiske behandling for kerne-symptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da det øger risikoen for recidiv.**

✓ **Det er god praksis hvert halve år at vurdere effekt og bivirkninger af behandlingen og derefter tage stilling til den fortsatte terapi.**

13.3 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.

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

13.4 Litteratur

NICE guideline gennemgår ikke evidensen for medicinpauser. Ved litteratursøgningen til dette spørgsmål blev der derfor søgt efter både systematiske reviews, meta-analyser 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 meta-analyser, og fem studier blev ekskluderet, fordi de var usystematiske oversigtsartikler (106-110), primært omhandlede voksne (111), ikke rapporterede relevante outcomes (112, 113) eller inkluderede en lille studiepopulation (n=5) (114). Kun tre relevante RCT'er havde vurderet effekten af medicinpauser – ét om MPH (115) og to om ATX (116, 117). Disse tre studier blev inkluderet.

13.5 Gennemgang af evidens

Arnold et al. 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 (SMD -0,5; -0,8 til -0,23; ⊕⊕○○) og lærere (SMD -0,7; -1,04 til -0,35; ⊕⊕○○). 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 (RR 0,72; 0,39 til 0,87; ⊕⊕○○).

De to RCT'er om ATX havde et vist overlap i studiepopulation. Begge studier inkluderede børn og unge, som var i behandling med ATX. I det første studie fra 2004 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 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 klinikerbedømt (SMD -5,5; -8,5 til -2,5; ⊕⊕⊕○) og forælderbedømt (SMD -1,1; -2,1 til -0,1; ⊕⊕⊕○), 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 (SMD 3,9; 2,4 til 5,4; ⊕⊕○○). 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- (SMD -6,1; (-9,5 til -2,7; ⊕⊕⊕○), forælder- (SMD -2,3; (-3,9 til -0,6; ⊕⊕⊕○) og lærervurderet (SMD -5,1; (-7,3 til -2,9; ⊕⊕○○). Patienter i interventionsgruppen fik relapse gennemsnitligt 30 dage senere end placebogruppen. Studiet fandt ingen signifikante gruppeforskelle med hensyn til livskvalitet, højdevækst eller hovedpine.

Medicinpauser methylphenidat

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Fortsat behandling med methylphenidat (MPH)

Sammenligning: Fortsat behandling med placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Fortsat behandling med placebo	Fortsat behandling med MPH				
ADHD-kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.5 enheder lavere (-0.8 til -0.23)		75 (1 studie)	⊕⊕⊕○ lav ^{5,6}	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 2 uger						
ADHD-kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.7		75 (1 studie)	⊕⊕⊕○ lav ^{2,6}	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen

Opfølgning: Gennemsnitligt 2 uger		enheder lavere (-1.04 til -0.35)				
Bivirkninger, total	29 per 1000	196 per 1000 (88 til 439)	RR 0.87 (0.39 til 1.95)	75 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{3,6}	Relativ risiko under 1 udtryk for lavere risiko for bivirkninger i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 2 uger						
Pulsstigning Ændring fra baseline		Gennemsnitlig pulsstigning i interventionsgruppen var 3.5 slag højere (1.8 til 8.8)		75 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{4,6}	Positiv værdi udtryk for større pulsstigning i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 2 uger						
Behandlingssvigt CGI-skala på 6 eller 7 ved slutningen af uge 2	615 per 1000	443 per 1000 (240 til 535)	RR 0.72 (0.39 til 0.87)	74 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,6}	Relativ risiko under 1 udtryk for lavere risiko for behandlingssvigt i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 2 uger						

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

- ¹ Mulighed for selektionsbias
² Mulighed for selektionsbias
³ Mulighed for selektionsbias
⁴ Brede konfidensintervaller. Anbefaling afhængig af, om den sande værdi ligger i øvre eller nedre grænse
⁵ Mulighed for selektionsbias
⁶ Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo)

Medicinpauser, ATX

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Fortsat behandling med atomoxetin (ATX), effekt målt efter 9 måneder

Comparison: Fortsat behandling med placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Fortsat behandling med placebo	Fortsat behandling med ATX				
ADHD-kernesymptomer, kliniker-bedømt (blindet)		Gennemsnitlige ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -5.5 enheder lavere (-8.5 til -2.5)		414 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder						
ADHD-kernesymptomer, forælder-bedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -1.1 enheder lavere (-2.1 til -0.1)		414 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder						

ADHD kerne-symptomer , lærer-bedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var 0 enheder højere (-0.9 til 0.9)	322 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Nul-værdi udtryk for, at der ingen forskel er på effekten i de to grupper
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder					
Bivirkninger, total	537 per 1000	644 per 1000 (542 til 789)	RR 1.2 414 (1.01 til 1.47) (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Relativ risiko over 1 udtryk for større risiko for bivirkninger i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder					
Tid til recidiv (dage) Stigning fra baseline i CGI-S med mindst 2 point		Gennemsnitlig tid til recidiv i interventionsgruppen var 71.6 dage længere (70.2 til 73.0)	416 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Positiv værdi udtryk for senere recidiv i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder					
Livskvalitet Child health questionnaire		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 3.9 enheder højere (2.4 til 5.4)	331 (1 studie)	⊕⊕⊖⊖ lav ^{1,2}	Positiv værdi udtryk for højere livskvalitet i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder					
Vækst, højde		Gennemsnitlig højdetilvækst i interventionsgruppen var -0.4 cm. lavere (-0.9 til 0.1)	416 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Negativ værdi udtryk for lavere højdetilvækst i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 9 måneder					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

¹ Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo)

² Nedgraderet pga. bortfald

Medicinpauser, ATX 9-15 måneder

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Fortsat behandling med atomoxetin (ATX) i 9-15 måneder

Comparison: Fortsat behandling med placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Fortsat behandling med placebo	Fortsat behandling med ATX i 9-15 mdr				
ADHD-kernesymptomer , kliniker-bedømt (blindet)		Gennemsnitlige ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -6.1 enheder lavere (-9.5 til -2.7)		158 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder						
ADHD-kernesymptomer , forælder-bedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var		158 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen

Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder		-2.3 enheder lavere (-3.9 til -0.6)			
ADHD-kernesymptomer, lærer-bedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var	131 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2}	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder		-5.1 enheder lavere (-7.3 til -2.9)			
Livskvalitet		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var	121 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2}	Positiv værdi udtryk for højere livskvalitet i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder		0.2 enheder højere (-0.6 til 4.6)			
Tid til relapse (dage)		Gennemsnitlig tid til recidiv i interventionsgruppen var	160 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ moderat ¹	Positiv værdi udtryk for senere recidiv i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder		29.7 dage højere (28.9 til 30.4)			
Højdetilvækst højdepercentil		Gennemsnitlig højdetilvækst i interventionsgruppen var	163 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,3}	Lavere værdi udtryk for mindre højdetilvækst i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder		5 percentiler lavere (-3.4 til 13.4)			
Hovedpine	Studiepopulation		RR 0.9 (0.3 til 2.3)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,3}	Relativ risiko under 1 udtryk for lavere risiko for hovedpine i interventionsgruppen
Opfølgning: Gennemsnitligt 15 måneder	85 per 1000	77 per 1000 (26 til 196)			

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko;

¹ Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo)

² Mulighed for selektionsbias på grund af bortfald

³ Brede konfidensintervaller. Anbefaling forskellig fra øvre til nedre grænse

13.6 Arbejdsgruppens overvejelser

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.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Ikke uventet er kernesymptomerne færre hos børn og unge, der behandles kontinuerligt uden medicinpauser, ligesom symptomerne hurtigere recidiverer, 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.

Værdier og præferencer	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 <i>Vejledning om medicamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser</i> stadig dækker området.

