

National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne

- med forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed samt opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet

National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne - med forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed samt opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet

© Sundhedsstyrelsen, år. 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, angiv underkategori

Høringsversion 1.0

17. oktober 2014

Format: PDF

HØRINGSVERSION

Indhold

Indhold	3
Centrale budskaber	7
2. Indledning	9
2.1 Formål	9
2.2 Afgrænsning af patientgruppe	10
2.3 Målgruppe/brugere	10
2.4 Emneafgrænsning	11
2.5 Patientperspektivet	13
2.6 Juridiske forhold	13
3. ASRS som visitationsredskab	15
3.1 Fokuseret spørgsmål 1	15
3.2 Anbefaling	15
3.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	15
3.4 Baggrund for valg af spørgsmål	15
3.5 Litteratur	15
3.6 Arbejdsgruppens overvejelser	15
3.7 Rationale for anbefaling	16
4. DIVA 2.0 som diagnostisk redskab	16
4.1 Fokuseret spørgsmål 2	16
4.2 Anbefaling	16
4.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	16
4.4 Baggrund for valg af spørgsmål	16
4.5 Litteratur	17
4.6 Arbejdsgruppens overvejelser	17
4.7 Rationale for anbefaling	17
4.8 Generelle praktiske råd og særlige patientovervejelser ved farmakologisk behandling	18
4.9 Baggrund for valg af fokuserede spørgsmål om farmakologisk behandling	18
5. Methylphenidat til behandling af voksne med ADHD	19
5.1 Fokuseret spørgsmål 3	19
5.2 Anbefaling	19
5.3 Litteratur	19
5.4 Gennemgang af evidens	19
5.5 Summary of Findings-tabel	20
5.6 Arbejdsgruppens overvejelser	22
5.7 Rationale for anbefaling	23
6. Methylphenidat til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst	23
6.1 Fokuseret spørgsmål 4	23
6.2 Anbefaling	23
6.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	23
6.4 Litteratur	24
6.5 Arbejdsgruppens overvejelser	24
6.6 Rationale for anbefaling	24
7. Atomoxetin til behandling af voksne med ADHD	25
7.1 Fokuseret spørgsmål 5	25
7.2 Anbefaling	25
7.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	25
7.4 Litteratur	25

7.5	Gennemgang af evidens	25
7.6	Summary of Findings-tabel	26
7.7	Arbejdsgruppens overvejelser	29
7.8	Rationale for anbefaling	29
8.	Atomoxetin til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst	30
8.1	Fokuseret spørgsmål 6	30
8.2	Anbefaling	30
8.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	30
8.4	Litteratur	30
8.5	Gennemgang af evidens	30
8.6	Summary of Findings-tabel	31
8.7	Arbejdsgruppens overvejelser	33
8.8	Rationale for anbefaling	33
9.	Lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD	33
9.1	Fokuseret spørgsmål 7	33
9.2	Anbefaling	33
9.3	Litteratur	34
9.4	Gennemgang af evidens	34
9.5	Summary of Findings-tabel	34
9.6	Arbejdsgruppens overvejelser	36
9.7	Rationale for anbefaling	37
10.	Lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst	37
10.1	Fokuseret spørgsmål 8	37
10.2	Anbefaling	37
10.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	37
10.4	Litteratur	37
11.	Klinisk relevante forskelle i effekt af atomoxetin, methylphenidat og lisdexamfetamin hos voksne med ADHD (og symptomer på depression og angst)?	38
11.1	Fokuseret spørgsmål 9 og 10	38
11.2	Anbefaling	38
11.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	38
11.4	Litteratur	38
12.	Psykoedukation til voksne med ADHD	39
12.1	Fokuseret spørgsmål 11-14	39
12.2	Anbefaling for fokuserede spørgsmål 11-14	39
12.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	39
12.4	Baggrund for valg af spørgsmål	39
12.5	Litteratur	40
12.6	Arbejdsgruppens overvejelser	40
12.7	Rationale for anbefaling	40
13.	Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD i farmakologisk behandling	41
13.1	Fokuseret spørgsmål 15	41
13.2	Anbefaling	41
13.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	41
13.4	Baggrund for valg af spørgsmål	41
13.5	Litteratur	41
13.6	Gennemgang af evidens	41
13.7	Summary of Findings-tabel	42
13.8	Arbejdsgruppens overvejelser	43
13.9	Rationale for anbefaling	43

14.	Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, som ikke er i farmakologisk behandling	44
14.1	Fokuseret spørgsmål 16	44
14.2	Anbefaling	44
14.3	Litteratur	44
15.	Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst i farmakologisk behandling	44
15.1	Fokuseret spørgsmål 17	44
15.2	Anbefaling	44
15.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	44
15.4	Litteratur	44
15.5	Arbejdsgruppens overvejelser	45
15.6	Rationale for anbefaling	45
16.	Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, som ikke er i farmakologisk behandling	45
16.1	Fokuseret spørgsmål 18	45
16.2	Anbefaling	46
16.3	Litteratur	46
17.	Referenceliste	47
	Bilag	64
	Bilag 1: Implementering	65
	Bilag 2: Monitorering	66
	Bilag 3: Opdatering og videre forskning	67
	Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode	68
	Bilag 5: Fokuserede spørgsmål	69
	Bilag 6: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	78
	Bilag 7: Flow charts for litteratursøgning	81
	Bilag 8: Evidensvurderinger	89
	Bilag 9: Arbejdsgruppen og referencegruppen	90
	Bilag 10: Litteraturgennemgange	94
	Bilag 11: Evidensnedgraderinger	97

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 7 og 9.

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 ↑↑

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

Svag/betinget anbefaling for ↑

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.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

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.

Stærk anbefaling imod ↓↓

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.

God praksis ✓

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.

For en uddybende beskrivelse se bilag 7.

Centrale budskaber

UDREDNING

✓ Det er god praksis at anvende ASRS som visitationsredskab som første led i en udredning for ADHD hos voksne.

✓ Det er god praksis at anvende en semistruktureret spørgeguide som DIVA 2.0 i forbindelse med udredning for ADHD hos voksne.

En grundig udredning for ADHD hos voksne bør således indeholde:

- Rating scale udfyldt af personen selv, fx Adult Self-Report Scale (ASRS v. 1.1)
- Klinisk interview med anamnese indeholdende systematisk indhentede oplysninger, fx ved hjælp af DIVA 2.0
- Lægelig somatisk undersøgelse
- Standardudredning af ADHD ud fra kriterierne i ICD-10 med anvendelse af en semistruktureret spørgeguide som fx DIVA 2.0 for afklaring af symptombilledet
- En vurdering af mulig tilstedeværelse af betydende psykiatrisk komorbiditet ud over ADHD
- Evt. en psykologisk undersøgelse.

BEHANDLING

Farmakologiske interventioner

Såfremt farmakologisk intervention findes indiceret¹:

↑ Overvej at anvende methylphenidat til farmakologisk behandling af voksne med ADHD.

✓ Det er god praksis at overveje at anvende methylphenidat til patienter med ADHD og symptomer på angst og depression til bedring af kernesymptomer og funktionsevne.

↑ Overvej at anvende atomoxetin til voksne med ADHD, såfremt effekten af methylphenidat er utilstrækkelig, behandlingen ikke tåles, eller hvis der er risiko for misbrug.

¹ Sundhedsstyrelsens Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler fra 2013 præciserer, at diagnosen hos voksne altid skal stilles endeligt af speciallæge i psykiatri, inden patienten sættes i behandling med centralstimulerende midler eller atomoxetin.

↑ Overvej at anvende atomoxetin til voksne med ADHD og symptomer på angst og depression til afhjælpning af kernesymptomer og funktionsnedsættelse, hvis der er manglende effekt eller uacceptable skadevirkninger ved behandlingen med methylphenidat, eller hvis der er risiko for misbrug.

↑ Overvej at anvende lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD til patienter, der allerede har haft effekt af stoffet i barne- eller ungdomsårene.

Ikke-farmakologiske interventioner

Såfremt ikke-farmakologiske interventioner findes indiceret:

√ Det er god praksis at tilbyde voksne med ADHD psykoedukation i form af et kortere individuelt eller gruppebaseret manualiseret psykoedukationsforløb, dvs. informationsbaseret forløb, på minimum 2-4 gange á 2 timer, hvis patienten er stabil.

Kombinerede interventioner

↑ Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, som er i farmakologisk behandling for ADHD.

√ Det er god praksis at overveje at tilbyde kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på angst og depression i farmakologisk behandling for ADHD, såfremt patienten er stabil.

2. Indledning

2.1 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 netop denne retningslinje er at sikre ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet i forbindelse med udredning, diagnostik og behandling af voksne med ADHD gennem en række anbefalinger til sundhedsprofessionelle.

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) er en diagnose fra det amerikanske diagnosesystem DSM. Indtil DSM-V udkom i 2013 har DSM-IV været brugt ^(1,2). I Danmark anvendes WHO's diagnoseklassifikation, International Classification of Diseases (ICD), hvor nuværende version 10 er fra 1993 ⁽³⁾. Heri er de tilsvarende relevante diagnoser Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed (F90.0) og Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet (F98.8C). Fælles for diagnoserne i DSM-IV, DSM-V og ICD-10 er de tre kernesymptomer opmærksomhedsvanskeligheder, hyperaktivitet og impulsivitet.

I denne retningslinje dækker begrebet ADHD ICD-10-diagnoserne F90.0 og F98.8C.

Definitionen af diagnosen i DSM-IV er bredere end i ICD-10, og voksne med HKF udgør derfor en delmængde af persongruppen med ADHD. Personer med HKF repræsenterer populationen med den sværeste funktionsnedsættelse ⁽¹⁰⁾. Stringent brug af de diagnostiske kriterier ved diagnosticering af ADHD i voksenlivet kan være utilstrækkelig og kan medføre underdiagnosticering, fordi de diagnostiske kriterier fokuserer på vanskeligheder i barndommen og ikke tager højde for de ændringer i ADHD-symptomer, der kan ske med alderen. Det kan fx vise sig ved, at svær hyperaktivitet i barndommen ændrer sig til i ungdommen at fremstå som en vedholdende indre følelse af rastløshed, at være febrilsk eller nervøs ^(10,11). Diagnosticering af ADHD i voksenlivet bør derfor inkludere en alderssvarende tilpasning ved vurderingen af diagnosekriterierne ⁽¹⁰⁾.

Den overvejende del af den internationale forskning tager udgangspunkt i de diagnostiske kriterier fra DSM-IV, og nærværende retningslinje tager derfor i gennemgangen af evidensen også udgangspunkt i denne definition af ADHD. Evidens, der bygges på ICD-10 kriterierne, vil være angivet separat. Denne strategi er også anvendt af The National Institute for Health and Clinical Excellence ⁽¹⁰⁾, som forestår udarbejdelsen af nationale kliniske retningslinjer i England og Wales. Retningslinjen fra NICE om udredning og behandling af ADHD er en af de grundigste gennemgange af den samlede evidens vedrørende ADHD hos børn og voksne. Deri anvendes ADHD som et samlet begreb omfattende både DSM-IV diagnosen og ICD-10-diagnoserne ⁽¹⁰⁾. Denne kliniske retningslinje bruger samme fremgangsmåde som NICE. NICE guideline blev anvendt i denne retningslinje i det omfang, det var muligt.

I Landspatientregisteret, som registrerer diagnoserne i det regionale sygehusvæsen, var der i 2001 næsten ingen voksne danskere, der havde ADHD-diagnosen, mens antallet af voksne registreret med en ADHD-diagnose ti år senere var næsten 3.000 personer ⁽⁴⁾.

Der har i samme periode derfor været en stor stigning i antallet af voksne i behandling for ADHD, og ca. 20.000 personer over 20 år har i 2013 indløst mindst én recept på enten methylphenidat, atomoxetin, lisdexamfetamin. Den præcise indikation for ordinationen er dog ikke oplyst ⁽⁵⁾. Forbruget af ADHD-medicin er imidlertid forskelligt på tværs af regionerne. Antallet af voksne, som påbegyndte farmakologisk behandling for ADHD toppede i 2009 og er siden faldet en smule ⁽⁶⁾. Et svensk studie viser en betydelig stigning i den samlede prævalens af voksne på 22-45 år, der bliver behandlet farmakologisk for ADHD, fra 1,05 pr. 1.000 indbyggere i 2006 til 3,59 pr. 1.000 indbyggere i 2009 ⁽⁷⁾. Antallet af voksne, der er i farmakologisk behandling, er dog vurderet at være væsentligt lavere end den reelle prævalens af ADHD ⁽⁶⁾. I internationale studier af befolkningsprævalensen af ADHD diagnosticeret ud fra DSM-IV hos voksne på verdensplan, ses en prævalens på mellem 3,4 % og 4,4 % ^(8,9).

2.2 Afgrænsning af patientgruppe

Retningslinjens patientgruppe er voksne fra 18 år, som mistænkes for at have, eller som har fået, diagnosen Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed F90.0 eller Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet F98.8C i henhold til kriterierne i ICD-10. Retningslinjen omhandler således primært voksne med ADHD, der har den største funktionsevnedssættelse. For personer under 18 år henvises til den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge ⁽¹²⁾.

Mange voksne med ADHD har komorbide psykiatriske lidelser. I et tysk studie fandtes psykiatrisk komorbiditet hos 77,1 % af voksne med ADHD ⁽¹³⁾. Derfor har arbejdsgruppen valgt at undersøge evidensen for effekten af behandlingen af gruppen af ADHD-patienter med samtidige symptomer på depression og angst – begge hyppigt forekommende lidelser sammen med ADHD.

Patientens perspektiv skal altid inddrages i beslutningen om udredning og behandling af ADHD. Dette gøres i fællesskab med den behandlingsansvarlige læge. Dette punkt er ikke særskilt behandlet i denne retningslinje, men ses som en absolut forudsætning for at sikre god behandling.

2.3 Målgruppe/brugere

Denne nationale kliniske retningslinje skal ses som beslutningsstøtte for sundhedsprofessionelle, der er involveret i udredning og i beslutninger om behandling af ADHD hos voksne. Når patienter og deres pårørende i samråd med den behandlingsansvarlige læge skal træffe beslutning om udredning og behandling, kan de ligeledes bruge retningslinjen.

Fastlæggelse af standarder på området er ikke kun væsentlig for sundhedssektoren, men har også betydning for social- og uddannelsessektoren, idet voksne med ADHD kan have brug for en tværsektoriel indsats med støtte og hjælp i dagligdagen. Nærværende retningslinje har et sundhedsfagligt fokus og indeholder ikke anbefalinger på det sociale og uddannelsesmæssige område. Retningslinjen kan såle-

des ikke stå alene i indsatsen for voksne med ADHD, men skal ses i sammenhæng med anbefalinger fra andre retningslinjer om fx sociale og uddannelsesmæssige emner⁽¹⁴⁾.

2.4 Emneafgrænsning

Denne nationale kliniske retningslinje indeholder anbefalinger vedrørende udvalgte, afgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensgrundlaget og sikret en ensartet indsats. Denne nationale kliniske retningslinje beskæftiger sig således med udvalgte udrednings- og behandlingsindsatser.

Arbejdsgruppens gennemgang har vist, at der findes relativt få studier vedrørende non-farmakologisk behandling, og det er en udfordring, når mulige indsatser skal vurderes og sammenlignes. Arbejdsgruppen finder, at der er behov for mere forskning på dette område. Desuden er det ved vurderingen af evidensen vigtigt at minde om, at manglende evidens for en interventions effekt ikke nødvendigvis betyder, at der ingen effekt er, men at en mulig effekt ikke er dokumenteret.

Det er desuden en begrænsning, at studier, der vurderer effekten af de undersøgte indsatser, for næsten alles vedkommende ikke involverer opfølgning over længere tid, fx flere år, særligt da nogle af de farmakologiske behandlinger muligvis kan have vigtige skadevirkninger på længere sigt. Påvirkningen af puls og blodtryk har således medført, at centralstimulerende medicin er kontraindiceret til patienter med kardielle arytmier, hypertension og angina pectoris.

Retningslinjen beskriver status for den dokumenterede viden på det tidspunkt, hvor litteratursøgningen blev foretaget.

Arbejdsgruppen har vurderet, at nedenstående spørgsmål er de væsentligste kliniske problemstillinger at få afdækket i denne retningslinje:

Fokuseret spørgsmål 1. Bør Adult Self-Report Scale (ASRS) version 1.1 anvendes som visitationsredskab inden beslutning om videreudredning for ADHD hos voksne?

Fokuseret spørgsmål 2. Bør DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in adults) anvendes som diagnostisk redskab i forbindelse med standardudredning for ADHD hos voksne?

Fokuseret spørgsmål 3. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med methylphenidat hos voksne med ADHD?

Fokuseret spørgsmål 4. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med methylphenidat hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Fokuseret spørgsmål 5. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med atomoxetin hos voksne med ADHD?

Fokuseret spørgsmål 6. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med atomoxetin hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Fokuseret spørgsmål 7. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med lisdexamfetamin hos voksne med ADHD?

Fokuseret spørgsmål 8. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med lisdexamfetamin hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Fokuseret spørgsmål 9. Er der klinisk relevante forskelle mellem effekterne af ovennævnte stoffer i behandlingen af voksne med ADHD?

Fokuseret spørgsmål 10. Er der klinisk relevante forskelle mellem effekterne af ovennævnte stoffer i behandlingen af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Fokuseret spørgsmål 11. Er der evidens for effekt af psykoedukation på minimum 2-4 gange à 2 timer hos voksne med ADHD, der er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 12. Er der evidens for effekt af psykoedukation på minimum 2-4 gange à 2 timer hos voksne med ADHD, der ikke er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 13. Er der evidens for effekt af psykoedukation på minimum 2-4 gange à 2 timer hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, der er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 14. Er der evidens for effekt af psykoedukation på minimum 2-4 gange à 2 timer hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, der ikke er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 15. Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, der er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 16. Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, der ikke er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 17. Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, der er i medicinsk behandling?

Fokuseret spørgsmål 18. Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, der ikke er i medicinsk behandling?

Til besvarelsen af spørgsmålene er der identificeret en række outcomes, der karakteriseres som henholdsvis *vigtige* og *kritiske* for formuleringen af anbefalingen. Kritiske outcomes vejer tungest ved formulering af anbefalingerne.