Kombinerede interventioner

14. Kombinationsbehandling

14.2 Fokuseret spørgsmål 9

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

14.2 Anbefaling

↓ **Tillæg kun efter nøje overvejelse en psykosocial intervention til farmakologisk behandling til afhjælpning af kernesymptomer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, da der ikke er effekt ud over virkningen af den farmakologiske behandling alene.**

✓ **Det er god praksis som første linje behandling at kombinere en farmakologisk behandling med en psykosocial intervention til at afhjælpe andre symptomer end kernesymptomer, fx adfærdsforstyrrelse, hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD.**

14.3 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 at implementere ikke-farmakologiske interventioner. I sådanne tilfælde kan supplement med farmakologisk behandling måske bedre situationen i starten af behandlingsforløbet.

14.4 Litteratur

NICE guideline har gennemgået evidensen frem til september 2008 (11). 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 (118, 119). 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 (120). Evidensen vedr. kombinationsbehandling baserer sig derfor på NICE guideline.

14.5 Gennemgang af evidens

Evidensgrundlaget på basis af 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.

Multimodal behandling

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Farmakologisk og psykosocial intervention i kombination

Sammenligning: Farmakologisk intervention alene

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Medicinsk intervention alene	Medicinsk og psykosocial intervention i kombination				
ADHD-kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.12 standardafvigelser lavere (-0.31 til 0.07)		428 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
ADHD-kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var -0.06 standardafvigelser lavere (-0.24 til 0.12)		482 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen
Adfærdsforstyrrelse, forælderbedømt		Gennemsnitlig forælderbedømt adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen var -0.21 standardafvigelser lavere (-0.41 til -0.01)		378 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ høj	Negativ værdi udtryk for lavere grad af adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen
Adfærdsforstyrrelse,		Gennemsnitlig lærerbedømt ad-		461	⊕⊕⊕⊕	Negativ værdi udtryk for

lærerbedømt		færdsforstyrrelse i interventionsgruppen var -0.07 standardafvigelser lavere (-0.26 til 0.11)	(5 studier) høj	lavere grad af adfærdsforstyrrelse i interventionsgruppen
Sociale færdigheder, lærerbedømt		Gennemsnitlige sociale færdigheder i interventionsgruppen var -0.03 standardafvigelser lavere (-0.11 til 0.05)	333 (3 studier) høj ⊕⊕⊕⊕	Negativ værdi udtryk for lavere grad af sociale færdigheder i interventionsgruppen
Sociale færdigheder, forælderbedømt		Gennemsnitlige sociale færdigheder i interventionsgruppen var -0.14 standardafvigelser lavere (-0.36 til 0.09)	315 (2 studier) høj ⊕⊕⊕⊕	Negativ værdi udtryk for lavere grad af sociale færdigheder i interventionsgruppen
Emotionelle symptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte emotionelle symptomer i interventionsgruppen var -0.03 standardafvigelser lavere (-0.25 til 0.19)	327 (3 studier) høj ⊕⊕⊕⊕	Negativ værdi udtryk for færre emotionelle symptomer i interventionsgruppen
Emotionelle symptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte emotionelle symptomer i interventionsgruppen var 0.15 standardafvigelser højere (-0.09 til 0.39)	265 (2 studier) høj ⊕⊕⊕⊕	Positiv værdi udtryk for flere emotionelle symptomer i interventionsgruppen

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

14.6 Arbejdsgruppens overvejelser

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.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger

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.

Værdier og præferencer	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.

HØRINGSVERSION

15. Bilagsfortegnelse

Bilag 1:	Implementering
Bilag 2:	Monitorering
Bilag 3:	Opdatering og videre forskning
Bilag 4:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 5:	Fokuserede spørgsmål
Bilag 6:	Beskrivelse af anbefalingernes grundlag og implikationer
Bilag 7:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 8:	Evidensvurderinger
Bilag 9:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Referencer	

HØRINGSVERSION

Bilag 1: 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 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. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling. Desuden publiceres i foråret 2014 en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering – som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjsskassen 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.

Bilag 2: Monitorering

Arbejdsgruppen finder, at retningslinjen med fordel kan monitoreres gennem ADHD Databasen under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram.

HØRINGSVERSION

Bilag 3: 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.

HØRINGSVERSION

Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog for Nationale Kliniske Retningslinjer](#).

EFFEKTSTØRRELSER

Som mål for effekten af forskellige interventioner anvendes i rapporten effektstørrelser udtrykt i Standardized Mean Difference (SMD). En effektstørrelse kan anvendes til at vurdere forskellen i effekt (på fx ADHD-kernesymptomer) mellem to behandlingsgrupper. Effektstørrelsen angiver endvidere, hvorvidt denne forskel er stor eller lille. SMD'en og dermed effektstørrelsen beregnes ved at dividere differensen i score før og efter en given intervention med standardafvigelsen af baselineværdien før interventionen.

Effektstørrelsen er uafhængig af type af skala og bruges i systematiske sammenstillinger af flere studier af en behandling, hvor forskellige evalueringsskalaer ofte benyttes. 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 anvendes følgende tommelfingerregel: $<0,40$ er udtryk for en lille effekt, $0,40$ to $0,70$ er en moderat effekt og $>0,70$ er udtryk for en stor effekt.

Bilag 5: Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år

Intervention: Diagnosespecifikke rating scales

Sammenligning: Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

Effektmål: Validitet: Sensitivitet, specificitet, prædiktive værdier, likelihood ratios

Fokuseret spørgsmål 2

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år

Intervention: Professionel observation af barnet i dets hverdagsmiljø

Sammenligning: Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

Effektmål: Validitet: Sensitivitet, specificitet, prædiktive værdier, likelihood ratios

Fokuseret spørgsmål 3a

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Tilskud med flerumættede fedtsyrer (PUFA)

Sammenligning: Placebo / treatment as usual / venteliste

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt), skadevirkninger (vigtigt/kritisk) (diarré, gastrointestinale gener, kvalme).

Fokuseret spørgsmål 3b

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Elimination af farvestoffer i kosten

Sammenligning: Placebo / treatment as usual / venteliste

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 3c

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Elimination af sukker i kosten

Sammenligning: Placebo / treatment as usual / venteliste

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 4

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Computerbaseret kognitiv træning

Sammenligning: Placebo / treatment as usual / venteliste

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 5

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Social færdighedstræning

Sammenligning: Placebo / treatment as usual / venteliste

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), generel adfærd (vigtigt), sociale færdigheder (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 6

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Forældertræningsprogrammer

Sammenligning: Placebo / treatment as usual / venteliste

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse, eksternaliserende symptomer (vigtigt), internaliserende symptomer (vigtigt).

Fokuseret spørgsmål 7

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Lægemidler godkendt til indikationen (lisdexamfetamin, atomoxetin, methylphenidat)

Sammenligning: Head-to-head sammenligning af lægemidler godkendt til indikationen (lisdexamfetamin, atomoxetin, methylphenidat)

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt), skadevirkninger (vigtigt/kritisk) (eksempelvis blodtryk, vægtøgning, puls)

Fokuseret spørgsmål 8

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention: Planlagt pausering af behandling med lægemidler godkendt til indikationen

Sammenligning: Uafbrudt behandling med lægemidler godkendt til indikationen

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt), recidivering af kernesymptomer, skadevirkninger (vigtigt/kritisk) (eksempelvis væksthæmning, pulsstigning, hovedpine)

Fokuseret spørgsmål 9

Patienter: Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

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

Sammenligning: Farmakologisk behandling alene

Effektmål: Kernesymptomer (kritisk), livskvalitet (vigtigt), symptomer på adfærdsforstyrrelse (vigtigt), sociale færdigheder (vigtigt), emotionelle symptomer (vigtigt)

Bilag 6: Beskrivelse af anbefalingernes grundlag og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Det giver følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen giver en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede bivirkninger /komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, 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 det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede bivirkninger/komplikationer
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den

- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Svag/betinget anbefaling imod ↓

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

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet
- Usikker effekt ved interventionen
- Usikre bivirkninger/komplikationer ved interventionen
- De utilsigtede bivirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

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

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede bivirkninger/ komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For: Det er god praksis at...