- *Kritiske* outcomes: Livskvalitet, skadevirkninger og dødelighed.
- *Vigtige* outcomes: Funktionsevne, ADHD-kernesymptomer, misbrug, kriminalitet samt symptomer på angst og depression.

Der henvises desuden til bilag 5.

Arbejdsgruppen valgte at prioritere livskvalitet som kritisk outcome og at anse hhv. funktionsevne og ADHD-kernesymptomer som indikatorer herfor. Derfor er der

lagt relativt stor vægt på effekten på ADHD-kernesymptomer og funktionsevne ved formuleringen af anbefalingerne.

Ved udarbejdelsen af retningslinjen har der ikke været mulighed for at vurdere evidensen for alle tænkelige outcomes på de inkluderede behandlingstilbud. Retningslinjen kan derfor ikke udtale sig om mulige effekter på ikke-inkluderede outcomes.

2.5 Patientperspektivet

Den for retningslinjen relevante patientforening har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe. Den er blevet inviteret til at kommentere på udkastet til de fokuserede spørgsmål og til retningslinjen og har haft mulighed for at afgive hørings svar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i [bilag 9](#).

2.6 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede ud-sagn 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.

Udredning

I Danmark er der inden for voksenpsykiatrien efterhånden en del erfaringer med udredning, diagnostik og behandling af voksne med ADHD. Der er tradition for, at flere faggrupper er involveret (bl.a. psykiatere, sygeplejersker og psykologer).

Der findes ikke et diagnostisk interview, en specifik psykologisk eller biologisk test, blodprøve eller skanningsundersøgelse, der alene og entydigt kan afgøre, om en person har ADHD ^(10,15). Diagnosen er et resultat af flere delelementer i undersøgelsen, der tilsammen tilstræber at udrede kernesymptomernes forekomst, varighed, sværhedsgrad og karakteristika i flere situationer.

Med udgangspunkt i anbefalingerne fra NICE og de fokuserede spørgsmål 1 og 2 finder arbejdsgruppen, at en grundig udredning for ADHD hos voksne bør indeholde de nedenstående delelementer:

- Rating scale udfyldt af personen selv, fx Adult Self-Report Scale (ASRS) v. 1.1.
- Klinisk interview med anamnese indeholdende systematisk indhentede oplysninger om:

Personens udvikling samt psykiatriske symptomer og ledsagende vanskeligheder fra tidlig barndom til voksenalder, herunder eventuelle psykiske traumer eller hovedtraumer.

Eventuel forekomst af ADHD blandt nære slægtninge ⁽¹⁰⁾.

Tidligere psykiatriske undersøgelser og interventioner samt effekten heraf.

Eventuelt tidligere misbrug af narkotiske stoffer, alkohol eller afhængigheds-
skabende medicin, idet misbrug kan gøre det svært at skelne mellem, om
uopmærksomhed skyldes opmærksomhedsforstyrrelse eller er en følge af
stofmisbruget.

Den voksnes sundhedsmæssige, sociale og økonomiske situation samt uddan-
nelses- og erhvervsmæssige baggrund og daglige funktionsniveau.

Det er tilstræbellesværdigt, at pårørende, der har kendt personen under opvæksten,
deltager i interviewet.

Oplysninger indhentet under interviewet kan pege på områder, der kræver ekstra
undersøgelser, der ligger uden for standardudredningen for ADHD.

- Lægelig somatisk undersøgelse: Med udgangspunkt i den konkrete kliniske si-
tuation er formålet dels at udelukke mulige somatiske differentialdiagnoser som
fx hørenedsættelse, stofskiftesygdomme, jernmangelanæmi og epilepsi, dels at
afdække samtidige somatiske tilstande som fx kardiologiske lidelser. Det vur-
deres, om der er indikation for yderligere supplerende somatiske undersøgel-
ser.
- Standardudredning af ADHD ud fra kriterierne i ICD-10 med anvendelse af en
semistruktureret spørgeguide som fx DIVA 2.0 for afklaring af symptombille-
det.
For at stille diagnosen ADHD, kræves det, at symptomerne medfører klinisk
og social funktionsnedsættelse på flere områder i personens liv ⁽¹⁰⁾.
- Mulig tilstedeværelse af betydende psykiatrisk komorbiditet ud over ADHD
vurderes, idet dette kan have betydning for kognitive vanskeligheder. Ved
vurderingen kan evt. anvendes et spørgeskema.
- Psykologisk undersøgelse: Er ikke diagnostisk i forhold til ADHD, men kan
anvendes ved behov for at vurdere intelligens eller specifikke kognitive van-
skeligheder f.eks. inden for domæner som indlæring og hukommelse, op-
mærksomhed og eksekutive funktioner eller ved vurdering af specifikke ind-
læringsproblemer med henblik på behandlingstilrettelæggelse.

3. ASRS som visitationsredskab

3.1 Fokuseret spørgsmål 1

Bør ASRS (Adult ADHD Self-Report Scale) version 1.1 anvendes som visitationsredskab inden beslutning om videre udredning for ADHD hos voksne?

3.2 Anbefaling

✓ Det er god praksis at anvende ASRS som visitationsredskab som første led i en udredning for ADHD hos voksne.

3.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

ASRS er en struktureret måde at indsamle selvrapporterede informationer om patientens symptomer. Mange patienter med ADHD vil have gavn af at have forholdt sig struktureret til deres vanskeligheder inden den diagnostiske samtale.

ASRS er kun valideret til brug ved selv vurdering.

3.4 Baggrund for valg af spørgsmål

Grundige kliniske udredninger, som er systematiske og af høj kvalitet, sikrer, at diagnosen ADHD stilles på et solidt grundlag, så risikoen for under- eller overdiagnostik reduceres.

Udredningen bør foregå på et bredt klinisk grundlag og kan ikke alene baseres på rating scales. Rating scales er et diagnostisk hjælpemiddel, som kan være værdifuldt til at vurdere behovet for videre udredning, når der er mistanke om ADHD⁽¹⁰⁾. En vurdering af, om en person har ADHD, kan således begynde med en selvrapporteringsskala⁽¹⁶⁾. Adult Self Report Scale (ASRS) version 1.1 er udviklet af World Health Organization (WHO)⁽¹⁷⁾ og indeholder 18 punkter, som hjælper til at vurdere, om ADHD-kernesymptomer er til stede. Da det fokuserede spørgsmål blev formuleret, var ASRS den eneste validerede rating scale, der også var oversat til dansk. ASRS er valideret i sin oprindelige form⁽¹⁸⁾, men ikke i dansk sammenhæng. Arbejdsgruppen har derfor valgt at undersøge, om dette redskab kan bruges indledningsvis i udredningen, således at der kan skabes et mere solidt grundlag for en vurdering af, hvorvidt der er behov for yderligere udredning.

3.5 Litteratur

Der blev ikke fundet relevant litteratur, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål. Se [bilag 7](#) for flow chart.

3.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der fandtes ingen relevant litteratur af tilstrækkelig høj kvalitet, der kunne indgå i retningslinjen. Anbefalingen baseres derfor på konsensus i arbejdsgruppen.
--------------------------------	---

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Med ASRS version 1.1 er det enkelt systematisk at indsamle oplysninger om ADHD-kernesymptomerne samt sværhedsgraden heraf. Dette er værdifuldt ved beslutninger angående supplerende udredning og evt. behandling, og det belaster sandsynligvis ikke patienten. Udredninger, der baseres alene på måling på en skala eller korte kliniske vurderinger, kan være misvisende.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen vurderer, at patienterne vil foretrække en så grundig udredning som muligt på trods af tidsforbruget.
Andre overvejelser	ASRS er valideret og samtidigt oversat til dansk. Andre skalaer er ikke vurderet i denne retningslinje.

3.7 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen finder, at det er vigtigt, at udredningen foregår systematisk og grundigt – ASRS kan indledningsvist indgå i udredningen og kan være værdifuld ved beslutninger angående supplerende udredning og evt. behandling.

4. DIVA 2.0 som diagnostisk redskab

4.1 Fokuseret spørgsmål 2

Bør DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in adults) anvendes som diagnostisk redskab i forbindelse med standardudredning for ADHD hos voksne?

4.2 Anbefaling

✓ Det er god praksis at anvende en semistruktureret spørgeguide som DIVA 2.0 i forbindelse med udredning for ADHD hos voksne.

4.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

DIVA 2.0 er en semistruktureret spørgeguide oversat til dansk, der kan bruges af den professionelle i mødet med patienten, og som systematisk indsamler informationer om patientens symptomer. Mange patienter med ADHD vil have gavn af, at udredningen foregår struktureret. Det kan være en fordel, at andre personer med grundigt kendskab til patienten, fx pårørende, deltager i interviewet.

DIVA 2.0 er en spørgeguide udviklet på basis af DSM-klassifikationen og er således ikke nødvendigvis fuldstændigt dækkende for kriterierne i ICD-10.

4.4 Baggrund for valg af spørgsmål

I forlængelse af det forrige spørgsmål ønsker arbejdsgruppen at sikre, at diagnosticering af ADHD hos voksne foregår på baggrund af en grundig, struktureret udredning. Formålet med dette er bl.a. at sikre afklaring af, om symptomerne på ADHD

begyndte før 7 års-alderen og har været gennemgående i patientens liv, samt om symptomerne er svære nok til at medføre funktionsevnenedsættelse i patientens dagligdag. Dette gennemgås systematisk i DIVA 2.0, som er et struktureret diagnostisk interview baseret på DSM-IV-kriterierne. Validiteten af DIVA 2.0 er dog endnu ikke undersøgt ⁽¹⁹⁾, og derfor søges det besvaret, om spørgeguiden kan bidrage til den diagnostiske proces ud over det diagnostiske interview i henhold til kriterierne i ICD-10 og således være med til at sikre en systematisk og ensartet udredning af ADHD.

4.5 Litteratur

Der blev ikke fundet relevant litteratur, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål. Se [bilag 7](#) for flow chart.

4.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der fandtes ingen relevant litteratur, der kunne indgå i retningslinjen. Anbefalingen baseres derfor på konsensus i arbejdsgruppen.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Anvendelse af DIVA 2.0 i standardudredningen baseret på kriterierne i ICD-10 sikrer en systematisk gennemgang af diagnosekriterierne for ADHD, og dette formodes at opveje det ekstra tidsforbrug ved at modvirke over- og underdiagnosticering.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen vurderer, at patienter vil foretrække at diagnosen ADHD stilles gennem en reproducerbar, struktureret udredning, også selvom dette kan medføre ekstra tidsforbrug.
Andre overvejelser	Der findes andre diagnostiske værktøjer til vurdering af ADHD hos voksne, men disse er ikke oversat til dansk.

4.7 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen finder, at det er vigtigt, at udredningen foregår så systematisk, reproducerbart og med så stor detaljerighed som muligt, og at en struktureret spørgeguide som DIVA 2.0 vil kunne bidrage hertil.

Farmakologisk behandling

NICE anbefaler farmakologisk behandling som førstevalg til behandling af voksne med svær ADHD ⁽¹⁰⁾.

I Danmark markedsføres tre lægemidler, som kan anvendes i behandlingen af voksne med ADHD: methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin. Methylphenidat findes som både kort- og langtidsvirkende præparat. Af produktre-

suméerne for flere af de langtidsvirkende præparater fremgår det, at de har godkendt indikation til behandling af ADHD hos voksne som del af et omfattende behandlingsprogram. Atomoxetin er ligeledes godkendt til behandling af voksne med ADHD som en del af et omfattende behandlingsprogram. Af produktresuméet for det eneste markedsførte præparat med lisdexamfetamin ⁽²⁰⁾ fremgår det, at behandlingen kan fortsættes i voksenlivet ved fortsatte symptomer hos mennesker, der haft klar fordel af behandlingen i ungdommen.

Sundhedsstyrelsen har i sin Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler ⁽²¹⁾ præciseret omhu og samvittighedsfuldhed i forbindelse med ordination af centralstimulerende midler. Vejledningen anbefaler methylphenidat som førstevalgs præparat og præciserer, at diagnosen hos voksne altid skal stilles endeligt af speciallæge i psykiatri, inden patienten sættes i behandling med centralstimulerende midler eller atomoxetin. Endvidere fremgår det af vejledningen, at doseringen er individuel og må indstilles i forhold til effekt og bivirkninger, og at atomoxetin bør anvendes, hvis der er manglende effekt eller uacceptable skadevirkninger ved behandlingen med methylphenidat, eller hvis der er risiko for misbrug ⁽²¹⁾. Lisdexamfetamin er ikke omtalt i vejledningen, idet det er markedsført efter den seneste opdatering.

4.8 Generelle praktiske råd og særlige patientovervejelser ved farmakologisk behandling

Ved valg af præparat skal der altid tages hensyn til evt. psykiatrisk komorbiditet og kontraindikationer, for eksempel misbrugspotentiale samt eksisterende hjertekarsygdom eller risikofaktorer herfor. Hvis det besluttet at påbegynde medikamentel behandling for ADHD, bør der foretages hjertestetoskopi og tages elektrokardiogram, ligesom vægt, blodtryk og puls skal måles ved baseline og regelmæssigt under behandlingen.

Ved iværksættelse af farmakologisk behandling for ADHD bør det overvejes at behandle et eksisterende misbrug samtidig. Behandlingen skal nøje følges af hensyn til risiko for udvikling af misbrug af centralstimulerende midler.

Ved valg af præparat bør der tages hensyn til præparatets bivirkningsprofil og kinetik, fx tid til indsættende effekt og varighed af effekt. Patienten bør som udgangspunkt sikres behandlingseffekt al sin vågne tid.

Der kan være uforudsigelige forskelle mellem enkelte patienters respons på de enkelte præparater, og den optimale dosis varierer fra patient til patient, hvorfor patient og behandler bør samarbejde om at finde den rette dosering. Dosis optitreres, indtil ADHD-kemesymptomerne ikke længere bedres, og så længe skadevirkningerne er acceptable ⁽¹⁰⁾. Produktresuméerne angiver anbefalede maksimale doser for præparaterne.

Effekten og skadevirkningerne af behandlingen samt overholdelse af denne bør løbende vurderes med henblik på den fortsatte behandling eller seponering.

4.9 Baggrund for valg af fokuserede spørgsmål om farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling er en væsentlig del af behandlingen af mange voksne med ADHD. Med henblik på at kunne tilbyde den bedst mulige behandling, har arbejdsgruppen fundet det relevant at undersøge de gavnlige og skadelige effekter af

hhv. methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin hos patienter med ADHD uden komorbiditet, samt om der er klinisk relevante forskelle mellem disse tre præparater. Mange ADHD-patienter har imidlertid også anden betydende psykiatrisk sygdom som fx symptomer på angst og depression. På den baggrund har arbejdsgruppen fundet det vigtigt at undersøge, hvilken effekt de pågældende præparater har på ADHD-relaterede effektmål hos patienter, der har samtidige symptomer på angst og depression.

5. Methylphenidat til behandling af voksne med ADHD

5.1 Fokuseret spørgsmål 3

Hvilken evidens er der for effekt af behandling med methylphenidat hos voksne med ADHD?

5.2 anbefaling

↑ Overvej at anvende methylphenidat til farmakologisk behandling af voksne med ADHD.

5.3 Litteratur

Der blev i dette fokuserede spørgsmål inkluderet 28 studier, publiceret i 30 artikler ⁽²²⁻⁵¹⁾. Se [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

5.4 Gennemgang af evidens

Der var evidens af lav kvalitet for en moderat effekt på ADHD-kernesymptomer, samt for hhv. stor og lille effekt på funktionsevne, afhængigt af, hvilken skala effekten blev målt med. Patienterne i interventionsgruppen havde let forhøjet blodtryk og puls, og risikoen for at opleve hhv. søvnløshed og symptomer, der kunne relateres til hjerte-karsystemet, var større i den behandlede gruppe. Der var ingen forskel mellem interventions- og kontrolgrupperne i forhold til stofmisbrug og symptomer på angst og depression. Ingen af de inkluderede studier belyste effekten på kriminalitet eller livskvalitet.

Opfølgningstiden i de inkluderede studier er for kort til at vurdere langtidseffekter og skadevirkninger, fx hjertekarsygdom.

Arbejdsgruppen konstaterer, at den undersøgte patientgruppe er meget selekteret, idet patienter med komorbiditet ofte er fravalgt, hvilket ikke er repræsentativt for patienter i klinisk praksis. Hertil kommer, at mange af studierne kun inkluderede patienter, som allerede tidligere havde responderet positivt på behandlingen. De gavnlige virkninger kan derfor være overvurderet og de skadelige virkninger undervurderet i metaanalyserne. En mellemliggende behandlingsfri periode, inden selve studierne startede, kan ydermere gøre resultaterne vanskelige at tolke.

5.5 Summary of Findings-tabel

Methylphenidat versus placebo for ADHD

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Methylphenidat versus placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Kontrol	Methylphenidat versus placebo				
ADHD-symptomer ADHD-RS. Selvvurderet		De gennemsnitlige ADHD-symptomer i interventionsgruppen var 0.56 standardafvigelser lavere (0.68 til 0.43 lavere)		1886 (13 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{1,2}	Der var en moderat behandlingseffekt i interventionsgruppen. Forskellen mellem de to grupper var statistisk signifikant.
ADHD-symptomer Connor's Adult ADHD Rating Scale. Observatørvurderet Follow-up: 5-24 uger		De gennemsnitlige ADHD-symptomer i interventionsgruppen var 0.50 standardafvigelser lavere (0.69 til 0.32 lavere)		852 (8 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ³	Der var en moderat behandlingseffekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
ADHD-funktion (Global Assessment of Function) Kliniker-vurderet Global Funktionsmåling 10-100 (GAF) Follow-up: 2-7 uger		Den gennemsnitlige observatørvurderede ADHD-funktion i interventionsgruppen var 0.87 standardafvigelser lavere (1.2 til 0.55 lavere)		370 (4 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{3,4}	Der var en stor gavnlig effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
ADHD-funktion (CGI, klinikervurderet). Clinical Global Impression (CGI) Follow-up: 4-13 uger		Den gennemsnitlige ADHD-funktion (CGI, klinikervurderet) i interventionsgruppen var 0.36 standardafvigelser lavere (0.53 til 0.19 lavere)		644 (4 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{5,6}	Der var en lille effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Ethvert stofmisbrug Follow-up: 12-24 uger			OR 0.87 (0.34 til 2.23)	129 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{7,8}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Angst (HAM-A, Beck, SCL-90 skalaer). Observatørvurderet Follow-up: 2-24 uger		Den gennemsnitlige angst i interventionsgruppen var 0.05 standardafvigelser højere (0.16 lavere til 0.25 højere)		1178 (10 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{12,13}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Depression (Hamilton, Beck, og SCL-90 skalaer). Observatørvurderet.		Den gennemsnitlige depression i interventionsgruppen var 0.10 standardafvigelser højere (0.08 lavere til 0.28 højere)		1194 (11 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{12,13}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.

Mortalitet Follow-up: 9 uger		Ikke estimer- bar	725 (1 stu- die)	⊕⊕⊕⊖ Mode- rat ¹⁴	Én patient i inter- ventionsgruppen døde 21 dage efter studieperioden af et ruptureret aortaan- eurisme.
Søvnløshed Follow-up: 5-24 uger	Studiepopulation 90 per 1000 173 per 1000 (140 til 212)	OR 2.13 (1.66 til 2.73)	3222 (17 stu- dier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{15,16}	Risikoen for søvn- løshed var omkring dobbelst så stor i den behandlede gruppe. Forskellen var statistisk signifi- kant.
Nedsat appetit (*anoreksi")	Studiepopulation 75 per 1000 286 per 1000 (239 til 339)	OR 4.95 (3.87 til 6.33)	3278 (17 stu- dier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{17,18}	Risikoen for nedsat appetit var omkring fem gange større i den behandlede gruppe. Forskellen var statistisk signifi- kant.
Mundtørhed Follow-up: 5-24 uger	Studiepopulation 49 per 1000 222 per 1000 (172 til 283)	OR 5.53 (4.01 til 7.62)	2959 (14 stu- dier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{19,20}	Risikoen for mund- tørhed var omkring fem gange større i den behandlede gruppe. Forskellen var statistisk signifi- kant.
Kvalme	Studiepopulation 52 per 1000 132 per 1000 (94 til 183)	OR 2.79 (1.9 til 4.1)	2013 (9 studi- er)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{21,22}	Risikoen for kvalme var næsten tre gange større i den behandlede gruppe. Forskellen var sta- tistisk signifikant.
Kardiovaskulære komplikationer (uklart defineret) Follow-up: 6-24 uger	Studiepopulation 45 per 1000 133 per 1000 (81 til 213)	OR 3.25 (1.85 til 5.73)	944 (7 studi- er)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{23,24}	Risikoen for symp- tomer, der kunne relateres til hjerte- karsystemet, var omkring tre gange større i den be- handlede gruppe. Forskellen var sta- tistisk signifikant.
Seksuelle problemer (reduceret libido, erektile dysfunktion) Follow-up: 6-24 uger	Studiepopulation 9 per 1000 37 per 1000 (11 til 117)	OR 4.1 (1.2 til 14.05)	532 (3 studi- er)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{25,26}	Risikoen for nedsat sexlyst og erektile dysfunktion var omkring fire gange større i den be- handlede gruppe. Forskellen var sta- tistisk signifikant, men variationen var stor.
Vandladning- sproblemer Follow-up: 6-24 uger	Studiepopulation 23 per 1000 55 per 1000 (19 til 146)	OR 2.45 (0.83 til 7.24)	569 (4 studi- er)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{12,27}	Der var ingen stati- stisk signifikant for- skel mellem grup- perne.
Palpitationer	Studiepopulation 26 per 1000 89 per 1000 (46 til 166)	OR 3.72 (1.83 til 7.56)	1778 (7 studi- er)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{12,28}	Risikoen for hjerte- banken var mellem tre og fire gange større i den be-

					handlede gruppe. Forskellen var statistisk signifikant.
Systolisk blodtryk Monitor Follow-up: 3-24 uger	Gennemsnitligt systolisk blodtryk i interventionsgruppen var 0.15 standardafvigelser højere (0.06 til 0.25 højere)	1908 (14 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{12,29}	Det systoliske blodtryk var i gennemsnit let forhøjet i den behandlede gruppe. Forskellen var statistisk signifikant.	
Diastolisk blodtryk Monitor	Gennemsnitligt diastolisk blodtryk i interventionsgruppen var 0.15 standardafvigelser (0.05 til 0.24 højere)	1742 (13 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{29,30}	Det diastoliske blodtryk var i gennemsnit let forhøjet i den behandlede gruppe. Forskellen var statistisk signifikant.	
Puls Monitor	Gennemsnittpulsen i interventionsgruppen var 0.38 standardafvigelser højere (0.27 til 0.48 højere)	1811 (14 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{29,30}	Pulsen var i gennemsnit let forhøjet i den behandlede gruppe. Forskellen var statistisk signifikant.	
Selvmoordsforsøg Follow-up: 9 uger		Ikke estimerbar 722 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Moderat ¹⁴	Der var ét selvmordsforsøg i den behandlede gruppe.	
Selvmoordstanker C-SSRS. Follow-up: 6 uger		Ikke estimerbar 141 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Moderat ³¹	Én person i hver gruppe havde tanker om at begå selvmord.	

*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; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group evidensgraderinger

HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.

MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.

LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

For årsager til nedgradering, se [bilag 11](#).

5.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er moderat til lav.
--------------------------------	--

Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Methylphenidat har gavnlig effekt på ADHD-kernesymptomer og funktionsniveau. Dette tillagde arbejdsgruppen stor vægt i formuleringen af anbefalingen. Studierne dokumenterer imidlertid også, at behandlingen har visse skadevirkninger, fx forhøjet puls og blodtryk.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen har erfaring for, at mange patienter vil ønske at afprøve en farmakologisk behandling. Det er imidlertid også arbejdsgruppens erfaring, at nogle patienter ønsker et andet præparat end methylphenidat. Ydermere vil nogle patienter ikke tåle behandlingen med methylphenidat.

5.7 Rationale for anbefaling

Der er lille til stor behandlingseffekt på hhv. ADHD-symptomer og funktionsevne, men der er også en del rapporterede skadevirkninger. Arbejdsgruppen vurderede imidlertid, at fordelene ved at anvende methylphenidat overstiger ulemperne, men kvaliteten af evidensen og de relativt mange skadevirkninger medfører, at anbefalingen bliver svag.

6. Methylphenidat til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst

6.1 Fokuseret spørgsmål 4

Hvilken evidens er der for effekt af behandling med methylphenidat hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

6.2 Anbefaling

✓ Det er god praksis at overveje at anvende methylphenidat til patienter med ADHD og symptomer på depression og angst til bedring af kernesymptomer og funktionsevne.

6.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Nogle patienter med ADHD og symptomer på depression og angst kan opleve bedring i forhold til ADHD-kernesymptomer, uden at deres symptomer på depression og angst forværrer. Andre patienter kan få forværring af deres symptomer på depression og angst, hvorfor man i sådanne tilfælde bør overveje at seponere behandlingen.

6.4 Litteratur

Ved søgningen (se søgning til fokuseret spørgsmål 3) blev der ikke fundet studier, der inkluderede patienter med ADHD og samtidige symptomer på angst og depression. Arbejdsgruppen finder ikke anledning til at antage, at effekt på kernesymptomer og funktionsevne er meget anderledes i denne patientgruppe end blandt voksne med ADHD uden angst og depression. Se desuden [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

6.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der var ingen studier, der kunne besvare dette spørgsmål direkte, hvorfor anbefalingen er baseret på indirekte evidens og arbejdsgruppens kliniske erfaring.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Methylphenidat har sandsynligvis en gavnlig effekt på ADHD-kernesymptomer og funktionsniveau hos patienter uden komorbiditet, og arbejdsgruppens erfaring er, at det også er tilfældet for et flertal af patienter med internaliserede symptomer. Præparatet har også en del skadevirkninger, fx forhøjet puls og blodtryk, ligesom det er erfaringen, at det hos nogen patienter kan forværre eksisterende angst og depression.
Værdier og præferencer	Mange patienter med ADHD og symptomer på depression og angst formodes at ønske behandling med methylphenidat, men der vil formentlig også være patienter, der slet ikke ønsker farmakologisk behandling samt patienter, der ikke tåler præparatet.

6.6 Rationale for anbefaling

Der er ikke direkte evidens for effekt af interventionen i forhold til symptomer på angst og depression. Behandling med methylphenidat lader imidlertid til at virke på patienters ADHD-symptomer og funktionsnedsættelse. Der er ingen grund til at tro, at skadevirkningerne af stoffet skulle være anderledes for patienter med samtidig angst og depression end for patienter uden. På baggrund dels af denne indirekte evidens dels af arbejdsgruppens kliniske erfaringer med brugen af methylphenidat, er der formuleret en god praksis-anbefaling *for* at overveje brugen af methylphenidat til den pågældende patientgruppe.

7. Atomoxetin til behandling af voksne med ADHD

7.1 Fokuseret spørgsmål 5

Hvilken evidens er der for effekt af behandling med atomoxetin af ADHD hos voksne?

7.2 Anbefaling

↑ Overvej at anvende atomoxetin til voksne med ADHD, såfremt effekten af methylphenidat er utilstrækkelig, behandlingen ikke tåles, eller hvis der er risiko for misbrug.

7.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Der kan gå en længere periode, inden effekten af stoffet ses. Dosering én gang dagligt kan være tilstrækkelig for at opnå klinisk effekt og kan samtidig sikre bedre overholdelse af behandlingen.

7.4 Litteratur

Til besvarelsen af dette spørgsmål blev fundet én systematisk oversigtsartikel⁽⁵²⁾ og fem primærstudier⁽⁵³⁻⁵⁷⁾. Se [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

7.5 Gennemgang af evidens

Der var en lille effekt af atomoxetin på funktionsniveau, ADHD-kernesymptomer og livskvalitet, men kvaliteten af evidensen var lav til meget lav. Der var ikke overbevisende effekt på angstsymptomer, baseret på evidens af moderat kvalitet. Interventionsgruppen havde signifikant højere puls end kontrolgruppen, mens der ikke var statistisk signifikant forskel i blodtryk mellem de to grupper. Patienterne i interventionsgruppen havde en række andre skadevirkninger, fx søvnløshed. Der var tilsyneladende ingen forskel mellem de to grupper i brugen af alkohol, marihuana eller andre euforiserende stoffer (se bilag). Effekten af interventionen på kriminalitet blev ikke belyst.

Opfølgningstiden i de inkluderede studier er for kort til at vurdere langtidseffekter og skadevirkninger som hjertekarsygdomme.

Mange af studierne inkluderede kun patienter, hvor det forud var vurderet, at de responderede positivt på behandlingen. De gavnlige virkninger kan derfor være overvurderet og de skadelige virkninger undervurderet i metaanalyserne. En mellemliggende behandlingsfri periode, inden selve studierne startede, kan gøre resultaterne yderligere vanskelige at tolke.

7.6 Summary of Findings-tabel

Atomoxetine versus placebo for ADHD

Population: Patienter med ADHD

Intervention: Atomoxetine versus placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Kontrol	Atomoxetine versus placebo				
Funktion, observatørvurdering (CGI-skala) Follow-up: 12 uger		Gennemsnitlig funktion, (observatørvurdering) i interventionsgruppen var 0.35 lavere (0.54 til 0.16 lavere)		435 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var en lille gavnlig effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
ADHD-symptomer, observatørvurdering CAARS:O Follow-up: 12-26 uger		Gennemsnitlige ADHD-symptomer (observatørvurdering) i interventionsgruppen var 0.28 standardafvigelser lavere (0.38 til 0.17 lavere)		1454 (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Meget lav ^{3,4}	Der var en lille effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Livskvalitet AAQoL, self-rated Follow-up: 12-25 uger		Den gennemsnitlige QoL i interventionsgruppen var 0.26 standardafvigelser højere (0.13 til 0.39 højere)		911 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Meget lav ⁵	Der var en lille effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Depression The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 10 item observatørvurderet skala fra 0-60 Follow-up: 12 uger		Gennemsnitlig depression i interventionsgruppen var 0.08 standardafvigelser lavere (0.28 lavere til 0.12 højere)		388 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Meget lav ^{1,4,9}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Angst State-trait Anxiety Inventory (STAI-State) selvurderet 40 items questionnaire. Skala fra 1-4 Follow-up: 24 uger		Gennemsnitlig angst var 0.06 standardafvigelser lavere (-0.31 lavere til 0.18 højere)	Ikke estimerbar	260 (125/135) (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Moderat ¹¹	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Angst State-trait Anxiety Inventory (STAI-Trait) self-rated 40 items questionnaire. Skala fra 1-4 Follow-up: 24 uger		Gennemsnitlig angst var 0.25 standardafvigelser lavere (-0.49 lavere til 0.0).	Ikke estimerbar	260 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Moderat ¹¹	Forskellen mellem grupperne var lille. Forskellen var på grænsen til at være statistisk signifikant.
Marijuana. The Habits Timeline Followback (TLFB) Follow-up: 12 uger		Gennemsnitlig misbrug af marijuana var 0.52 standardafvigelser højere (0.07 lavere til 1.12 højere)	Ikke estimerbar	46 (26/20) (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Høj	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Alkohol. The Habits Timeline Followback (TLFB)		Gennemsnitligt alkoholmisbrug var 0.11 standardafvigelser lavere (0.36 lavere til 0.15 højere)	Ikke estimerbar	240 (119/121) (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Høj	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.

		re)				
Alvorlige skadevirkninger Follow-up: 24 uger	30 per 1000	0 per 1000 (0 til 0)	Ikke estimerbar	500 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Moderat ¹¹	Fingerskade, efterfølgende lokaliseret infection, synkoper, atrial fibrillation, appendicitis, ovarie adenom, supraventrikulær takykardi
Kvalme Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 52 per 1000	198 per 1000 (138 til 275)	OR 4.46 (2.89 til 6.86)	2759 (7 studier)	⊕⊖⊖⊖ Meget lav ^{12,13}	Risikoen for kvalme var omkring fire gange større i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Mundtørhed Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 50 per 1000	177 per 1000 (139 til 223)	OR 4.09 (3.07 til 5.46)	2761 (8 studier)	⊕⊖⊖⊖ Meget lav ^{11,14}	Risikoen for mundtørhed var omkring fire gange større i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Hovedpine	Studiepopulation 132 per 1000	142 per 1000 (106 til 188)	OR 1.09 (0.78 til 1.52)	2229 (7 studier)	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{15,16}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Træthed	Studiepopulation 60 per 1000	95 per 1000 (66 til 136)	OR 1.64 (1.1 til 2.45)	2085 (6 studier)	⊕⊖⊖⊖ Meget lav ^{17,18}	Der var omkring 60 % større risiko for træthed i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Nedsat appetit Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 29 per 1000	122 per 1000 (85 til 173)	OR 4.69 (3.13 til 7.04)	2194 (5 studier)	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{13,19}	Der var mellem fire og fem gange større risiko for nedsat appetit i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Søvnløshed Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 64 per 1000	118 per 1000 (78 til 173)	OR 1.94 (1.23 til 3.04)	2761 (8 studier)	⊕⊖⊖⊖ Meget lav ^{14,16,20}	Der var omkring dobbelt så stor risiko for søvnløshed i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Svimmelhed Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 29 per 1000	70 per 1000 (49 til 99)	OR 2.5 (1.7 til 3.67)	2761 (8 studier)	⊕⊕⊕⊖ Moderat ^{12,16}	Der var to en halv gange større risiko for svimmelhed i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Forstoppelse Follow-up: 10-26 uger	Studiepopulation 44 per 1000	89 per 1000 (60 til 129)	OR 2.12 (1.4 til 3.22)	1691 (5 studier)	⊕⊕⊖⊖ Lav ^{16,21}	Der var omkring dobbelt så stor risiko for forstoppelse i

			er)		interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Somnolens Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 32 per 1000 57 per 1000 (38 til 84)	OR 1.81 (1.18 til 2.76)	2190 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{13,22}	Der var omkring dobbelt så stor risiko for somnolens i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Irritabilitet Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 40 per 1000 73 per 1000 (47 til 110)	OR 1.87 (1.19 til 2.94)	1561 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{11,16}	Der var omkring dobbelt så stor risiko for irritabilitet i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Erekttil dysfunktion Follow-up: 6-26 uger	Studiepopulation 8 per 1000 46 per 1000 (22 til 94)	OR 6.35 (2.96 til 13.65)	1871 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{13,23}	Der var mellem seks og syv gange så stor risiko for erekttil dysfunktion i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Nedsat libido	Studiepopulation 21 per 1000 69 per 1000 (32 til 140)	OR 3.46 (1.56 til 7.64)	822 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{13,24}	Der var mellem tre og fire gange så stor risiko for nedsat sexlyst i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Svedtendens	Studiepopulation 3 per 1000 27 per 1000 (10 til 69)	OR 8.01 (2.99 til 21.46)	1841 (5 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{6,13,25}	Der var omkring otte gange så stor risiko for øget svedtendens i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Systolisk BT	Gennemsnitligt systolisk blodtryk i interventionsgruppen var 1.57 højere (1.08 lavere to 4.22 højere)		1040 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{6,13,26}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Diastolisk BT	Gennemsnitligt diastolisk blodtryk i interventionsgruppen var 1.75 højere (0.77 til 2.74 højere)		1040 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{6,13,26}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Puls	Gennemsnitspulsen i interventionsgruppen var 4.7 højere (3.49 til 5.91 højere)		1040 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{6,13,26}	Pulsen var 4.7 slag hurtigere per minut i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.

Alvorlige skadevirkninger Follow-up: 6 uger		Ikke estimerbar	147 (1 studie)	Se kommentar	1 person i placebo-gruppen fik perikarditis efter studieperiodens slutning.
Kardiovaskulære skadevirkninger Follow-up: 6 uger		Ikke estimerbar	146 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{11,24}	5/73 mod 3/73 oplevede symptomer der kunne relateres til hjerte-kar systemet.

*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; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group evidensgraderinger

HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.

MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.

LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

For årsager til nedgradering, se [bilag 11](#).