Imod: Det er ikke god praksis (rutinemæssigt) at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

HØRINGSVERSION

Bilag 7: Søgestrategi, inkl. flowchart

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), Kunnskapssenteret (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 adfærdforstyrrelse

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

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

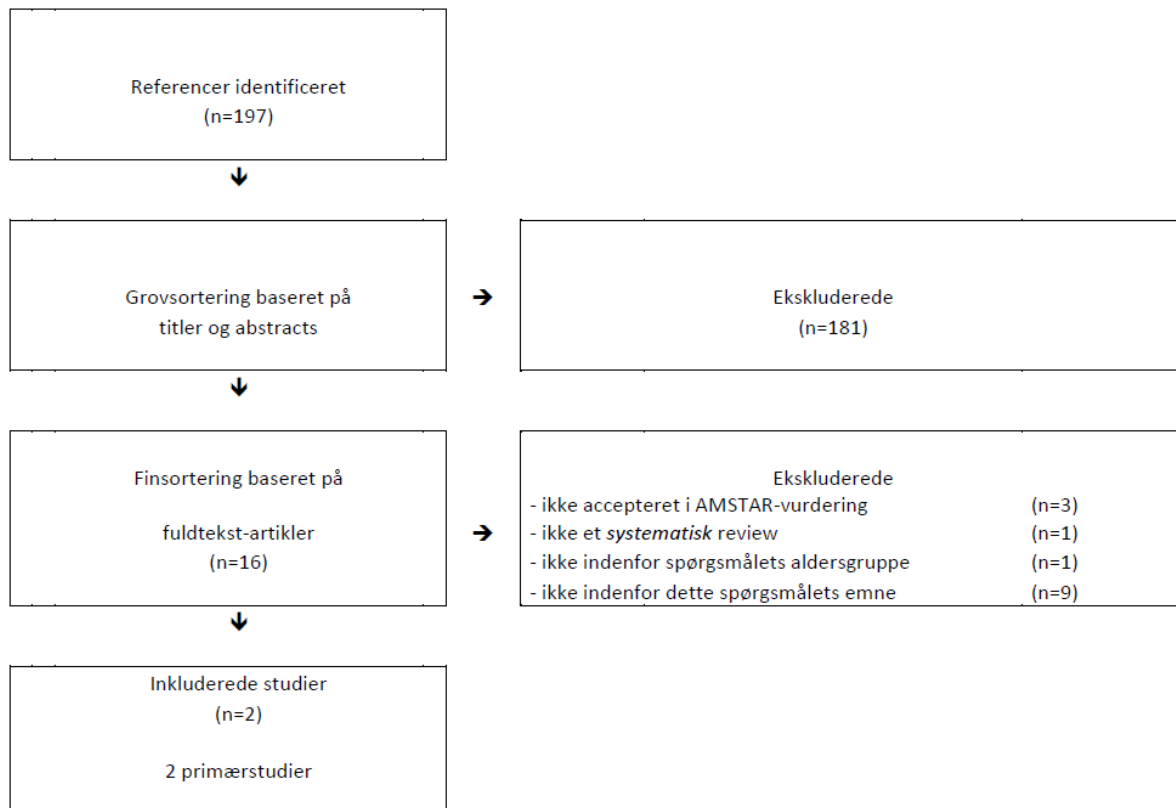
Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Population: børn og unge

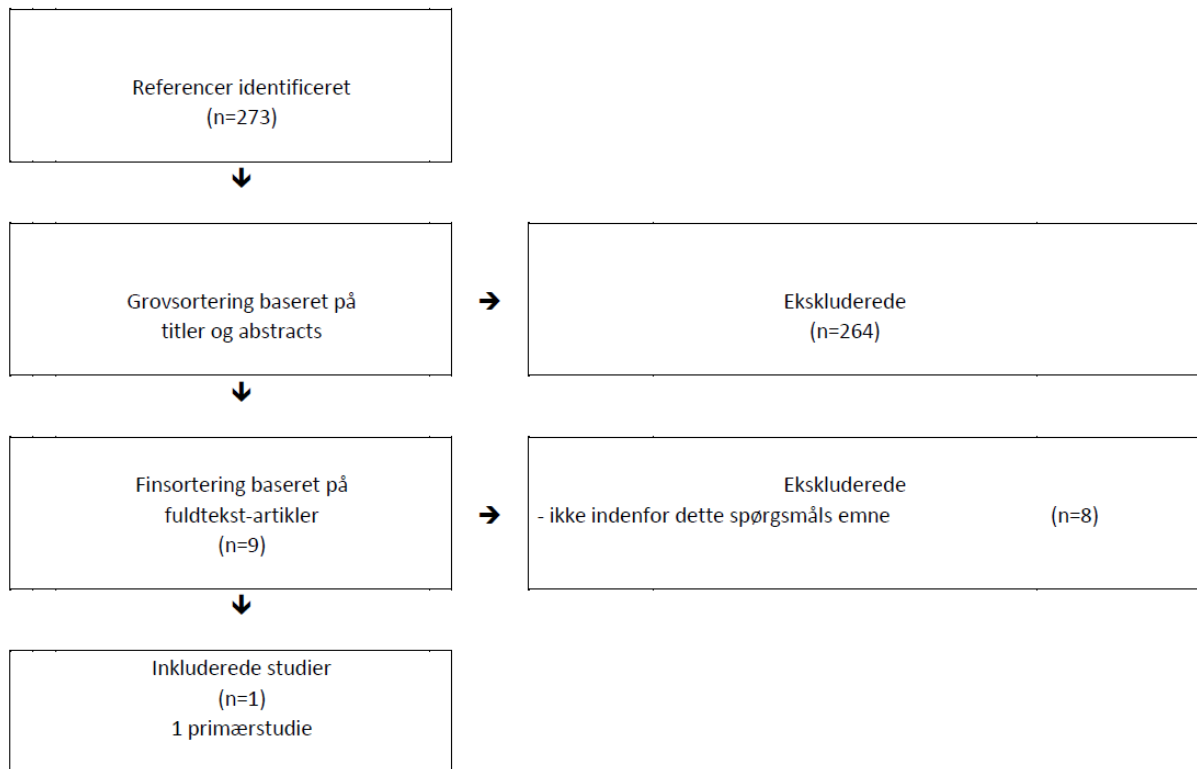
Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, meta-analyser, systematiske reviews, RCT

Flow charts

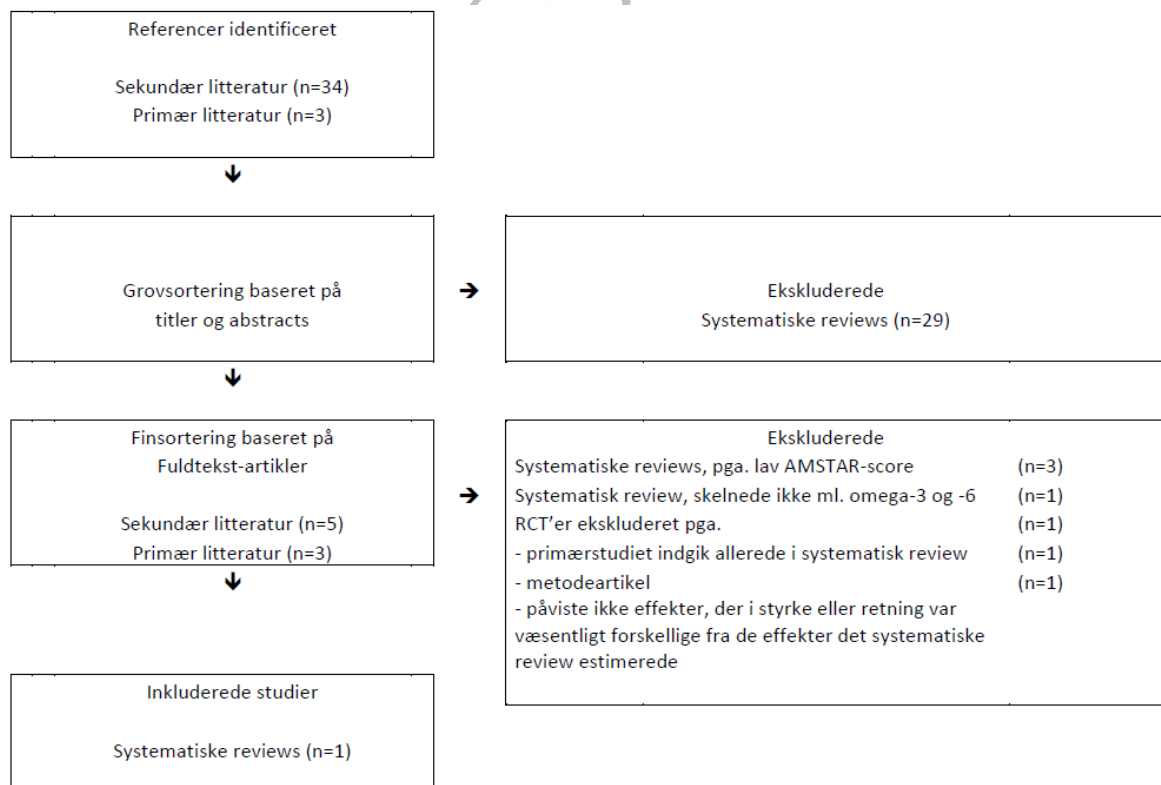
Fokuseret spørgsmål 1



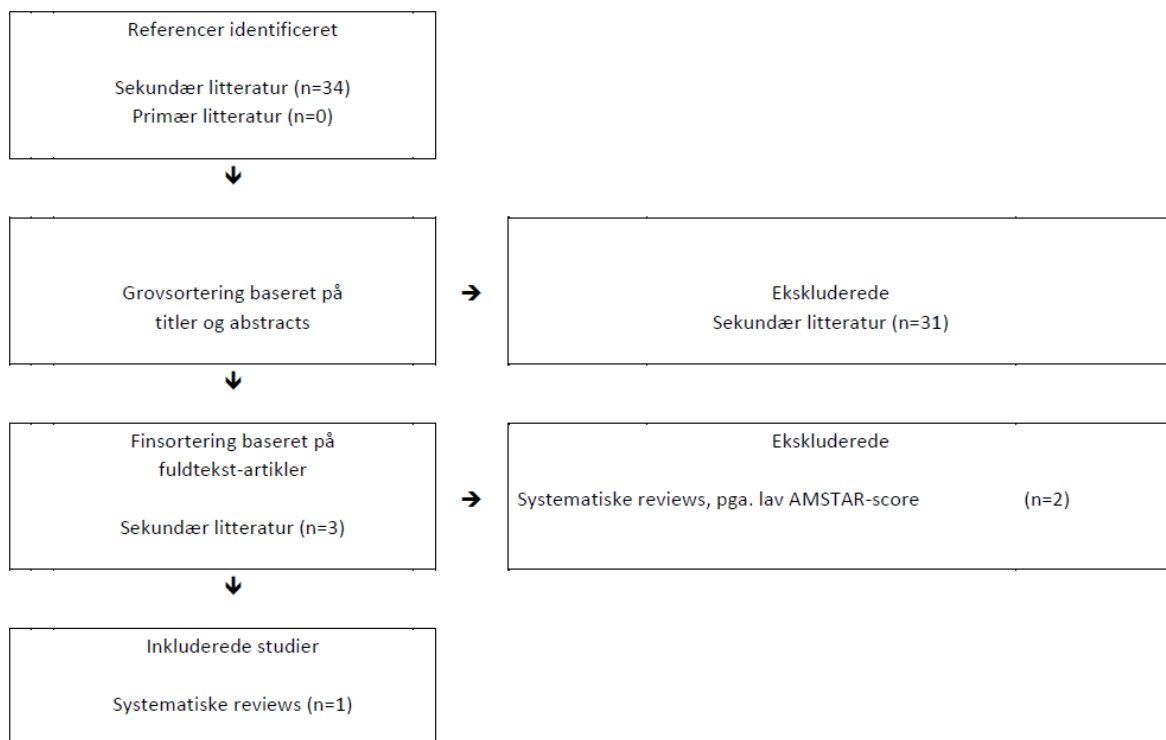
Fokuseret spørgsmål 2



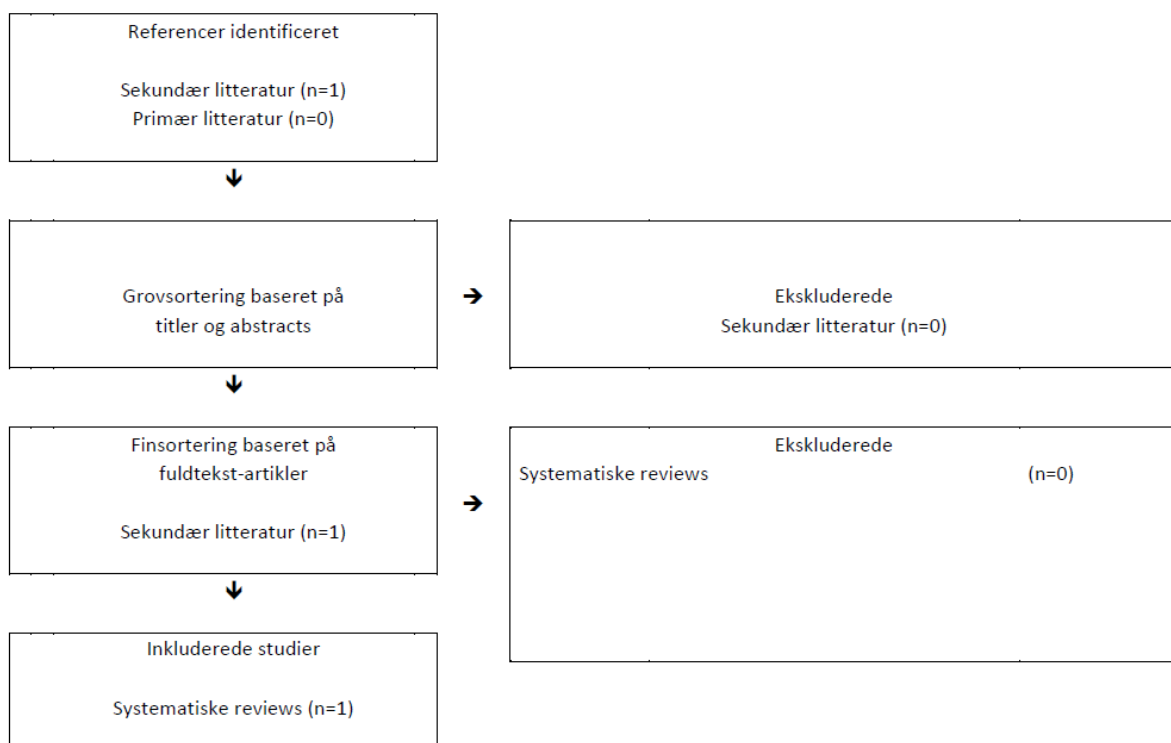
Fokuseret spørgsmål 3a



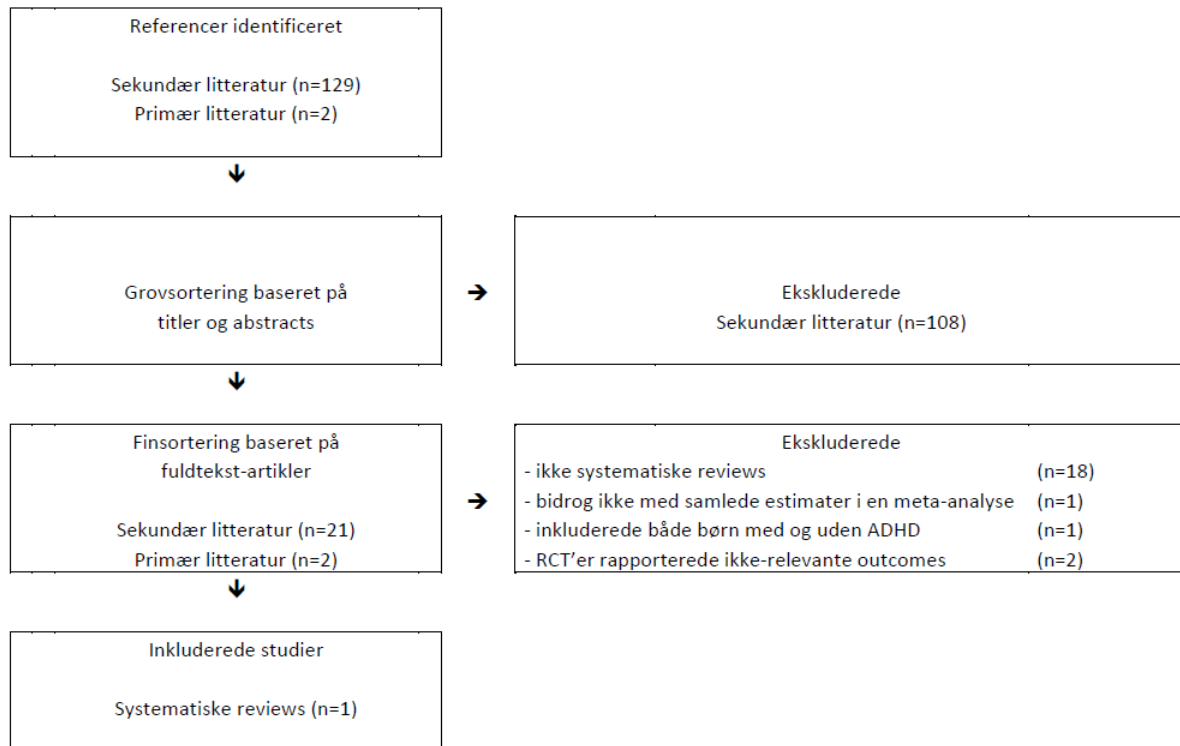
Fokuseret spørgsmål 3b



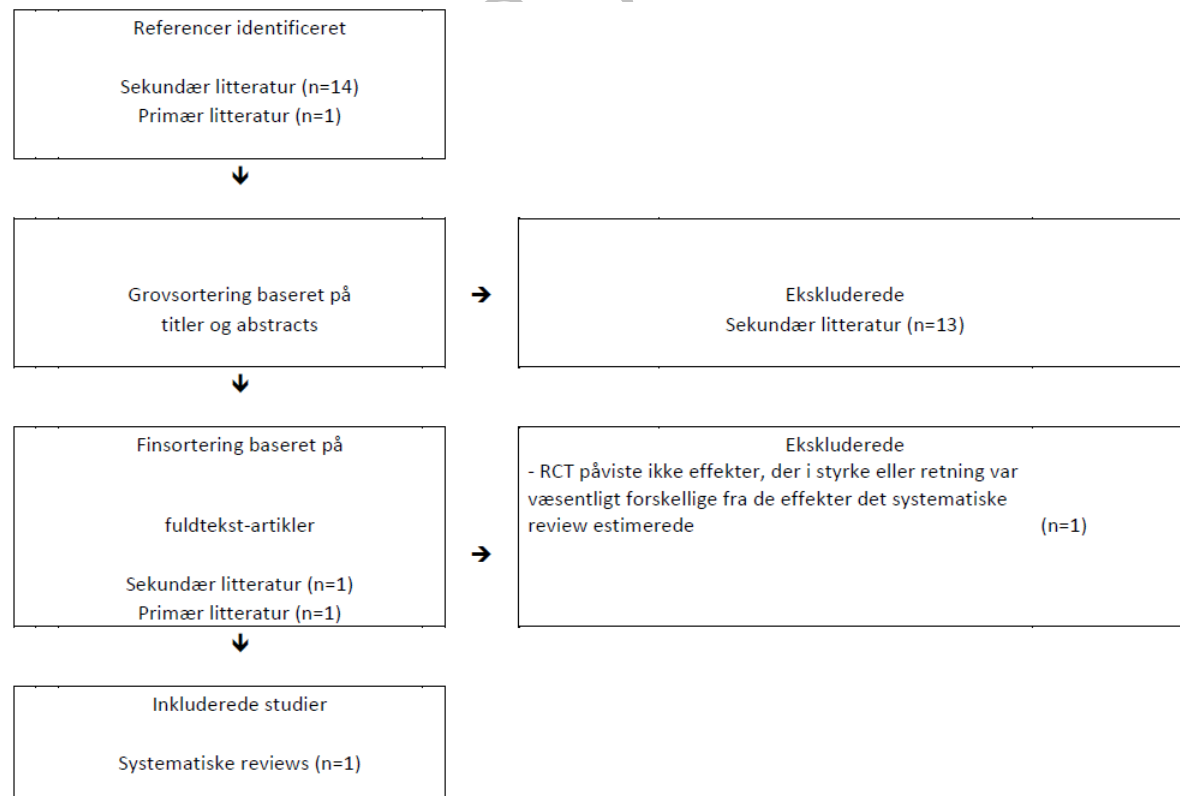
Fokuseret spørgsmål 3c



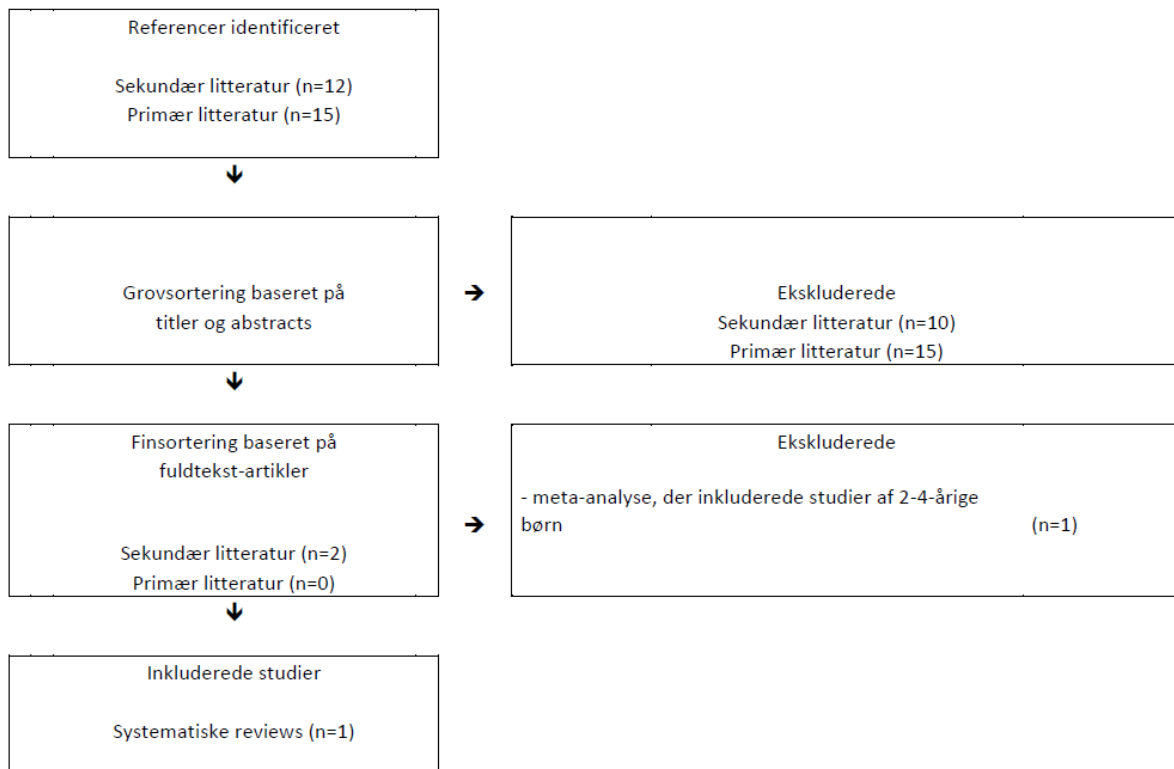
Fokuseret spørgsmål 4



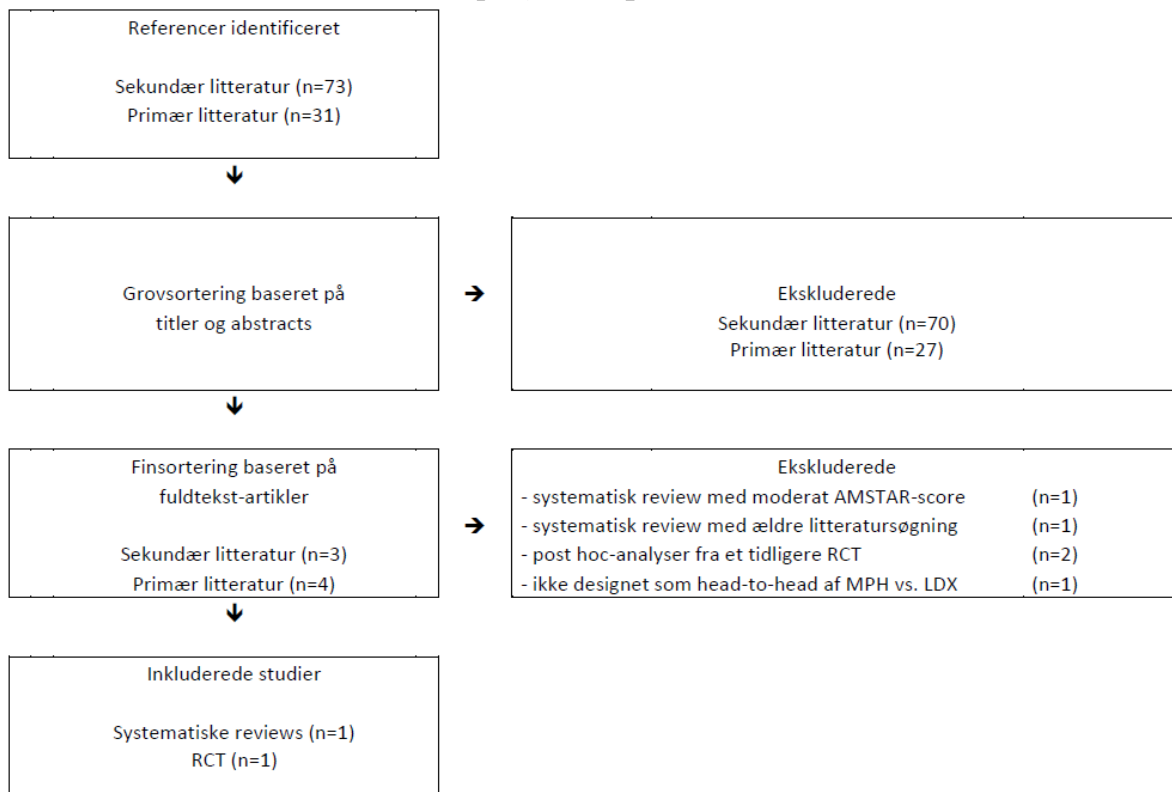
Fokuseret spørgsmål 5



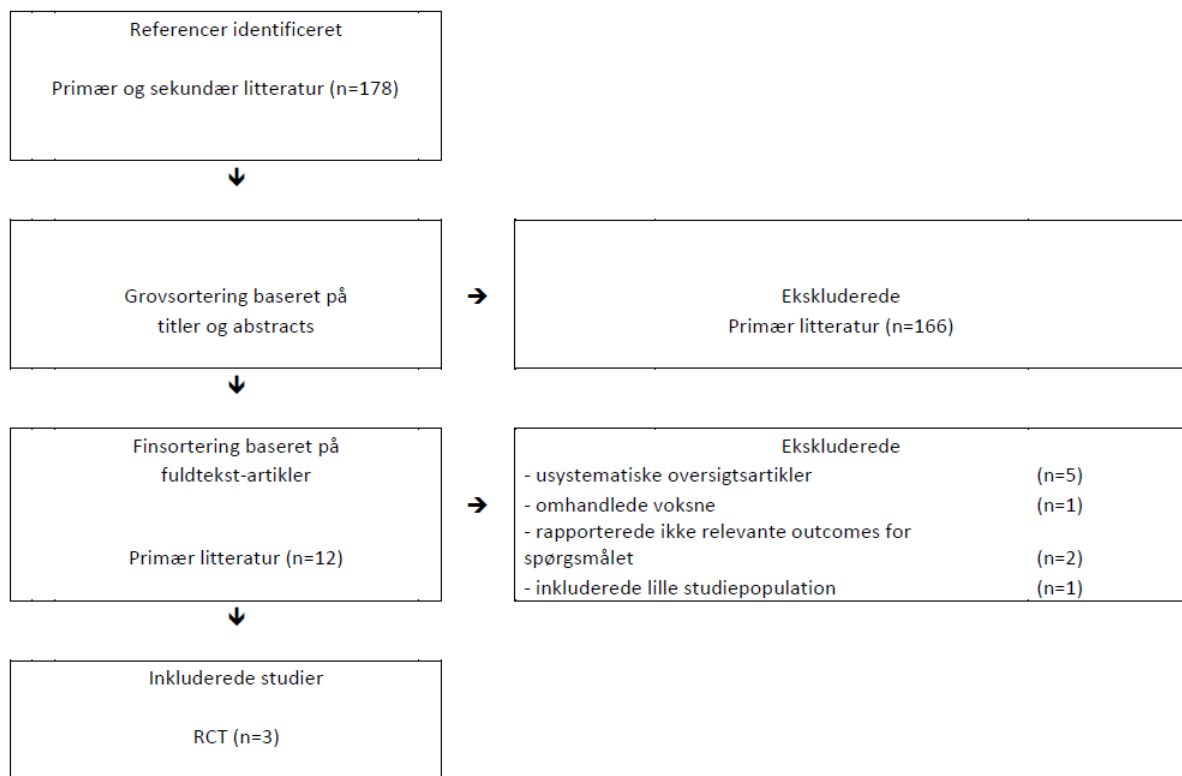
Fokuseret spørgsmål 6



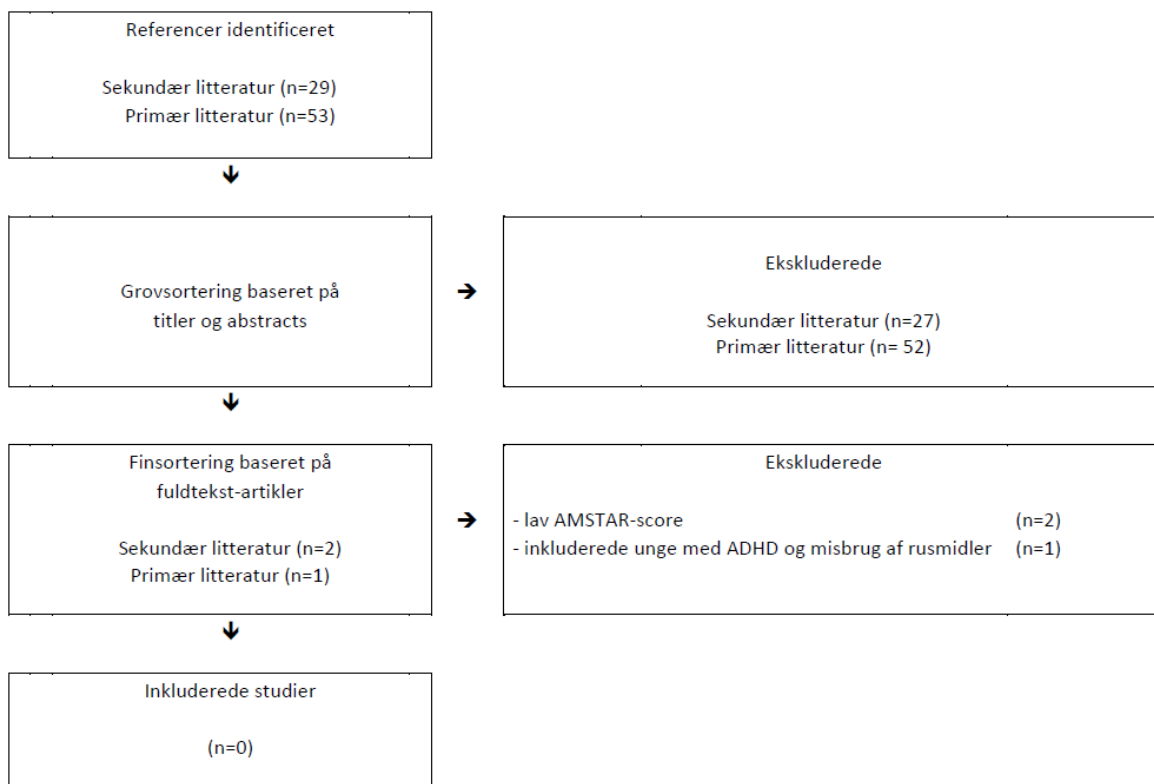
Fokuseret spørgsmål 7



Fokuseret spørgsmål 8



Fokuseret spørgsmål 9



Bilag 8: Evidensvurderinger

Arbejdsgruppens AMSTAR- og AGREE-vurderinger vil være tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside i høringsperioden.

HØRINGSVERSION

Bilag 9: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

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 neuromedicin, 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, afsnit D, Aarhus Universitetshospital Risskov, BUC Region Midtjylland
- Henning Strand, udpeget af Dansk Psykolog Forening, ledende psykolog, PPR, Herlev Kommune
- Liselotte Skov, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, overlæge, børneafdelingen i Herlev
- Jørgen P. Ærthøj, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, speciallæge og koordinerende læge, Kvalitetsenheden for Almen Praksis i Region Nordjylland
- 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

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 Distriktpsychiatri, 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

Sekretariatet for begge grupper:

- Annette de Thurah, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Helene Prøbst, 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

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

Referencer

1. 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. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013:[E-pub] DOI 10.1089/cap.2012.0111. Epub 2013/09/11.
2. 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(10):1443-50. Epub 2012/03/22.
3. Hodgkins P, Sasane R, Meijer WM. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. *Clin Ther*. 2011;33(2):188-203. Epub 2011/04/19.