7.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er lav til meget lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen tillagde det vægt, at atomoxetin har en lille gavnlig effekt på ADHD-symptomer, livskvalitet og funktionsniveau. Studierne viste desuden, at behandlingen kan medføre forhøjet puls og andre skadevirkninger.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen har erfaring for, at mange patienter vil ønske en farmakologisk behandling, herunder med atomoxetin. Der vil dog formentlig også være patienter, der enten ikke tåler behandlingen eller ikke ønsker den.

7.8 Rationale for anbefaling

Der var evidens for en lille behandlingseffekt på hhv. livskvalitet, funktionsniveau og ADHD-kernesymptomer samt for en række skadevirkninger. På denne baggrund finder arbejdsgruppen, at man bør overveje at tilbyde patienter atomoxetin, såfremt der er manglende effekt eller uacceptable skadevirkninger ved behandling med methylphenidat eller risiko for misbrug.

8. Atomoxetin til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst

8.1 Fokuseret spørgsmål 6

Hvilken evidens er der for effekt af behandling med atomoxetin hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

8.2 Anbefaling

↑ Overvej at anvende atomoxetin til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst til afhjælpning af kernesymptomer og funktionsnedsættelse, hvis der er manglende effekt eller uacceptable skadevirkninger ved behandlingen med methylphenidat, eller hvis der er risiko for misbrug.

8.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Der kan gå en længere periode, inden effekten af stoffet ses. Dosering én gang dagligt kan være tilstrækkelig for at opnå klinisk effekt, og kan samtidig sikre bedre overholdelse af behandlingen.

8.4 Litteratur

Der er til besvarelsen af dette spørgsmål inkluderet et enkelt primærstudie ⁽⁵⁸⁾. Se [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

8.5 Gennemgang af evidens

Der var evidens af lav kvalitet for en moderat effekt på ADHD-kernesymptomer målt på Connor's skala og en lille effekt på funktionsniveau. Der var ingen signifikant effekt på livskvalitet eller symptomer på angst. Der blev rapporteret en statistisk signifikant forøgelse af diastolisk blodtryk og puls, samt flere andre skadevirkninger i interventionsgruppen, bl.a. søvnproblemer. Studiet belyste ikke effekten på kriminalitet eller misbrug.

I studiet er der specifikt medtaget patienter med ADHD og social angst ('social anxiety'), hvilket kun er en delgruppe af ADHD-patienter med symptomer på depression og angst. Effekten på depression blev ikke målt, og studiet inkluderede ikke specifikt patienter med depression. Hertil kommer, at alle deltagere i studiet fik behandling med placebo i to uger før randomiseringen, hvor patienter, hvis angstsymptomer spontant remitterede, blev sorteret fra. Dette giver en risiko for bias, der kan tendere til en overvurdering af den reelle effekt i klinisk praksis.

8.6 Summary of Findings-tabel

Atomoxetine for ADHD hos voksne med angst og/eller depression

Population: patienter med ADHD hos voksne med angst og/eller depression

Intervention: Atomoxetine

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrol	Atomoxetine				
ADHD-symptomer CAARS total ADHD symptom score. Skala fra: 3 to 54. Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	Gennemsnitlige ADHD-symptomer i kontrolgruppen var 25.6 points	Gennemsnitlige ADHD-symptomer i interventionsgruppen var 0.43 standardafvigelser lavere (0.67 til 0.18 lavere)		264 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var en moderat effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Funktionsniveau CGI-O-S. Skala fra: 1 to 7. Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	Gennemsnitligt funktionsniveau i kontrolgruppen var 3.8 points	Gennemsnitligt funktionsniveau i interventionsgruppen var 0.29 standardafvigelser lavere (0.53 til 0.04 lavere)		264 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var en lille gavnlig effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Angst STAI-State Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	Gennemsnitlig angst i kontrolgruppen var 43.2 points	Gennemsnitlig angst i interventionsgruppen var 0.03 standardafvigelser lavere (0.27 lavere til 0.21 højere)		264 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Angst STAI-Trait Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	Gennemsnitlig angst i kontrolgruppen var 48.7 points	Gennemsnitlig angst i interventionsgruppen var 0.11 standardafvigelser lavere (0.35 lavere til 0.13 højere)		264 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Angst LSAS Follow-up: gennemsnitligt 14 uger		Gennemsnitlig angst i interventionsgruppen var -5.3 points lavere (-12.5 lavere til 1.6 højere)		264 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Livskvalitet AAQoL total score Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	Gennemsnitlig livskvalitet i kontrolgruppen var 56.4 points	Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0.15 standardafvigelser højere (0.09 lavere til 0.4 højere)		264 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Antal alvorlige skadevirkninger Serious adverse event (SAE) Follow-up: gennemsnitligt 14 uger			Ikke estimerbart	423 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Én person fik galdesten og én fik bil-lær dyskinesi, begge i interventionsgruppen. Der var for få alvorlige skadevirkninger i observationsperioden til, at et sikkert risiko-estimat kunne beregnes.
Hovedpine	142 per 1000	203 per 1000	OR 1.54	421	⊕⊕⊕⊖	Der var ingen stati-

Follow-up: gennemsnitligt 14 uger		(132 til 298)	(0.92 til 2.56)	(1 studie) Lav ^{1,2}	stisk signifikant forskel mellem grupperne.
Søvnproblemer Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	90 per 1000	170 per 1000 (101 til 270)	OR 2.07 (1.14 til 3.74)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Søvnproblemer var omkring dobbelt så hyppigt forekommende i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Kvalme Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	76 per 1000	160 per 1000 (92 til 263)	OR 2.33 (1.24 til 4.36)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Kvalme var cirka dobbelt så hyppigt forekommende i interventionsgruppen. Forekomsten var statistisk signifikant.
Mundtørhed Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	43 per 1000	156 per 1000 (79 til 283)	OR 4.14 (1.93 til 8.88)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Mundtørhed var omkring 4 gange så hyppigt forekommende i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Nedsat appetit Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	57 per 1000	104 per 1000 (53 til 194)	OR 1.92 (0.92 til 3.99)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Forstoppelse Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	38 per 1000	75 per 1000 (33 til 163)	OR 2.07 (0.87 til 4.95)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Irritabilitet Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	71 per 1000	52 per 1000 (24 til 109)	OR 0.72 (0.32 til 1.6)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Erektile dysfunktion Follow-up: gennemsnitligt 14 uger	5 per 1000	28 per 1000 (3 til 196)	OR 6.12 (0.73 til 51.25)	423 (1 studie) Lav ^{1,2} ⊕⊕⊖⊖	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.

*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; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group evidensgraderinger

HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.

MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.

LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

¹ Gennem en to-ugers medicinfri lead-in periode blev alle patienter der oplevede fald i symptomer på social angst på mere end 30 % ekskluderet for at "identificere patienter med inkonsistente symptomer på social angst". Dette giver en risiko for, at den estimerede effekt er for høj i forhold til effekten på en almindeligt sammensat population i klinisk praksis.

² Nedgraderet for indirectness – patientpopulationen havde udelukkende social angst, ikke depression.

8.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Evidensen for alle outcomes er lav.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen lagde vægt på, at der er en moderat effekt af atomoxetin på ADHD-symptomer hos patienter med samtidige symptomer på social angst. Der er ikke evidens for effekt på symptomer på angst generelt eller depression. Atomoxetin blev fundet at øge puls og blodtryk. Der forekommer en del andre skadevirkninger, hvoraf visse er almindelige eller meget almindelige.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen har erfaring for, at mange patienter ønsker en farmakologisk behandling, herunder med atomoxetin. Der vil dog formentlig også være patienter, der enten ikke tåler behandlingen eller ikke ønsker den.

8.8 Rationale for anbefaling

Der er ikke evidens for effekt af interventionen specifikt i forhold til symptomer på angst og depression, og det ene studie, der kunne medtages, undersøgte kun patienter med ADHD og social angst, ikke depression. Der er imidlertid evidens for moderat effekt på ADHD-kernesymptomer og lille effekt på funktionsniveau. Desuden rapporteres om en række skadevirkninger, som ligner dem, der kendes fra behandling med methylphenidat. På denne baggrund finder arbejdsgruppen, at man bør overveje at tilbyde patienten atomoxetin, såfremt der er manglende effekt eller uacceptable skadevirkninger ved behandling med methylphenidat, eller ved risiko for misbrug.

9. Lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD

9.1 Fokuseret spørgsmål 7

Hvilken evidens er der for effekt af behandling med lisdexamfetamin hos voksne med ADHD?

9.2 Anbefaling

↑ Overvej at anvende lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD til patienter, der allerede har haft effekt af stoffet i barne- eller ungdomsårene.

9.3 Litteratur

Besvarelsen af dette spørgsmål baserer sig på fire primærstudier publiceret i syv artikler⁽⁵⁹⁻⁶⁵⁾. Se [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

9.4 Gennemgang af evidens

Der var stor effekt på ADHD-kernesymptomer og livskvalitet, men evidensen var af lav kvalitet. Opgørelsen af livskvalitet baserer sig kun på et enkelt studie. Der var ikke signifikant forskel på forekomsten af angst i interventions- og kontrolgrupperne. Patienterne i interventionsgruppen havde signifikant højere puls, men der var ikke forskel på blodtryk målt i de to grupper. Desuden blev der rapporteret signifikant flere andre typer af skadevirkninger blandt patienter i interventionsgruppen. De inkluderede studier er for korte til at vurdere langtidsskadevirkninger, fx hjerte-karsygdom.

Der er ikke fundet data for kriminalitet, funktionsniveau eller misbrug.

Studierne ekskluderede patienter, der før randomiseringen var identificeret som "non-responders" på amfetamin-produkter, og der var stort frafald i alle behandlingsgrupper. Dette kan have medvirket til en overestimering af den gavnlige effekt og en undervurdering af skadevirkningerne.

9.5 Summary of Findings-tabel

Lisdexamfetamin versus placebo for ADHD hos voksne

Population: Voksne patienter med ADHD

Intervention: Lisdexamfetamin versus placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)	Relativ effekt (95 % CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Base- Effekten i interventionsgruppen line risi- ko				
	Kontrol Lisdexamfetamin versus placebo				
ADHD kernesymptomer ASRS/CAARS:S Follow-up: 2-10 uger	Gennemsnitlige ADHD-kernesymptomer i interventionsgruppen var 0.8 standardafvigelser lavere (0.93 til 0.66 lavere)		943 (558/385) (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var en stor effekt i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Quality of Life AAQoL (scale 0-100) Follow-up: 10 uger	Gennemsnitlig livskvalitet var 0.81 standardafvigelser højere i interventionsgruppen (0.48 til 1.14 højere)	Ikke estimerbar	154 (79/75) (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ Moderat ³	Der var en stor signifikant effekt i interventionsgruppen.
Øget hjerteslag Follow-up: 4-10 uger	Studiepopulation 14 per 1000 31 per 1000 1000 (7 til 124)	OR 2.26 (0.51 til 9.95)	579 (437/142) (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{3,4}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Angst Follow-up: 2-4	Studiepopulation 5 per 1000 22 per 1000	OR 4.27	684 (490/194)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,3}	Der var ingen statistisk signifikant for-

uger	1000 (5 til 96)	(0.88 til 20.6)	(3 studier)		skel mellem grupperne.
Insomnia Follow-up: 2-10 uger	Studiepopulation 40 per 1000 86 per 1000 (32 til 211)	OR 2.24 (0.79 til 6.41)	843 (569/274) (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Irritabilitet Follow-up: 2-10 uger	Studiepopulation 24 per 1000 50 per 1000 (18 til 129)	OR 2.16 (0.76 til 6.14)	423 (211/212) (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{2,4}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Nedsat appetit Follow-up: 2-10 uger	Studiepopulation 29 per 1000 220 per 1000 (116 til 378)	OR 9.36 (4.35 til 20.17)	843 (569/274) (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var mellem ni og ti gange så stor risiko for nedsat appetit i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Træthed Follow-up: 2-10 uger	Studiepopulation 80 per 1000 42 per 1000 (21 til 78)	OR 0.5 (0.25 til 0.97)	843 (569/274) (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Meget lav ^{2,5}	Der var halvt så stor risiko for træthed i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Hovedpine Follow-up: 10 uger	Studiepopulation 33 per 1000 97 per 1000 (45 til 198)	OR 3.15 (1.37 til 7.23)	423 (211/212) (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ Meget lav ^{4,6,7}	Der var omkring tre gange så stor risiko for hovedpine i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Kvalme Follow-up: 2-10 uger	Studiepopulation 22 per 1000 39 per 1000 (15 til 94)	OR 1.8 (0.7 til 4.63)	843 (569/274) (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Meget Lav ^{2,7}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
Mundtørhed Follow-up: 2-10 uger	Studiepopulation 33 per 1000 191 per 1000 (102 til 331)	OR 6.96 (3.33 til 14.55)	843 (569/274) (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var omkring syv gange så stor risiko for mundtørhed i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Nervøsitet Follow-up: 10 uger		OR 11.52 (1.57 til 84.73)	567 (308/259) (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{1,2}	Der var i mere end ti gange så stor risiko for at føle indre uro i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant, men variationen var stor.
Puls Follow-up: 4-10 uger	Gennemsnitspulsen i interventionsgruppen var 3.65 højere (2.28 til 5.03 højere)		703 (437/266) (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{3,4}	Pulsen var i gennemsnit mellem 3 og fire slag hurtigere per minut i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.
Systolisk BT Follow-up: 4-10 uger	Det gennemsnitlige systoliske BT i interventionsgruppen var		703 (437/266) (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{3,4}	Der var ingen forskel på det systoliske blodtryk i de to grupper.

		1.21 højere (0.12 lavere til 2.54 højere)			per.
Diastolisk BT Follow-up: 4-10 uger		Det gennemsnitlige diastoliske BT i interventionsgruppen var 0.04 højere (1.06 lavere til 1.14 højere)	703 (437/266) (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{3,4}	Der var ingen forskel på det diastoliske blodtryk i de to grupper.
Alvorlige skadevirkninger Follow-up: 10 uger			OR 0.19 (0.1 til 0.36)	579 (2 studier)	⊕⊕⊕⊖ Lav ^{3,4}
					Der var færre alvorlige skadevirkninger i interventionsgruppen. Forskellen var statistisk signifikant.

*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; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group evidensgraderinger

HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.

MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.

LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

¹ Randomiseringsprocessen ikke beskrevet i to studier.

² Tidligere manglende respons på amfetaminterapi var et ³ Tidligere manglende respons på amfetamin-terapi var et eksklusionskriterium.

⁴ Randomisering ikke beskrevet i et studie.

⁵ Heterogenitet. I² = 68 % punktestimater er meget spredte og bredt konfidensinterval.

⁶ Heterogenitet. I² = 80 % punktestimater er meget spredte og bredt konfidensinterval. ⁷ Bredt konfidensinterval (imprecision).

9.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Evidensen for de kritiske outcomes er af moderat til meget lav kvalitet.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen lagde vægt på, at lisdexamfetamin har stor effekt på ADHD-kernesymptomer. Behandlingen har en del skadevirkninger.
Værdier og præferencer	Det er arbejdsgruppens erfaring, at nogle patienter ønsker behandling med lisdexamfetamin, hvis methylphenidat har vist sig at være uden effekt, eller de har haft mange skadevirkninger. Hertil kommer, at der formentlig også vil være patienter, der slet ikke ønsker farmakologisk behandling.

Andre overvejelser

Lisdexamfetamin er et relativt nyt præparat i Danmark, og arbejdsgruppen har derfor ikke store erfaringer med det.

9.7 Rationale for anbefaling

Der er evidens for en stor behandlingseffekt på ADHD-kernesymptomer og for flere skadevirkninger, som minder om dem, der kendes fra methylphenidat. Arbejdsgruppen finder derfor, at man med fordel kan overveje at ordinere lisdexamfetamin til patienter, der allerede har haft effekt af stoffet i barne- eller ungdomsårene.

10. Lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst

10.1 Fokuseret spørgsmål 8

Hvilken evidens er der for effekt af behandling med lisdexamfetamin hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

10.2 Anbefaling

Da lisdexamfetamin er et relativt nyt præparat, og den godkendte indikation til anvendelse af præparatet er begrænset, er den samlede viden og erfaring med behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst for lille til, at arbejdsgruppen er i stand til at anbefale på dette spørgsmål.

Arbejdsgruppen finder, at behandling med lisdexamfetamin til denne gruppe patienter bør foregå indenfor rammerne af et randomiseret forsøg, da de gavnlige effekter er usikre, og der er skadevirkninger.

10.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Beslutning om brug af lisdexamfetamin til behandling af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst må baseres på en konkret individuel vurdering.

10.4 Litteratur

Der blev ikke fundet litteratur, der direkte kunne besvare dette spørgsmål. Se [bilag 7](#) for flow chart.

11. Klinisk relevante forskelle i effekt af atomoxetin, methylphenidat og lisdexamfetamin hos voksne med ADHD (og symptomer på depression og angst)?

11.1 Fokuseret spørgsmål 9 og 10

Arbejdsgruppen fandt, at det gav bedst mening at slå de fokuserede spørgsmål 9 og 10 sammen.

Spørgsmål 9: Hvilken evidens er der for klinisk relevante forskelle mellem effekterne af ovennævnte stoffer i behandlingen af voksne med ADHD?

Spørgsmål 10: Hvilken evidens er der for klinisk relevante forskelle mellem effekterne af ovennævnte stoffer i behandlingen af voksne med ADHD og voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

11.2 Anbefaling

Evidensen tillader ikke at foretage indirekte sammenligninger af effekterne af de tre stoffer, og det er derfor ikke muligt på basis af den fundne viden at afgøre, om der er klinisk relevante forskelle i effekt mellem de tre stoffer.

De rapporterede skadevirkninger af de tre stoffer er af samme karakter, men deres størrelsesorden er varierende og usikker.

11.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Arbejdsgruppen vurderer, at patienter kan opleve forskellig effekt og skadevirkninger og kan derfor have forskellige præferencer for de enkelte præparater. Der bør desuden tages hensyn til tid til indsættende effekt og varighed af effekt ved valg af præparat.

11.4 Litteratur

Der blev ingen studier inkluderet i besvarelsen af dette spørgsmål. Se [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

Non-farmakologisk behandling

NICE anbefaler, at såfremt voksne med svær ADHD fortsat har betydende symptomer på trods af farmakologisk behandling, bør det overvejes at tilbyde patienterne non-farmakologiske interventioner, der muligvis kan bedre funktionsevnen. I denne retningslinje har arbejdsgruppen valgt at fokusere på to non-farmakologiske interventioner, nemlig psykoedukation og kognitiv adfærdsterapi med en nøje afgrænset definition – se nedenfor.

Arbejdsgruppen finder det vigtigt at afdække effekten af non-farmakologisk behandling både for patienter, der hhv. er og ikke er i farmakologisk behandling, da ikke alle voksne med ADHD har tilstrækkelig effekt af farmakologisk behandling eller kan tåle medicinen. Enkelte ønsker ikke medicin. Arbejdsgruppen skal dog understrege, at forudsætningen for, at patienten får udbytte af interventionen, er, at vedkommende er stabil, hvorved menes, at patienten er i stand til regelmæssigt fremmøde – evt. med pårørendes hjælp.

12. Psykoedukation til voksne med ADHD

12.1 Fokuseret spørgsmål 11-14

Arbejdsgruppen fandt, at det gav bedst klinisk mening at behandle fokuserede spørgsmål 11-14 vedr. psykoedukation samlet. Der gives derfor kun én anbefaling til følgende fire spørgsmål:

Spørgsmål 11: Er der evidens for effekt af psykoedukation til voksne med ADHD, der er i farmakologisk behandling?

Spørgsmål 12: Er der evidens for effekt af psykoedukation til voksne med ADHD, der ikke er i farmakologisk behandling?

Spørgsmål 13: Er der evidens for effekt af psykoedukation til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, der er i farmakologisk behandling?

Spørgsmål 14: Er der evidens for effekt af psykoedukation til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, der ikke er i farmakologisk behandling?

Ved psykoedukation forstås i denne retningslinje kortere individuelle eller gruppebaserede manualiserede psykoedukationsforløb, dvs. informationsbaserede forløb, på minimum 2-4 gange á 2 timer.

12.2 Anbefaling for fokuserede spørgsmål 11-14

✓ Det er god praksis at tilbyde voksne med ADHD psykoedukation i form af et kortere individuelt eller gruppebaseret manualiseret psykoedukationsforløb, dvs. informationsbaseret forløb, på minimum 2-4 gange á 2 timer, hvis patienten er stabil.

12.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Hvis psykoedukation foregår individuelt, vurderer arbejdsgruppen, at varigheden må afpasses den enkelte patient. Nogle patienter kan have vanskeligt ved at klare to timers individuel psykoedukation.

12.4 Baggrund for valg af spørgsmål

Arbejdsgruppen mener, at psykoedukation er en vigtig del af behandlingen for ADHD, og at dette kan foregå både individuelt og i grupper. Mange patienter øn-

sker grundig information om deres sygdom for at opnå bedst mulig funktionsniveau.

Ifølge NICE er formålet med psykoedukation at give patienten med ADHD information om vedkommendes sygdom, så patienten får de bedste muligheder for at træffe velinformerede valg for at øge sit funktionsniveau.

Psykoedukation defineres på mange forskellige måder, hvilket gør litteratursøgning og -vurdering vanskelig. Arbejdsgruppen har derfor valgt ovennævnte præcisering af psykoedukation i forbindelse med formuleringen af spørgsmålene.

12.5 Litteratur

Der blev ikke fundet relevante studier, der kunne besvare spørgsmålene om psykoedukation. Se desuden [bilag 7](#) for flow chart.

12.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der blev ikke fundet relevant litteratur, og det er derfor arbejdsgruppens erfaringer, der danner grundlag for anbefalingen.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen har erfaring for, at psykoedukation kan have gavnlig effekt på patientens indsigt i egen tilstand og derigennem på livskvalitet og funktionsniveau, uanset om patienten er i farmakologisk behandling eller ej. En mulig gavnlig effekt formodes at opveje det ekstra tidsforbrug, som patienten skal anvende.
Værdier og præferencer	Nogle patienter vil foretrække non-farmakologisk behandling frem for farmakologisk behandling, og det skønnes, at også nogle patienter i farmakologisk behandling vil ønske et supplement med manualiseret psykoedukation.

12.7 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen har erfaring for, at psykoedukation kan give patienten indsigt i egen tilstand og derigennem kan bidrage til at øge patientens livskvalitet og funktionsniveau. Det anbefales derfor, at alle stabile patienter med ADHD bør tilbydes psykoedukation som en del af det samlede behandlingstilbud.

13. Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD i farmakologisk behandling

13.1 Fokuseret spørgsmål 15

Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, som er i farmakologisk behandling for ADHD?

13.2 Anbefaling

↑ Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, som er i farmakologisk behandling for ADHD.

13.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Det er afgørende, at patienter, der tilbydes denne behandling, er stabile og motiverede for behandlingen.

13.4 Baggrund for valg af spørgsmål

ADHD hos voksne er ofte forbundet med komorbiditet^(13,68) og psykosociale vanskeligheder. Voksne med ADHD kan fx have svært ved at have venner og får hyppigere offentlig hjælp end andre voksne⁽⁶⁹⁾. De kan derfor have brug for strategier og nye måder, hvorpå de kan mestre deres funktionsnedsættelse⁽⁷⁰⁾, så de kan udvikle praktiske færdigheder, få en forbedret daglig struktur og forbedre deres relationelle færdigheder. Dette kan være med til at reducere funktionsnedsættelsen som følge af ADHD, og patienterne kan derved fungere bedre og udnytte deres potentielle bedre⁽¹⁰⁾. Arbejdsgruppen har valgt at undersøge effekten af manualiseret kognitiv adfærdsterapi som et redskab for voksne med ADHD både med og uden symptomer på depression og angst til at opnå bedre funktionsevne. Kognitiv adfærdsterapi til patienter med ADHD kan bestå af flere delelementer som fx sygdoms- og konflikthåndtering, regulering af følelser, træning i organisering, planlægning og forbedring af sociale kompetencer.

13.5 Litteratur

Der blev inkluderet to primærstudier i besvarelsen af dette spørgsmål^(71,72). Se [bilag 7](#) for flow chart og [bilag 10](#) for detaljeret gennemgang af litteraturen.

13.6 Gennemgang af evidens

Kognitiv adfærdsterapi havde stor effekt på funktionsevne, ADHD-kernesymptomer målt på the Barkley Current Symptom Scale (BCS) og Current Symptoms Scale og på symptomer på angst og depression. Kvaliteten af evidensen var lav. Der blev rapporteret om én patient med svær stress ved afslutningen af behandlingen pga. personlige omstændigheder.

13.7 Summary of Findings-tabel

Kognitiv adfærdsterapi + medicin vs. medicin alene

Population: patienter med ADHD

Intervention: CBT+medicinering versus medicinering alene

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)	Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvalitet af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Baseline Effekten i interventionsrisiko gruppen				
	Control Kognitiv adfærdsterapi+medicin vs. medicin alene				
Funktionsniveau/GAF (CGI-skala), 3 måneder FU, uafhængig evaluator Follow-up: 3 måneder	Gennemsnitligt funktionsniveau/gaf (cgi-skala), 3 måneder FU, (uafhængig evaluator) i interventionsgruppen var 0.98 standardafvigelser lavere (1.57 til 0.4 lavere)		52 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{1,2}	Der var en stor forskel mellem grupperne. Forskellen var statistisk signifikant.
Beck Depression Scale, selvvurdering Follow-up: 3 måneder	Gennemsnitlig Beck Depression Scale (selvvurderet) i interventionsgruppen var 1.01 standardafvigelser lavere (1.55 til 0.48 lavere)		63 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,3}	Der var en stor forskel mellem grupperne. Forskellen var statistisk signifikant.
Beck Anxiety Scale, selvvurderet Follow-up: 3 måneder	Gennemsnitlig Beck Anxiety Scale (selvvurderet) i interventionsgruppen var 0.81 standardafvigelser lavere (1.32 til 0.29 lavere)		63 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,3}	Der var en stor forskel mellem grupperne. Forskellen var statistisk signifikant.
ADHD-symptomer (DuPaul), uafhængig evaluator Follow-up: 3 months	Gennemsnitlige ADHD-symptomer (DuPaul) (uafhængig evaluator) i interventionsgruppen var 0.6 standardafvigelser lavere (1.32 lavere til 0.12 højere)		31 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,4}	Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne.
ADHD symptomer Barkley Current Symptom Scale (BCS) og Current Symptoms Scale, selvvurderet Follow-up: 3 måneder	Gennemsnitlige ADHD-symptomer (BCs/CBs, selvvurderet) i interventionsgruppen var 1 standardafvigelse lavere (1.53 til 0.47 lavere)		63 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,3}	Der var en stor forskel mellem grupperne. Forskellen var statistisk signifikant.
Depression (Hamilton), uafhængig evaluator Follow-up: 3 måneder	Gennemsnitlig depression (Hamilton, uafhængig evaluator), i interventionsgruppen var 0.94 standardafvigelser lavere (1.69 til 0.19 lavere)		31 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,5}	Der var en stor forskel mellem grupperne. Forskellen var statistisk signifikant.
Angst, Hamilton Scale, uafhængig observatør Follow-up: 3 måneder	Gennemsnitlig angst (Hamilton, uafhængig observatør) i interventionsgruppen var		31 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,5}	Der var en stor forskel mellem grupperne. Forskellen var

	0.85 standardafvigelser lavere (1.59 til 0.11 lavere)	statistisk signifikant.
--	---	-------------------------

* 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;

GRADE Working Group evidensgraderinger

HØJ kvalitet: Det er meget usandsynligt, at yderligere forskning ændrer vores tillid til estimatet for effekt.

MODERAT kvalitet: Det er sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og kan ændre estimatet.

LAV kvalitet: Det er meget sandsynligt, at yderligere forskning har en vigtig virkning på vores tillid til estimatet for effekt og ændrer sandsynligvis estimatet.

MEGET LAV kvalitet: Vi er meget usikre på estimatet.

¹ Uklar randomisering i begge studier, stort frafald i et studie.

² Få observationer.

³ Uklar randomisering, stort frafald i et studie, selvevaluering af subjektive udfald

⁴ Uklar randomisering, selvevaluering af subjektive udfald.

⁵ Uklar randomisering.

13.8 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der blev fundet to små randomiserede kontrollerede studier, der blev vurderet til at være af lav kvalitet.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Kognitiv adfærdsterapi har en gavnlig effekt af moderat til stor størrelse på hhv. kernesymptomer og funktionsniveau, men størrelsen på effekten er usikker. Der er ikke rapporteret skadevirkninger.
Værdier og præferencer	Nogle voksne med ADHD må forventes at ønske non-farmakologisk behandling, herunder fx kognitiv adfærdsterapi, som tillæg til farmakologisk behandling.
Andre overvejelser	Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD er en relativt ny behandling. Det har dog i mange år været anvendt til behandling af andre psykiske lidelser.

13.9 Rationale for anbefaling

Der er evidens for moderat til stor effekt på både ADHD-kernesymptomer og funktionsniveau, men størrelsen på effekten er usikker. Desuden er der stor effekt på symptomer på angst og depression. Der er kun få rapporterede skadevirkninger. Evidensen er af lav kvalitet for alle outcomes. På denne baggrund formulerede arbejdsgruppen en svag anbefaling for kognitiv adfærdsterapi til patienter med ADHD i farmakologisk behandling.

14. Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, som ikke er i farmakologisk behandling

14.1 Fokuseret spørgsmål 16

Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD, der ikke er i farmakologisk behandling?

14.2 Anbefaling

Da kognitiv adfærdsterapi er en relativt ny behandling til denne patientgruppe, er den samlede viden og erfaring på området for lille til, at arbejdsgruppen er i stand til at anbefale noget på dette spørgsmål.

14.3 Litteratur

Der blev ingen litteratur fundet til dette fokuserede spørgsmål. Se [bilag 7](#) for flow chart.

15. Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst i farmakologisk behandling

15.1 Fokuseret spørgsmål 17

Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, som er i farmakologisk behandling?

15.2 Anbefaling

✓ Det er god praksis at overveje at tilbyde kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst i farmakologisk behandling for ADHD, såfremt patienten er stabil.

15.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Det er afgørende, at patienter, der tilbydes denne behandling, er stabile og motiverede for behandlingen.

15.4 Litteratur

Der blev ikke fundet litteratur til dette spørgsmål. Se [bilag 7](#) for flow chart.

15.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der blev ikke fundet studier, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål. Anbefalingen bygger derfor på konsensus i arbejdsgruppen baseret bl.a. på indirekte evidens fra fokuseret spørgsmål 15, som viste, at kognitiv adfærdsterapi havde stor effekt på funktionsevne, ADHD-kernesymptomer målt på The Barkley ADHD Current Symptoms Scale (BSC) og Current Symptoms Scale og på symptomer på angst og depression.
Balancen mellem effekt og skadevirkninger	Arbejdsgruppen har erfaring for, at kognitiv adfærdsterapi er en nyttig intervention til patienter med symptomer på angst og depression, såfremt patienterne er stabile.
Værdier og præferencer	Nogle patienter med ADHD og symptomer på depression og angst formodes at ønske kognitiv adfærdsterapi, når de er stabile i farmakologisk behandling for ADHD. Effekten synes at opveje det ekstra tidsforbrug for patienten. Andre patienter vil måske fravælge det, fordi de ikke har ressourcerne til at fremmøde regelmæssigt.

15.6 Rationale for anbefaling

Baseret på evidensen fra fokuseret spørgsmål 15 og på arbejdsgruppens kliniske erfaring for, at kognitiv adfærdsterapi har effekt hos patienter med angst- og depressionslidelser, er der formuleret en god praksis-anbefaling *for* at overveje kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst i farmakologisk behandling.

16. Kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, som ikke er i farmakologisk behandling

16.1 Fokuseret spørgsmål 18

Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst, som ikke er i farmakologisk behandling?

16.2 Anbefaling

Da kognitiv adfærdsterapi er en relativt ny behandling til denne patientgruppe, er den samlede viden og erfaring på området for lille til, at arbejdsgruppen er i stand til at anbefale noget på dette spørgsmål.

16.3 Litteratur

Der blev ingen litteratur fundet til dette fokuserede spørgsmål. Se desuden [bilag 7](#) for flow charts.

HØRINGSVERSION

17. Referenceliste

- (1) American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, 2013.
- (2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1995.
- (3) World Health Organization. Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health. WHO ICD-10 - psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser: klassifikation og diagnostiske kriterier. 1. i.e. ny udgave ed. Kbh.; Risskov: Munksgaard Danmark, 2003.
- (4) Regeringens udvalg om psykiatri. En moderne, åben og inkluderende indsats for mennesker med psykiske lidelser. København: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2013. 1-296.
- (5) MedStat. Statens Serum Institut. 2014Link:
http://medstat.dk/da/viewDataTables/medicalTreatments/%7B%22year%22:%5b%222013%22%5d,%22region%22:%5b%220%22%5d,%22gender%22:%5b%22A%22%5d,%22ageGroup%22:%5b%2220-39%22,%2240-64%22,%2265-79%22,%2280-%22%5d,%22searchVariable%22:%5b%22people_count%22%5d,%22errorMessage%22:%5b%5d,%22treatmentGroup%22:%5b%22ADHD%22%5d%7D
Senest hentet:.
- (6) Pottegard A., Bjerregaard B.K., Glintborg D., Hallas J., Moreno S.I. 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):1443-1450.
- (7) Zetterqvist J, Asherson P, Halldner L, Langstrom N, Larsson H. Stimulant and non-stimulant attention deficit/hyperactivity disorder drug use: total population study of trends and discontinuation patterns 2006-2009. Acta Psychiatr Scand 2013;128(1):70-77.
- (8) Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry 2007;190:402-409.
- (9) Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 2006;163(4):716-723.
- (10) National Institute for Health Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (CG72).
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg72/resources/guidance-attention-deficit-hyperactivity-disorder-pdf> ed.: NICE, 2008 (Clinical guideline 72).

- (11) Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006;36(2):159-165.
- (12) Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge - med fokus på diagnoserne "Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed" og "Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet" i henhold til ICD-10. Version 1.0 ed. Kbh.: Sundhedsstyrelsen, 2014.
- (13) Sobanski E, Bruggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257(7):371-377.
- (14) Socialstyrelsen. National ADHD-handleplan: pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område. Kbh.: Socialstyrelsen, 2013.
- (15) Damm D, Hove Thomsen P editors. Et liv i kaos: om voksne med ADHD. 2. udgave ed. Kbh.: Hans Reitzel, 2011.
- (16) Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10:67.
- (17) Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 2005;35(2):245-256.
- (18) Kessler R, Adler L, Gruber M, Sarawate C, Spencer T, Van Brunt D. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007;16(2):52-65.
- (19) Kooij JJS. Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment (3rd ed.). New York, NY: Springer-Verlag, US, 2013.
- (20) Produktresumé for Elvanse, hårde kapsler.: Sundhedsstyrelsen, 2014.
- (21) Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Sundhedsstyrelsen. 2013 Link: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=160914> Senest hentet:.
- (22) Rosler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(2):120-129.
- (23) Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of

adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10(3):286-294.

(24) Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(5):456-463.

(25) Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(6):434-443.

(26) Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L, et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(12):1380-1387.

(27) Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Atten Disord* 2002;6(2):49-60.

(28) Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 1985;142(5):547-552.

(29) Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Kotarski M, et al. A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):549-553.

(30) Casas M, Rosler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, et al. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14(4):268-281.

(31) Ginsberg Y, Lindefors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *British Journal of Psychiatry* 2012;200(1):68-73.

(32) Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, Arngrim T, Philipsen A, Carter K, et al. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther* 2014;31(1):44-65.

(33) Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug & Alcohol Dependence* 2010;108(1-2):130-133.

- (34) Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014;109(3):440-449.
- (35) Retz W, Rosler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipsen A, et al. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World Journal of Biological Psychiatry* 2012;13(1):48-59.
- (36) Rosler M, Ginsberg Y, Arngrim T, Adamou M, Niemela A, Dejonkheere J, et al. Correlation of symptomatic improvements with functional improvements and patient-reported outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with OROS methylphenidate. *World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14(4):282-290.
- (37) Rosler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, et al. Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11(5):709-718.
- (38) Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, Cooper K, Gassmann-Mayer C, 31001074-ATT2001 Study I. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2012;26(5):421-434.
- (39) Winhusen TM, Somoza EC, Brigham GS, Liu DS, Green CA, Covey LS, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71(12):1680-1688.
- (40) Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(3):239-247.
- (41) Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59(9):829-835.
- (42) Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2003;48(8):546-554.
- (43) Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 2005;100(12):1868-1874.
- (44) Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C. Attention deficit disorders in adults. *Clin Neuropharmacol* 1985;8(4):343-356.