4. Treceno C, Martin Arias LH, Sainz M, Salado I, Garcia Ortega P, Velasco V, et al. 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. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(4):435-41. Epub 2012/01/19.
5. 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 Psychiatr Scand*. 2011;123(5):360-7. Epub 2010/09/24.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
7. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.
8. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8. Epub 2007/06/02.
9. Dalsgaard S. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22 Suppl 1:S43-8. Epub 2012/12/04.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. Health NCCfM, editor. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2009.
12. McGough JJ, McCracken JT. Assessment of attention deficit hyperactivity disorder: A review of recent literature. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(4):319-24.
13. Mahone EM, Schneider HE. Assessment of attention in preschoolers. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(4):361-83.

14. Angold A, Erkanli A, Copeland W, Goodman R, Fisher PW, Costello EJ. Psychiatric diagnostic interviews for children and adolescents: a comparative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(5):506-17. Epub 2012/04/25.
15. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Current psychiatry reports*. 2008;10(5):432-8.
16. Faries DE, Yalcin I, Harder D, Heiligenstein JH. Validation of the ADHD Rating Scale as a clinician administered and scored instrument. *J Atten Disord*. 2001;5(2):107-15.
17. 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(4):269-76.
18. 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. *Res Dev Disabil*. 2010;31(6):1305-12.
19. Sprafkin J, Gadow KD. Choosing an attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale: is item randomization necessary? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(1):75-84.
20. 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. *Res Dev Disabil*. 2010;31(6):1426-33.
21. 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(4):186-201.
22. Frazier TW, Youngstrom EA. Evidence-based assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Using multiple sources of information. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):614-20.
23. 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 Paediatr*. 2009;98(2):397-402. Epub 2008/09/09.