- (45) Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GA, et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):268-277.
- (46) Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2004;34(6):973-982.
- (47) Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, et al. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13(3):129-134.
- (48) Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87(1):20-29.
- (49) Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006;81(2):137-148.
- (50) Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemela A, Trott GE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(10):981-989.
- (51) Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(1):93-101.
- (52) Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: A meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(9):961-969.
- (53) Camporeale A, Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, et al. Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a long-term, placebo-controlled randomized withdrawal study in European and Non-European adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *European Journal of Psychiatry* 2013;27(3):206-224.
- (54) Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE, et al. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(1):45-54.
- (55) Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Adler LA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, et al. Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine hydrochloride in international European and non-European adult outpatients with at-

tention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled, randomised withdrawal study. *European Journal of Psychiatry* 2013;27(3):185-205.

(56) Wietecha L, Young J, Ruff D, Dunn D, Findling RL, Saylor K. Atomoxetine once daily for 24 weeks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): impact of treatment on family functioning. *Clin Neuropharmacol* 2012;35(3):125-133.

(57) Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 2003;26(10):729-740.

(58) Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2009;26(3):212-221.

(59) Adler LA, Dirks B, Deas P, Raychaudhuri A, Dauphin M, Saylor K, et al. Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. *BMC Psychiatry* 2013;13.

(60) Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013;74(7):694-702.

(61) Adler LA, Goodman D, Weisler R, Hamdani M, Roth T. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions* 2009;5.

(62) Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1364-1373.

(63) Adler LA, Weisler RH, Goodman DW, Hamdani M, Niebler GE. Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70(12):1652-1661.

(64) Kollins SH, English JS, Itchon-Ramos N, Chrisman AK, Dew R, O'Brien B, et al. A pilot study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2014;18(2):158-168.

(65) Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder:

novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behavioral & Brain Functions* [Electronic Resource]: BBF 2010;6:34.

(66) Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/ hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):754-763.

(67) Ni HC, Shang CY, Gau SS, Lin YJ, Huang HC, Yang LK. A head-to-head randomized clinical trial of methylphenidate and atomoxetine treatment for executive function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16(9):1959-1973.

(68) Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. Conduct problems, gender and adult psychiatric outcome of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2002;181:416-421.

(69) Young S, Toone B, Tyson C. Comorbidity and psychosocial profile of adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Personality and Individual Differences* 2003;35(4):743-755.

(70) Solanto MV, Marks DJ, Mitchell KJ, Wasserstein J. Cognitive-behavioral therapy for adult ADHD: Targeting executive dysfunction. New York, NY, US: Guilford Press; US, 2011.

(71) Emilsson B, Gudjonsson G, Sigurdsson JF, Baldursson G, Einarsson E, Olafsdottir H, et al. Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2011;11:116.

(72) Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* 2005;43(7):831-842.

(73) Martinez-Raga J, Szerman N, Knecht C, De Alvaro R. Attention deficit hyperactivity disorder and dual disorders. Educational needs for an underdiagnosed condition. *Int J Adolesc Med Health* 2013;25(3):231-243.

(74) Landaas ET, Johansson S, Jacobsen KK, Ribases M, Bosch R, SanchezMora C, et al. An international multicenter association study of the serotonin transporter gene in persistent ADHD. *Genes, Brain & Behavior* Jul 2010;9(5):449-458.

(75) Geburek AJ, Rist F, Gediga G, Stroux D, Pedersen A. Electrophysiological indices of error monitoring in juvenile and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-A meta-analytic appraisal. *International Journal of Psychophysiology* Mar 2013;87(3):349-362.

(76) Carli V, Durkee T, Wasserman D, Hadlaczky G, Despalins R, Kramarz E, et al. The association between pathological Internet use and comorbid psychopathology: A systematic review. *Psychopathology* Nov 2012;46(1):1-13.

- (77) Burt SA, Larsson H, Lichtenstein P, Klump KL. Additional evidence against shared environmental contributions to attention-deficit/hyperactivity problems. *Behav Genet* Sep 2012;42(5):711-721.
- (78) Taylor A, Deb S, Unwin G. Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Res Dev Disabil* 2011;32(3):924-938.
- (79) Able SL, Johnston JA, Adler LA, Swindle RW. Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychol Med* 2007;37(1):97-107.
- (80) Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013;65(5):1313-1318.
- (81) Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindefors N. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry* 2010;10:112.
- (82) Hesse M, Pedersen MK. Protocol: Personality assessment as a support for referral and case-work in treatment for substance use disorders (PASRC-study). *BMC Psychiatry* 2008;8 Apr:Art 30-9.
- (83) Hesse M. Course of self-reported symptoms of attention deficit and hyperactivity in substance abusers during early treatment. *Addict Behav* 2010;35(5):504-506.
- (84) Lundervold AJ, Adolfsdottir S, Halleland H, Halmoy A, Plessen K, Haavik J. Attention Network Test in adults with ADHD--the impact of affective fluctuations. *Behavioral & Brain Functions [Electronic Resource]: BBF* 2011;7:27.
- (85) Rosler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, et al. Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11(5):709-718.
- (86) 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):Art e37280-8.
- (87) van Emmerikvan Oortmerssen K, Vedel E, Koeter MW, de Bruijn K, Dekker JJM, van den Brink W, et al. Investigating the efficacy of integrated cognitive behavioral therapy for adult treatment seeking substance use disorder patients with comorbid ADHD: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013;13 May:Art 132-11.
- (88) Virta M, Salakari A, Antila M, Chydenius E, Partinen M, Kaski M, et al. Hypnotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized controlled study. *Contemporary Hypnosis* Mar 2010;27(1):5-18.

- (89) Bron TI, Bijlenga D, Kasander MV, Spuijbroek AT, Beekman ATF, Kooij JJS. Long-term relationship between methylphenidate and tobacco consumption and nicotine craving in adults with ADHD in a prospective cohort study. *European Neuropsychopharmacology* Jun 2013;23(6):542-554.
- (90) Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman ATF, Deeg DJH, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry* Oct 2012;201(4):298-305.
- (91) Michielsen M, Comijs HC, Semeijn EJ, Beekman AT, Deeg DJ, Sandra Kooij JJ. The comorbidity of anxiety and depressive symptoms in older adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a longitudinal study. *J Affect Disord* 2013;148(2-3):220-227.
- (92) Michielsen M, Comijs H, Semeijn E, Beekman A, Deeg D, Kooij S. Personality characteristics and comorbid anxiety and depression symptoms among older adults with ADHD. *International Psychogeriatrics* 2013.;25:S50-S51.
- (93) RamosQuiroga JA, Montoya A, Kutzelnigg A, Deberdt W, Sobanski E. Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: Prevalence, disease awareness, and treatment guidelines. *Curr Med Res Opin* Sep 2013;29(9):1093-1104.
- (94) Semeijn E, Korten N, Comijs H, Michielsen M, Beekman A, Kooij S. Cognitive functioning and physical health in older adults with ADHD aged 61-94 years. *International Psychogeriatrics* 2013.;25:S50.
- (95) Kooij JJS. Adhd in elderly. first data from a dutch epidemiological cohort (lasa study). *European Psychiatry* 2011.;26.
- (96) Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Casas M. Diagnostic assessment and multilevel phenotyping in the IMpACT study group. *European Neuropsychopharmacology* 2009.;19:S184-S185.
- (97) Semeijn EJ, Michielsen M, Comijs HC, Deeg DJH, Beekman ATF, Kooij JJS. Criterion validity of an attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) screening list for screening ADHD in older adults aged 60-94 years. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2013;21(7):631-635.
- (98) Castells X, Cunill R, Riera M, Capella D. Treatment discontinuation in clinical trials of methylphenidate and atomoxetine for adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2012.;111:22.
- (99) Cunill R, Castells X, Capella D. The effect of treatment duration on methylphenidate discontinuation in adults with ADHD: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* 2013.;23:S607.
- (100) Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Methylphenidate for adults with attention deficit-hyperactivity disorder, a systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2009.;19:S341.

- (101) Kusters M, Weinmann S, Becker T. A meta-analysis of the effectiveness of methylphenidate in the treatment of adult ADHD. *European Psychiatry* 2010;25.
- (102) Drug and non-drug treatments for adults with ADHD. *Drug Ther Bull* 2011;49(11):123.
- (103) Benkert D, Krause KH, Wasem J, Aidelsburger P. Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults - health technology assessment. *GMS Health Technology Assessment* 2010;6:o13.
- (104) Brams M, Moon E, Pucci M, Lopez FA. Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1809-1825.
- (105) Coghill D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *CNS Drugs* 2010;24(10):843-866.
- (106) Bitter I, Angyalosi A, Czobor P. Pharmacological treatment of adult ADHD. *Current Opinion in Psychiatry* 2012;25(6):529-534.
- (107) Castells X, Cunill R, Capella D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):347-356.
- (108) Fredriksen M, Halmoy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. *European Neuropsychopharmacology* Jun 2013;23(6):508-527.
- (109) Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: A systematic review of the evidence. *Journal of Psychopharmacology* Mar 2009;23(2):194-205.
- (110) Santosh PJ, Sattar S, Canagaratnam M. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs* 2011;25(9):737-763.
- (111) Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23(6):534-541.
- (112) Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - A systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectrums* 2013;18(6):296-306.
- (113) Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12(8):1137-1147.
- (114) Roth T, Zinsenheim J. Sleep in adults with ADHD and the effects of stimulants. *Primary Psychiatry* 2009;16(12):32-37.

- (115) Weisler RH, Childress AC. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: Focus on once-daily medications. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2011;13(6).
- (116) Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011;11(10):1443-1465.
- (117) Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):754-763.
- (118) Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. *CNS Drugs* 2011;25(2):157-169.
- (119) Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: Methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology* Sep 2009;23(7):733-744.
- (120) Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197(1):1-11.
- (121) Mattes JA, Boswell L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(11):1059-1063.
- (122) Wender PH, Reimherr FW, Marchant BK, Sanford ME, Czajkowski LA, Tomb DA. A one year trial of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2011;15(1):36-45.
- (123) Covey LS, Hu M, Winhusen T, Weissman J, Berlin I, Nunes EV. OROS-methylphenidate or placebo for adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder: Racial/ethnic differences. *Drug Alcohol Depend* 2010;110(1-2):156-159.
- (124) Covey LS, Hu MC, Green CA, Brigham G, Hurt RD, Adler L, et al. An exploration of site effects in a multisite trial of OROS-methylphenidate for smokers with attention deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse* 2011;37(5):392-399.
- (125) Berlin I, Hu MC, Covey LS, Winhusen T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms, craving to smoke, and tobacco withdrawal symptoms in adult smokers with ADHD. *Drug & Alcohol Dependence* 2012;124(3):268-273.
- (126) Ginsberg Y, Hirvikoski T, Grann M, Lindefors N. Long-term functional outcome in adult prison inmates with ADHD receiving OROS-methylphenidate. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2012;262(8):705-724.

- (127) Marchant BK, Reimherr FW, Halls C, Williams ED, Strong RE. OROS methylphenidate in the treatment of adults with ADHD: a 6-month, open-label, follow-up study. *Annals of Clinical Psychiatry* 2010;22(3):196-204.
- (128) Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Guterstam J, Philips B, Beck O, Franck J. Methylphenidate for adhd in adults with substance dependence: A 24-week randomized placebo-controlled trial. *European Psychiatry* 2013.;28.
- (129) Ginsberg Y, Hirvikoski T, Grann M, Lindefors N. Osmotic-release oral system methylphenidate (OROS-MPH) treatment of adult prison inmates with ADHD: A randomised controlled trial with open-label extension. *European Psychiatry* 2013.;28.
- (130) Franzen JD, Padala PR, Wetzel MW, Burke WJ. Psychostimulants for older adults. *Current Psychiatry* 2012;11(1):23-32.
- (131) Buitelaar JK, Trott G-, Hofecker M, Waechter S, Berwaerts J, Dejonkheere J, et al. Long-term efficacy and safety outcomes with OROS-MPH in adults with ADHD. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012;15(1):1-13.
- (132) Westover AN, Nakonezny PA, Winhusen T, Adinoff B, Vongpatanasin W. Risk of methylphenidate-induced prehypertension in normotensive adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Hypertens* 2013;15(2):124-132.
- (133) Drug and non-drug treatments for adults with ADHD. *Drug Ther Bull* 2011;49(11):123.
- (134) Agarwal R, Goldenberg M, Perry R, Ishak WW. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2012;9(5-6):10-21.
- (135) Benkert D, Krause KH, Wasem J, Aidelsburger P. Effectiveness of pharmaceutical therapy of ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) in adults - health technology assessment. *GMS Health Technology Assessment* 2010;6:o13.
- (136) Bitter I, Angyalosi A, Czobor P. Pharmacological treatment of adult ADHD. *Current Opinion in Psychiatry* 2012;25(6):529-534.
- (137) Coghill D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *CNS Drugs* 2010;24(10):843-866.
- (138) Durell T, Adler L, Wilens T, Paczkowski M, Schuh K. Atomoxetine treatment for ADHD: younger adults compared with older adults. *Journal of Attention Disorders* 2010;13(4):401-406.
- (139) Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):754-763.
- (140) Fredriksen M, Halmoy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of

controlled and naturalistic studies. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23(6):508-527.

(141) Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12(8):1137-1147.

(142) Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - A systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectrums* 2013;18(6):296-306.

(143) Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197(1):1-11.

(144) Polzer J, Bangs ME, Zhang S, Dellva MA, Tauscher-Wisniewski S, Acharya N, et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biol Psychiatry* 2007;61(5):713-719.

(145) Santosh PJ, Sattar S, Canagaratnam M. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs* 2011;25(9):737-763.

(146) Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011;11(10):1443-1465.

(147) Walsh SL, Middleton LS, Wong CJ, Nuzzo PA, Campbell CL, Rush CR, et al. Atomoxetine does not alter cocaine use in cocaine dependent individuals: A double blind randomized trial. *Drug Alcohol Depend* Jun 2013;130(1-3):150-157.

(148) Tanaka Y, Upadhyaya H. Assessment of effects of atomoxetine in adult patients with ADHD: Consistency among 3 geographic regions in a response maintenance study. *European Neuropsychopharmacology* 2013.;23:S600.

(149) Upadhyaya HP, Camporeale A, Ramos-Quiroga JA, Williams D, Tanaka Y, Lane J, et al. Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a placebo-controlled randomized withdrawal study in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012.;38:S318.

(150) Upadhyaya H, Ramos-Quiroga JA, Williams D, Tanaka Y, Lane JR, Escobar R, et al. Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2012.;22:S427-S428.

(151) Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupirone, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):445-450.

- (152) Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(1):44-50.
- (153) McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 2010;19(6):481-489.
- (154) Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53(2):112-120.
- (155) Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupirone, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):445-450.
- (156) Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, Cooper K, Gassmann-Mayer C. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2012;26(5):421-434.
- (157) Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(2):51-60.
- (158) Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008;96(1-2):145-154.
- (159) Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, et al. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *J Atten Disord* 2008;11(6):720-727.
- (160) Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) with atomoxetine in young adults and its effects on functional outcomes Link: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510276>
Senest hentet:..
- (161) Brams M, Moon E, Pucci M, Lopez FA. Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1809-1825.
- (162) Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - A systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectrums* 2013;18(6):296-306.
- (163) Faraone SV. Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *Journal of Attention Disorders* 2012;16(2):128-137.

(164) Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/ hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):754-763.

(165) Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12(8):1137-1147.

(166) Roth T, Zinsenheim J. Sleep in adults with ADHD and the effects of stimulants. *Primary Psychiatry* 2009;16(12):32-37.

(167) Santosh PJ, Sattar S, Canagaratnam M. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs* 2011;25(9):737-763.

(168) Weisler RH, Childress AC. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: Focus on once-daily medications. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(6).

(169) Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011;11(10):1443-1465.

(170) Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, et al. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Current Medical Research & Opinion* 2011;27(6):1097-1107.

(171) Mattingly G, Weisler R, Dirks B, Babcock T, Adeyi B, Scheckner B, et al. Attention deficit hyperactivity disorder subtypes and symptom response in adults treated with lisdexamfetamine dimesylate. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2012;9(5-6):22-30.

(172) Babcock T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. *BMC Pharmacology & Toxicology* 2012;13:18.

(173) Dupaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, Vilardo BA, O'Dell SM, Carson KM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2012;16(3):202-220.

(174) Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ, Goodman D. Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *Journal of Attention Disorders* 2012;16(2):118-127.

(175) Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with

attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry* 2012;73(7):977-983.

(176) Mattingly GW, Weisler RH, Young J, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, et al. Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry* 2013;13:39.

(177) Brams M, Giblin J, Gasior M, Gao J, Wigal T. Effects of open-label lisdexamfetamine dimesylate on self-reported quality of life in adults with ADHD. *Postgrad Med* 2011;123(3):99-108.

(178) Brown TE, Brams M, Gao J, Gasior M, Childress A. Open-label administration of lisdexamfetamine dimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Postgrad Med* 2010;122(5):7-17.

(179) Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Giblin J. Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med* 2011;123(2):169-176.

(180) Knouse LE, Cooper-Vince C, Sprich S, Safren SA. Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(10):1537-1548.

(181) Thrash LA. A meta-analysis of psychologically-based treatments of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences* 2007;67(12-A):4468.

(182) Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(8):875-880.

(183) Estrada RV, Bosch R, Nogueira M, Gomez-Barros N, Valero S, Palomar G, et al. Psychoeducation for adults with attention deficit hyperactivity disorder vs. cognitive behavioral group therapy: a randomized controlled pilot study. *Journal of Nervous & Mental Disease* 2013;201(10):894-900.

(184) Vidal-Estrada R, Bosch-Munso R, Nogueira-Morais M, Casas-Brugue M, Ramos-Quiroga JA. Psychological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review. *Actas Esp Psiquiatr* 2012;40(3):147-154.

(185) Taylor E. Controversies in ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2011;20:S54.

(186) Newark PE, Stieglitz R-. Therapy-relevant factors in adult ADHD from a cognitive behavioural perspective. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2010;2(2):59-72.

- (187) Knouse LE, Safren SA. Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33(3):497-509.
- (188) Knouse LE, Cooper-Vince C, Sprich S, Safren SA. Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8(10):1537-1548.
- (189) Chandler M, L. Psychotherapy for adult attention deficit/hyperactivity disorder: a comparison with cognitive behaviour therapy. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2013;20(9):814-820.
- (190) Hirvikoski T, Waaler E, Alfredsson J, Pihlgren C, Holmstrom A, Johnson A, et al. Reduced ADHD symptoms in adults with ADHD after structured skills training group: Results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2011;49(3):175-185.
- (191) van Emmerik-van Oortmerssen K, Vedel E, Koeter MW, de Bruijn K, Dekker JJ, van den Brink W, et al. Investigating the efficacy of integrated cognitive behavioral therapy for adult treatment seeking substance use disorder patients with comorbid ADHD: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013;13:132.
- (192) Estrada RV, Bosch R, Nogueira M, Gomez-Barros N, Valero S, Palomar G, et al. Psychoeducation for adults with attention deficit hyperactivity disorder vs. cognitive behavioral group therapy: A randomized controlled pilot study. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(10):894-900.
- (193) Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87(1):20-29.
- (194) Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: A randomized controlled trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 2010;304(8):875-880.
- (195) Solanto MV, Marks DJ, Wasserstein J, Mitchell K, Abikoff H, Alvir JM, et al. Efficacy of meta-cognitive therapy for adult ADHD. *Am J Psychiatry* 2010;167(8):958-968.
- (196) Weiss M, Murray C, Wasdell M, Greenfield B, Giles L, Hechtman L. A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. *BMC Psychiatry* 2012;12:30.

Bilag

Bilag 1:	Implementering
Bilag 2:	Monitorering
Bilag 3:	Opdatering og videre forskning
Bilag 4:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 5:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 6:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 7:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 8:	Evidensvurderinger
Bilag 9:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 10:	Litteraturgennemgange
Bilag 11:	Evidensnedgraderinger

HØRINGSVERSION

Bilag 1: Implementering

Dette afsnit beskriver, hvilke aktører (organisationer, faggrupper, myndigheder), der har et medansvar for at sikre udbredelsen af kendskabet til samt anvendelse af retningslinjens anbefalinger hos det sundhedsfaglige personale, der i den kliniske praksis møder personer, der har eller mistænkes for at have ADHD, og skal tage stilling til diagnostik, udredning og behandling af disse mennesker. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller 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. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

Der kan med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales 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 retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage, og at den bruges i undervisningsøjemed eller præsenteres på fyraftensmøder. Information kan også formidles via elektroniske nyhedsbreve og i magasiner som Månedsskrift for Praktisk Lægegerning og Dansk Psykiatrisk Selskabs medlemsblad.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Derfor pågår der aktuelt et arbejde med at identificere og iværksætte tiltag fra nationalt niveau, som er tiltænkt at bidrage til at understøtte implementeringen.

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 evidensgradering og anbefalingens styrke. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling. Desuden blev der i foråret 2014 publiceret en [værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering](#). Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Bilag 2: Monitorering

Datakilder

Arbejdsgruppen kan anbefale brug af data fra fx Landspatientregisteret, Lægemiddelregisteret, Sygesikringsregisteret og fra de kliniske databaser.

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

Der er behov for forskning i hvilke validerede instrumenter, der er mest velegnet i udredningen af ADHD hos voksne, og som kan oversættes til dansk.

Der er behov for yderligere RCT-studier til at afklare effekten af henholdsvis methylphenidat, atomoxetin og lisdexamfetamin hos patienter med komorbide symptomer på depression og angst.

Der er ligeledes behov for yderligere forskning af høj kvalitet med færre bias til at afklare effekterne af de undersøgte farmakologiske præparater.

Yderligere findes der ikke direkte sammenlignende studier af de enkelte præparater (head-to-head- studier), hvilket gør det umuligt at sammenligne præparaternes effekter i forhold til hinanden.

Ligeledes er der generelt meget få gode RCT-studier, der undersøger effekterne af non-farmakologisk behandling til voksne med ADHD. Der er således behov for yderligere at undersøge effekterne af non-farmakologisk behandling til voksne med ADHD.

Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til [Sundhedsstyrelsens NKR-metodeguide](#).

HØRINGSVERSION

Bilag 5: Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1 Bør ASRS version 1.1 anvendes som visitationsredskab inden beslutning om videreudredning for ADHD hos voksne?

Population:	Voksne fra 18 år
Intervention/indextest:	ASRS version 1.1. som visitationsredskab inden beslutning om videreudredning for ADHD hos voksne?
Sammenligning/referencestandard:	Standardudredning i henhold til ICD-10 omfattende grundig anamnese, inkl. deltagelse af pårørende hvis muligt, diagnostisk vurdering uden brug af ASRS version 1.1. Udelukkelse af differentialdiagnoser og identificering af komorbiditet.
Outcome:	Prædiktiv værdi. Sensitivitet. Specificitet. Raterne af diagnoser. Livskvalitet. Opgjort ved min. 8 uger eller længste follow-up

Fokuseret spørgsmål 2 Bør DIVA 2.0 anvendes som diagnostisk redskab i forbindelse med standardudredning for ADHD hos voksne?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD
Intervention/indextest	DIVA 2.0
Sammenligning/referencestandard:	Standardudredning i henhold til ICD-10 omfattende grundig anamnese, inkl. deltagelse af pårørende hvis muligt, diagnostisk vurdering uden brug af DIVA 2.0 version 1.1. Udelukkelse af differentialdiagnoser og identificering af komorbiditet.
Outcome:	Funktionsniveau målt ved GAF, misbrug af rusmidler. Kriminalitet. Livskvalitet opgjort ved min. 8 uger eller længste follow-up

Fokuseret spørgsmål 3 Hvilken evidens er der for effekt af methylphenidat til voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD
Intervention/indextest:	Methylphenidat
Sammenligning/referencestandard:	Placebo
Outcome:	Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 4 Hvilken evidens er der for effekt af methylphenidat hos voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD og symptomer på depression og angst
Intervention/indextest:	Methylphenidat
Sammenligning/referencestandard:	Placebo
Outcome:	Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 5 Hvilken evidens er der for effekt af behandling med atomoxetin hos voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD
Intervention/indextest:	Atomoxetin

Sammenligning/referencestandard: Placebo

Outcome: Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 6 Hvilken evidens er der for effekt af behandling med Atomoxetin hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population: Voksne fra 18 år med ADHD

Intervention/indextest: Atomoxetin

Sammenligning/referencestandard: Placebo

Outcome: Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 7. Hvilken evidens er der for effekt af behandling med Lisdexamfetamin hos voksne med ADHD?

Population: Voksne fra 18 år med ADHD

Intervention/indextest: Lisdexamfetamin

Sammenligning/referencestandard: Placebo

Outcome: Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt)

tigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 8 Hvilken evidens er der for effekt af behandling med Lisdexamfetamin hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD
Intervention/indextest:	Lisdexamfetamin
Sammenligning/referencestandard:	Placebo
Outcome:	Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 9 Er der klinisk relevante forskelle mellem effekterne i ovennævnte stoffer i behandlingen af voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD
Intervention/indextest:	methylphenidat /atomoxetin/lisdexamfetamin
Sammenligning/referencestandard:	Sammenligning de enkelte stoffer i mellem
Outcome:	Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 10 Er der klinisk relevante forskelle mellem effekterne i ovennævnte stoffer i behandlingen af voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD og symptomer på angst og depression
Intervention/indextest:	methylphenidat /atomoxetin/lisdexamfetamin
Sammenligning/referencestandard:	Sammenligninger de enkelte stoffer imellem
Outcome:	Total mortalitet (kritisk), Skadevirkninger (kritisk), Misbrug af rusmidler eller methylphenidat (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), Funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt), søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 11 Er der evidens for psykoedukation på 2-4 gange hos voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD i medicinsk behandling
Intervention/indextest:	Et kortere individuelt eller gruppebaseret informationsbaseret, manualiseret psykoedukationsforløb på min. 2 timer med 2-4 mødegange
Sammenligning/referencestandard:	Behandling med methylphenidat, atomoxetin eller lisdexamfetamin uden psykoedukation
Outcome:	Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 12 Er der evidens for psykoedukation på 2-4 gange hos voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD uden medicinsk behandling
Intervention/indextest:	Et kortere individuelt eller gruppebaseret informationsbaseret, manualiseret psykoedukationsforløb på min. 2 timer med 2-4 mødegange
Sammenligning/referencestandard:	Behandling med methylphenidat, atomoxetin eller lisdexamfetamin uden psykoedukation
Outcome:	Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 13 Er der evidens for psykoedukation på 2-4 gange hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD med symptomer på angst og depression i medicinsk behandling
Intervention/indextest:	Et kortere individuelt eller gruppebaseret informationsbaseret, manualiseret psykoedukationsforløb på min. 2 timer med 2-4 mødegange
Sammenligning/referencestandard:	Behandling med methylphenidat, atomoxetin eller lisdexamfetamin
Outcome:	Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 14 Er der evidens for psykoedukation på 2-4 gange hos voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD og symptomer på angst og depression uden medicinsk behandling
Intervention/indextest:	Et kortere individuelt eller gruppebaseret informationsbaseret, manualiseret psykoedukationsforløb på min. 2 timer med 2-4 mødegange
Sammenligning/referencestandard:	Behandling med methylphenidat, atomoxetin eller lisdexamfetamin
Outcome:	Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 15 Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD?

Population:	Voksne fra 18 år med ADHD i medicinsk behandling
Intervention/indextest:	Et længerevarende manualiseret forløb med kognitiv adfærdsterapi og standardbehandling på 5-15 gange med max. 14 dages interval
Sammenligning/referencestandard:	Standardbehandling

Outcome: Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 16 Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD?

Population: Voksne fra 18 år med ADHD uden medicinsk behandling

Intervention/indextekst: Et længerevarende manualiseret forløb med kognitiv adfærdsterapi og standardbehandling på 5-15 gange med max. 14 dages interval

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Outcome: Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 17 Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population: Voksne fra 18 år med ADHD i medicinsk behandling

Intervention/indextekst: Et længerevarende manualiseret forløb med kognitiv adfærdsterapi og standardbehandling på 5-15 gange med max. 14 dages interval

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Outcome: Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 18 Er der evidens for effekt af kognitiv adfærdsterapi til voksne med ADHD og symptomer på depression og angst?

Population: Voksne fra 18 år med ADHD og symptomer på angst og depression uden medicinsk behandling

Intervention/indextekst: Et længerevarende manualiseret forløb med kognitiv adfærdsterapi og standardbehandling på 5-15 gange med max. 14 dages interval

Sammenligning/referencestandard: Standardbehandling

Outcome: Skadevirkninger (kritisk), ADHD (vigtigt), misbrug af rusmidler eller medicin ved follow-up (vigtigt), Livskvalitet (kritisk), kriminalitet (vigtigt), funktionsniveau målt ved GAF + CGI (vigtigt) søvn (vigtigt)

Bilag 6: Beskrivelse af anbefalingernes styrke 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 skadevirkninger 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 skadevirkninger
- 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 det 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 skadevirkninger ved interventionen
- De utilsigtede skadevirkninger ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsligtede 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 tilsligtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede skadevirkninger 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 at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

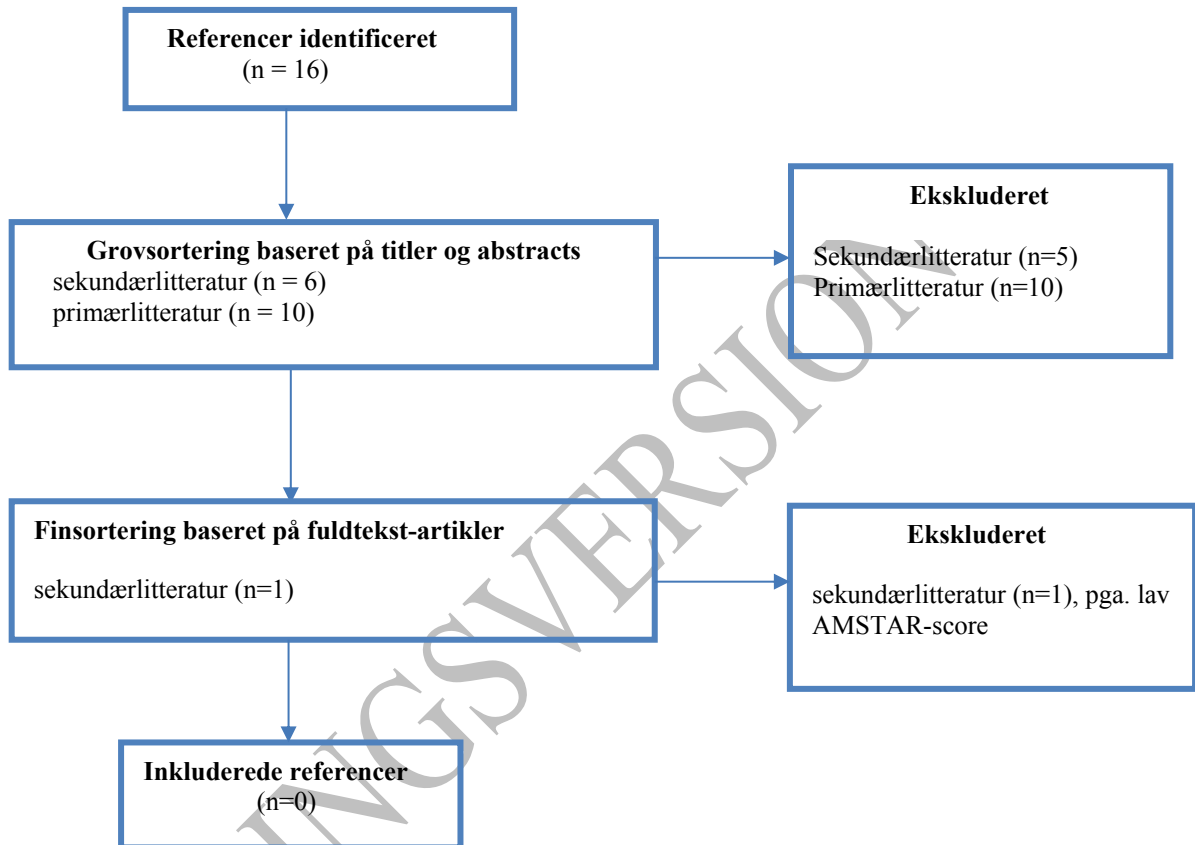
Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

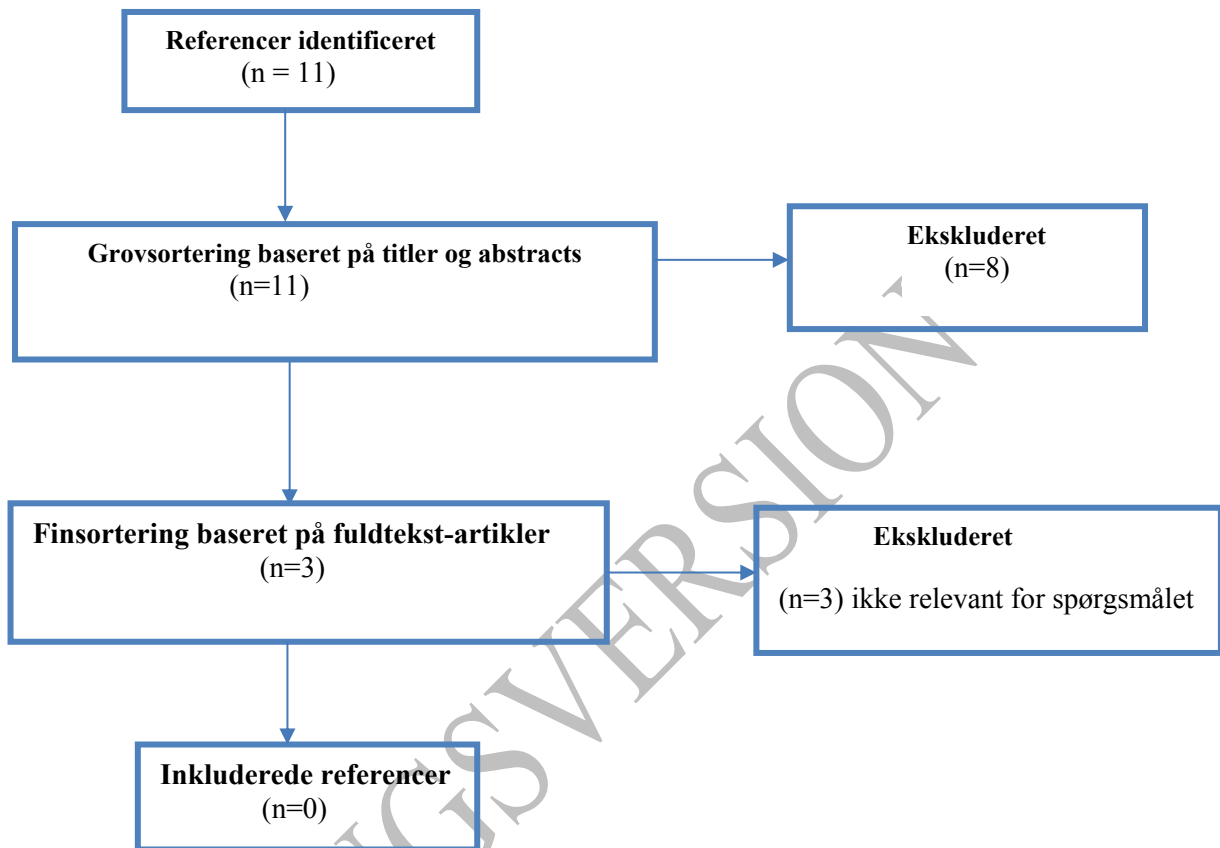
God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