24. Poulsen L, Jorgensen SL, Dalsgaard S, Bilenberg N. Danish standardization of the attention deficit hyperactivity disorder rating scale. *Ugeskr Laeger*. 2009;171(18):1500-4. Epub 2009/05/08. Dansk standardisering af attention deficit/hyperactivity disorder-ratingskalaen.
25. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos A, Reid R. ADHD Rating Scale - IV. New York: The Guilford Press 1998.
26. Barkley R, Gwenth EH, Arthur LR. Defiant Teens. A Clinician's Manual for Assessment and Family Intervention. New York: The Guilford Press; 1999.
27. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(11):1337-45.
28. Achenbach TMRLA. Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington, VT University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families; 2001.

29. Follan M, Anderson S, Huline-Dickens S, Lidstone E, Young D, Brown G, et al. Discrimination between attention deficit hyperactivity disorder and reactive attachment disorder in school aged children. *Res Dev Disabil*. 2011;32(2):520-6.
30. Imeraj L, Antrop I, Sonuga-Barke E, Deboutte D, Deschepper E, Bal S, et al. 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(4):487-98.
31. 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(1):45-66.
32. Mulligan A, Anney R, Butler L, O'Regan M, Richardson T, Tulewicz EM, et al. Home environment: association with hyperactivity/impulsivity in children with ADHD and their non-ADHD siblings. *Child Care Health Dev*. 2013;39(2):202-12.
33. Sonuga-Barke EJ, Coghill D, DeBacker M, Swanson J. Measuring methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder: how are laboratory classroom-based measures related to parent ratings? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):691-8.
34. 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(4):328-32.
35. Wheeler L, Pumfrey P, Wakefield P. Variability of ADHD symptoms across primary school contexts: An indepth case study. *Emotional and Behavioural Difficulties*. 2009;14(1):69-84.
36. 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(5):650-66.
37. McConaughy SH, Ivanova MY, Antshel K, Eiraldi RB, Dumenci L. Standardized Observational Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Combined and Predominantly Inattentive Subtypes. II. Classroom Observations. *School psychology review*. 2009;38(3):362-81. Epub 2010/08/31.
38. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):330-7. Epub 2012/01/11.
39. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991-1000. Epub 2011/10/04.
40. Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. *Current psychiatry reports*. 2011;13(5):323-32. Epub 2011/07/23.
41. Gillies D, Sinn J, 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. Epub 2012/07/13.

42. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275-89. Epub 2013/01/31.
43. Johnson M, Mansson JE, Ostlund S, Fransson G, Areskoug B, Hjalmarsson K, et al. Fatty acids in ADHD: plasma profiles in a placebo-controlled study of Omega 3/6 fatty acids in children and adolescents. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2012;4(4):199-204.
44. Kean JD, Camfield D, Sarris J, Kras M, Silberstein R, Scholey A, et al. 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(1).
45. 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(6):670-7.
46. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(20):1617-21.
47. Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F. Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *JPediatr*. 1985;106(4):675-82.
48. Gans DA, Harper AE, Bachorowski JA, Newman JP, Shrager ES, Taylor SL. Sucrose and delinquency: oral sucrose tolerance test and nutritional assessment. *Pediatrics*. 1990;86(2):254-62. Epub 1990/08/01.
49. Bachorowski JA, Newman JP, Nichols SL, Gans DA, Harper AE, Taylor SL. Sucrose and delinquency: behavioral assessment. *Pediatrics*. 1990;86(2):244-53. Epub 1990/08/01.
50. 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(5):960-6. Epub 1991/11/01.
51. Kruesi MJ, Rapoport JL, Cummings EM, Berg CJ, Ismond DR, Flament M, et al. Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *Am J Psychiatry*. 1987;144(11):1487-90. Epub 1987/11/01.
52. Roshon MS, Hagen RL. Sugar consumption, locomotion, task orientation, and learning in preschool children. *J Abnorm Child Psychol*. 1989;17(3):349-57. Epub 1989/06/01.
53. Goldman JA, Lerman RH, Contois JH, Udall JN, Jr. Behavioral effects of sucrose on preschool children. *J Abnorm Child Psychol*. 1986;14(4):565-77. Epub 1986/12/01.
54. Mahan LK, Chase M, Furukawa CT, Sulzbacher S, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Sugar "allergy" and children's behavior. *Ann Allergy*. 1988;61(6):453-8. Epub 1988/12/01.
55. Saravis S, Schachar R, Zlotkin S, Leiter LA, Anderson GH. Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics*. 1990;86(1):75-83. Epub 1990/07/01.

56. Ferguson HB, Stoddart C, Simeon JG. Double-blind challenge studies of behavioral and cognitive effects of sucrose-aspartame ingestion in normal children. *Nutr Rev.* 1986;44 Suppl:144-50. Epub 1986/05/01.
57. Gross MD. Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics.* 1984;74(5):876-8. Epub 1984/11/01.
58. Rosen LA, Booth SR, Bender ME, McGrath ML, Sorrell S, Drabman RS. Effects of sugar (sucrose) on children's behavior. *JConsult ClinPsychol.* 1988;56(4):583-9.
59. Behar D, Rapoport JL, Adams AA, Berg CK, Cornblath M. Sugar challenge testing with children considered behaviourally 'sugar reactive.'. *Nutrition and Behavior.* 1984;1:277-88.
60. Milich R, Pelham WE. Effects of sugar ingestion on the classroom and playground behavior of attention deficit disordered boys. *J Consult Clin Psychol.* 1986;54(5):714-8. Epub 1986/10/01.
61. 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. *NEnglJMed.* 1994;330(5):301-7.
62. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental disabilities research reviews.* 2009;15(2):94-101. Epub 2009/06/03.
63. Gopin CB, Healey DM. The Neural and Neurocognitive Determinants of ADHD. *Journal of Infant, Child, and Adolescent Psychotherapy.* 2011;10(1):13-31.
64. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology.* 2004;18(3):543-55. Epub 2004/08/05.
65. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *SchizophrRes.* 2005;80(2-3):137-49.
66. McGurk SR, Mueser KT. Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophr Res.* 2004;70(2-3):147-73. Epub 2004/08/27.
67. 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). *Clin Psychol Rev.* 2008;28(5):801-23. Epub 2007/12/07.
68. Melby-Lervag M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol.* 2013;49(2):270-91. Epub 2012/05/23.
69. 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(Journal Article):16-28.
70. Green CT, Long DL, Green D, Iosif AM, Dixon JF, Miller MR, et al. Will Working Memory Training Generalize to Improve Off-Task Behavior in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2012;9(3):639-48.

71. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 2005;17(3):785-806. Epub 2005/11/03.
72. Whalen CK, Henker B. The social worlds of hyperactive (ADDH) children. *Clin Psychol Rev.* 1985;5(5):447-78.
73. Landau S, Moore LA. Social Skills Deficits in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *School psychology review.* 1991;20(2):235-51.
74. 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(12):CD008223. Epub 2011/12/14.
75. 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. Epub 2012/06/30.
76. 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(12):CD003018. Epub 2011/12/14.
77. 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. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(9):543-52.
78. 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(1):25-40.
79. McGilloway S, Ni Mhaille G, Bywater T, Furlong M, Leckey Y, Kelly P, et al. A parenting intervention for childhood behavioral problems: a randomized controlled trial in disadvantaged community-based settings. *J Consult Clin Psychol.* 2012;80(1):116-27.
80. Axberg U, Broberg AG. Evaluation of "The Incredible Years" in Sweden: The transferability of an American parent-training program to Sweden. *Scand J Psychol.* 2012;53(3):224-32.
81. 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 Article).
82. 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(2):302-16.
83. Chronis-Tuscano A, Clarke TL, O'Brien KA, Raggi VL, Diaz Y, Mintz AD, et al. Development and preliminary evaluation of an integrated treatment targeting parenting and depressive symptoms in mothers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(5):918-25.
84. Ostberg M, Rydell AM. An efficacy study of a combined parent and teacher management training programme for children with ADHD. *Nord J Psychiatry.* 2012;66(2):123-30.

85. Laforett D. [Commentary on] Review: insufficient evidence available on parent training programmes for ADHD in children. *Evidence Based Mental Health*. 2012;15(3):73-.
86. Jans T, Graf E, Jacob C, Zwanzger U, Gross-Lesch S, Matthies S, et al. 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(1):29-40.
87. van den Hoofdakker BJ, Nauta MH, Dijk-Brouwer DA, van der Veen-Mulders L, Sytema S, Emmelkamp PM, et al. Dopamine transporter gene moderates response to behavioral parent training in children with ADHD: a pilot study. *Dev Psychol*. 2012;48(2):567-74.
88. Fabiano GA, Pelham WE, Cunningham CE, Yu J, Gangloff B, Buck M, et al. 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(3):337-45.
89. 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. *J Abnorm Child Psychol*. 2012;40(8):1351-62.
90. Jarrett MA, Ollendick TH. Treatment of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety in children: A multiple baseline design analysis. *J Consult Clin Psychol*. 2012;80(2):239-44.
91. 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(10):1263-71. Epub 2007/09/22.
92. 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.
93. 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. *J Abnorm Child Psychol*. 2010;38(6):737-49. Epub 2010/03/27.
94. Sonuga-Barke EJ, Daley D, Thompson M. Does maternal ADHD reduce the effectiveness of parent training for preschool children's ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(6):696-702.
95. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405. Epub 2011/03/23.
96. 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 and adolescent psychiatry and mental health*. 2010;4:32. Epub 2010/12/16.
97. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1208-18.

98. 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. *Clin Ther*. 2007;29(3):450-63. Epub 2007/06/20.
99. Institut for Rationel Farmakoterapi. Elvanse (lisdexamfetamindimesylat). København: Institut for Rationel Farmakoterapi; 2013 [12. januar 2014]; Available from: <http://www.irf.dk/dk/annmeldelser/praeparatanmeldelser/elvanse.htm>.
100. 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. *J Atten Disord*. 2012;16(4):314-24.
101. 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. *J Atten Disord*. 2011;15(8):674-83. Epub 2010/09/15.
102. 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(Journal Article):176-244X-11-176.
103. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIb Study. *CNS Drugs*. 2013. Epub 2013/08/21.
104. Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. 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(9):743-51.
105. Jain R, Babcock T, Burteta T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther*. 2013;30(5):472-86.
106. 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(1):121-30.
107. van de Loo-Neus GHH, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(8):584-99.
108. McCarthy S, Asherson P, Coghill D, Hollis C, Murray M, Potts L, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;194(3):273-7.
109. Hoare P, Sevar K. The effect of discontinuation of methylphenidate on neuropsychological performance of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry investigation*. 2007;4(2):76-83.
110. Hazell P. Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents: special considerations. *CNS Drugs*. 2007;21(1):37-46.

111. Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):30-5.
112. Martins S, Tramontina S, Polanczyk G, Eizirik M, Swanson JM, Rohde LA. Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2):195-206.
113. Langleben DD, Acton PD, Austin G, Elman I, Krikorian G, Monterosso JR, et al. 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(12):1624-9.
114. 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. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1995;5(3):205-14.
115. Arnold LE, Lindsay RL, Conners CK, Wigal SB, Levine AJ, Johnson DE, et al. A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(4):542-54.
116. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(7):896-904. Epub 2004/06/24.
117. Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry*. 2007;61(5):694-9.
118. Kaiser NM, Hoza B, Hurt EA. Multimodal treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2008;8(10):1573-83. Epub 2008/10/22.
119. Murray DW, Arnold LE, Swanson J, Wells K, Burns K, Jensen P, et al. A clinical review of outcomes of the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (MTA). *Current psychiatry reports*. 2008;10(5):424-31. Epub 2008/09/23.
120. Riggs PD, Winhusen T, Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S, Klein C, et al. Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(9):903-14.