Bilag 7: Flow charts for litteratursøgning

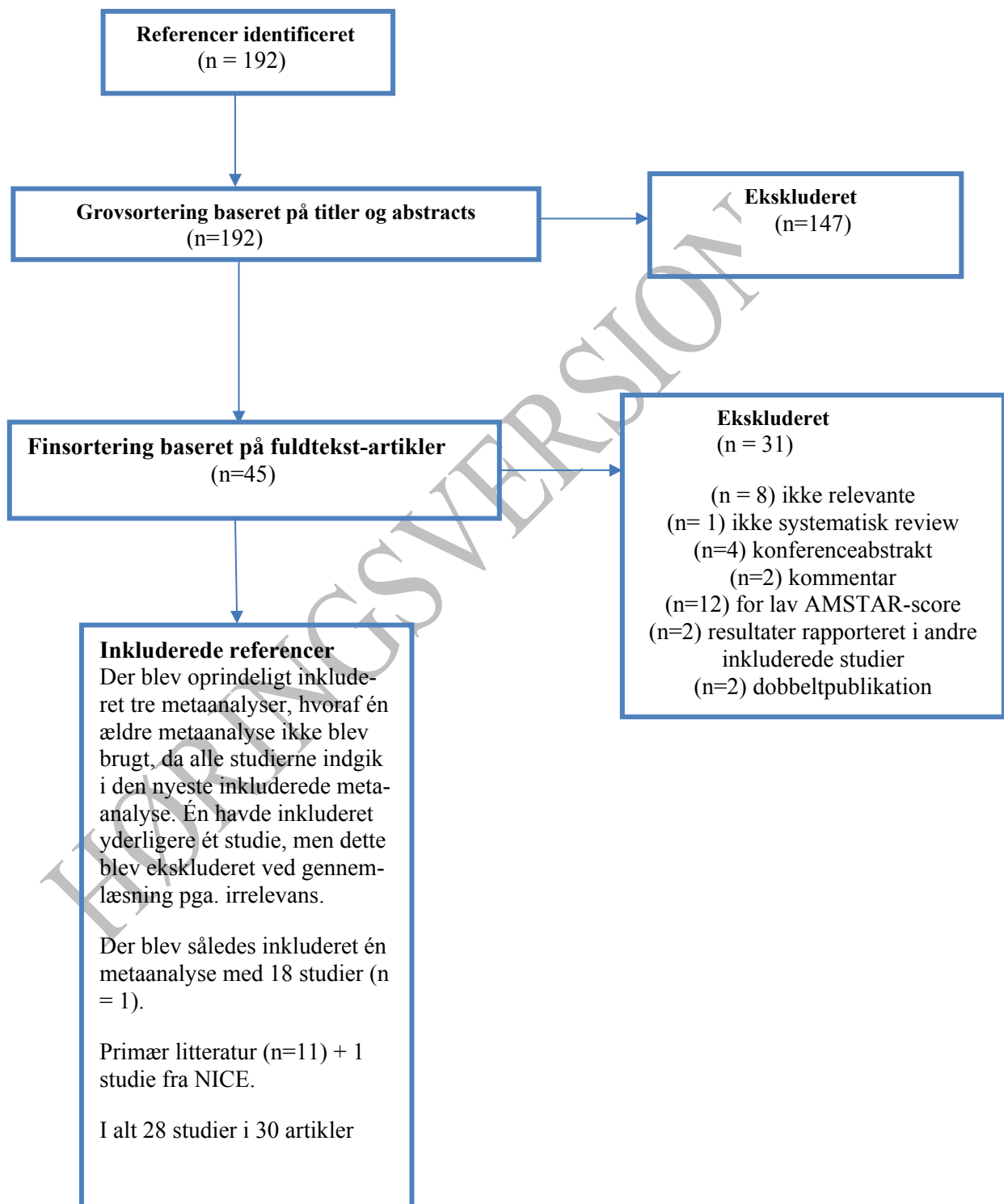
Flow chart for fokuseret spørgsmål 1 – sekundær- og primær litteratur



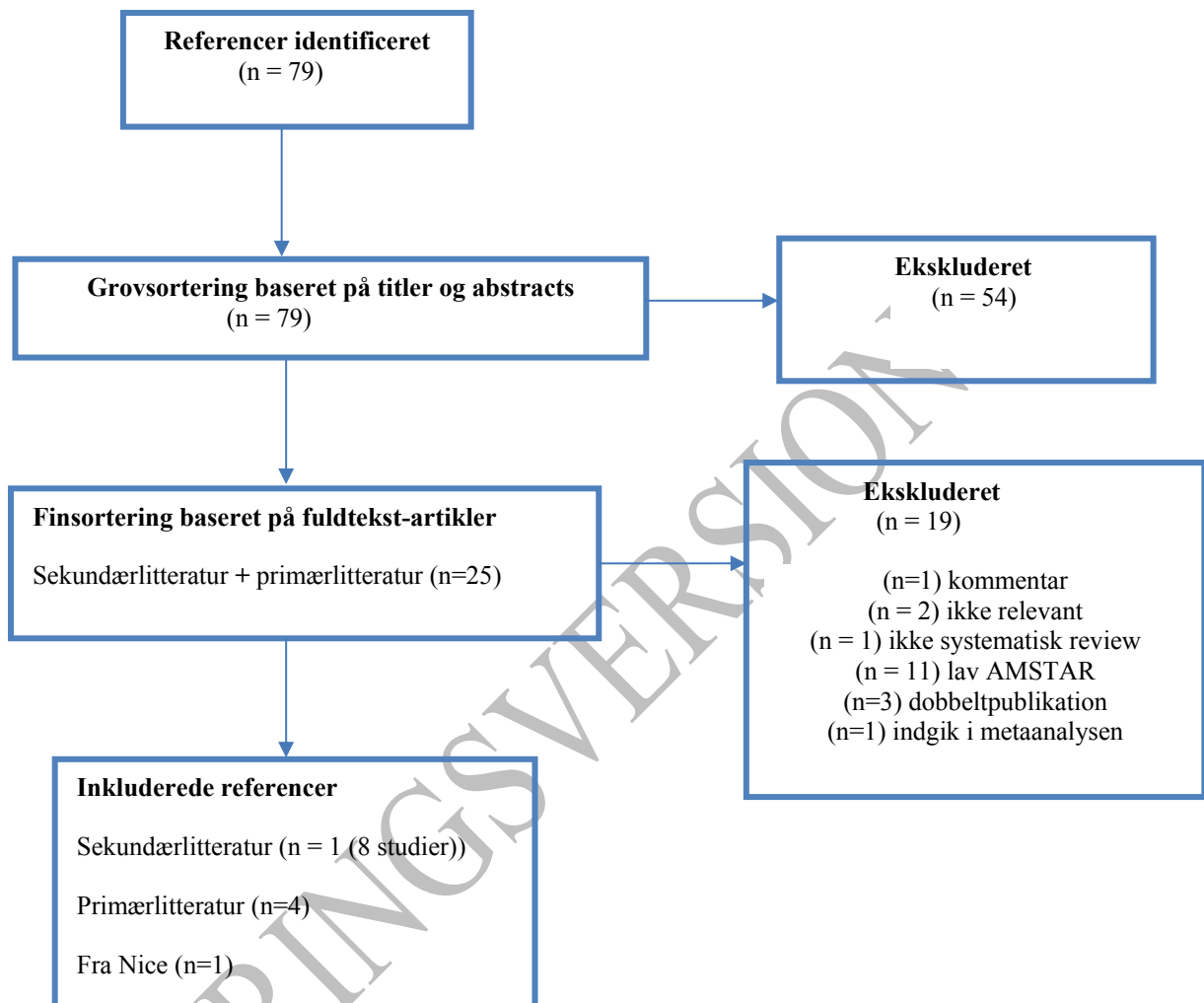
**Flow chart for fokuseret spørgsmål 2 –
primær litteratur (der fremkom ingen sekundær litteratur)**



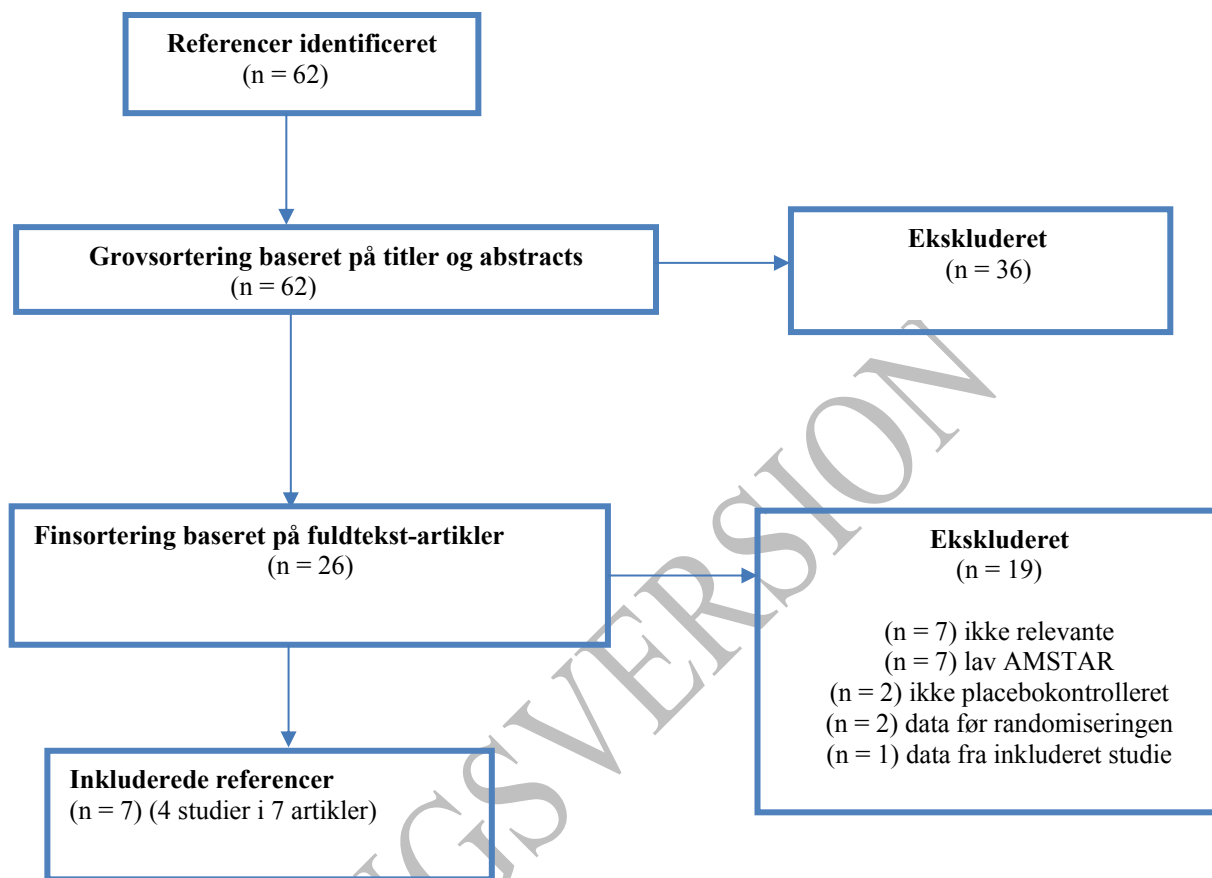
**Flow chart til fokuseret spørgsmål 3+4 –
sekundær- og primær litteratur**



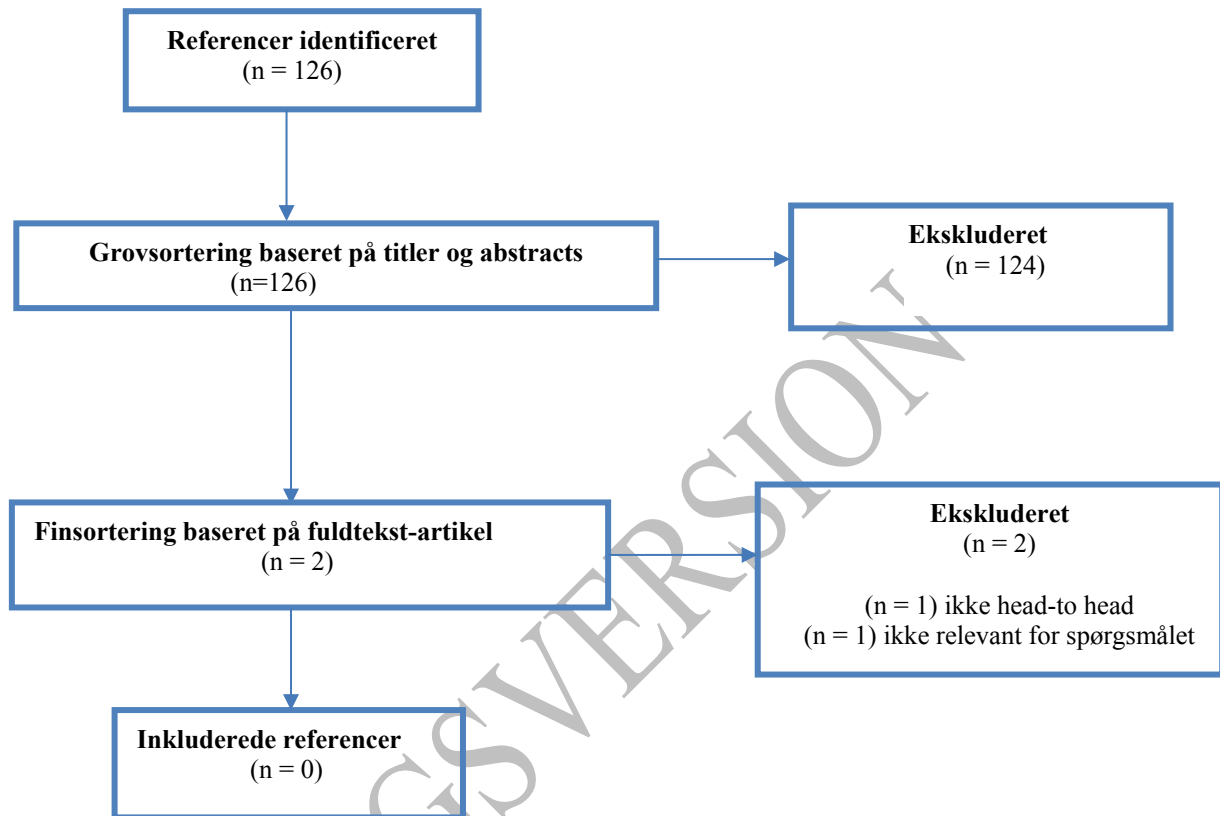
Flow chart til fokuseret spørgsmål 5+6 – primær og sekundær litteratur



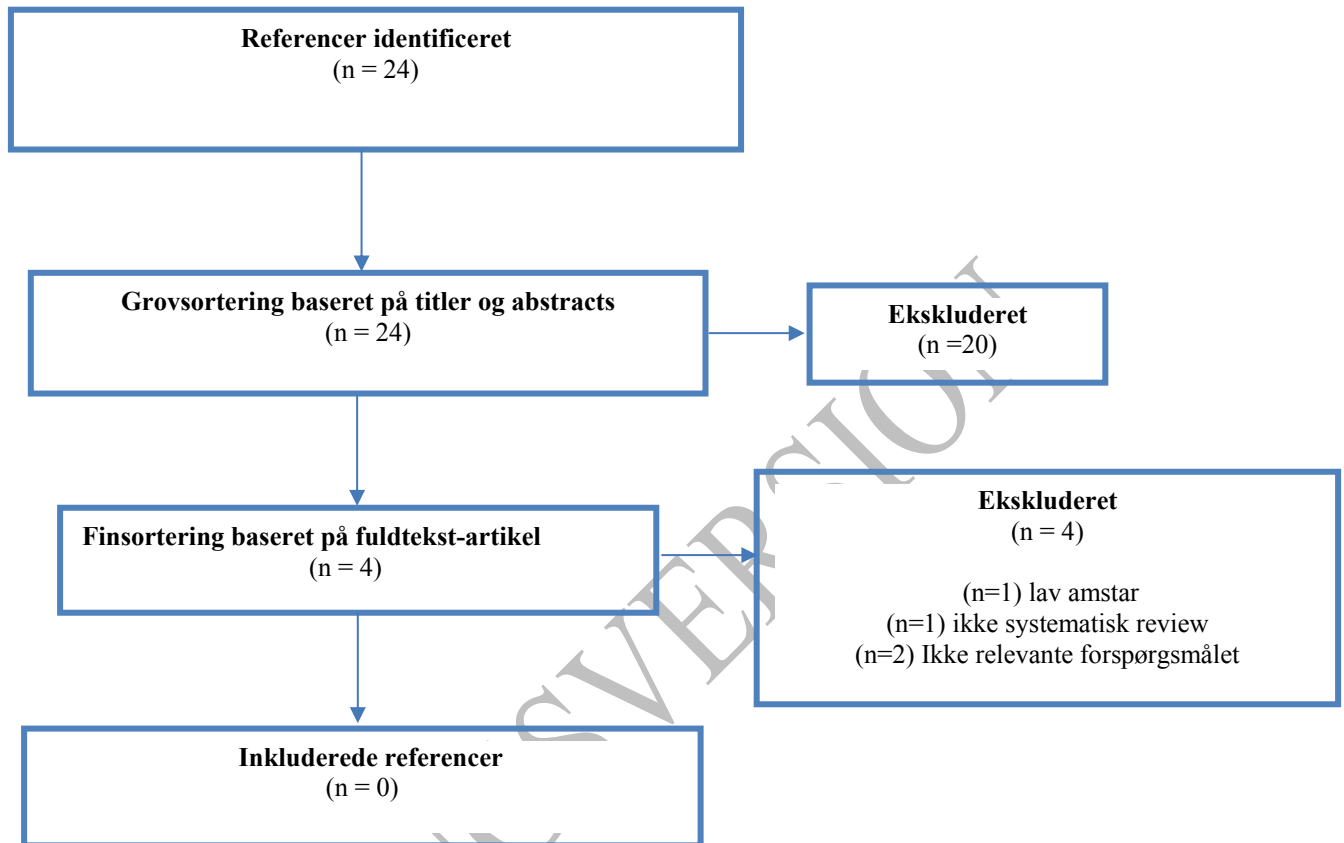
Flow chart til fokuseret spørgsmål 7+8 – sekundær og primær litteratur



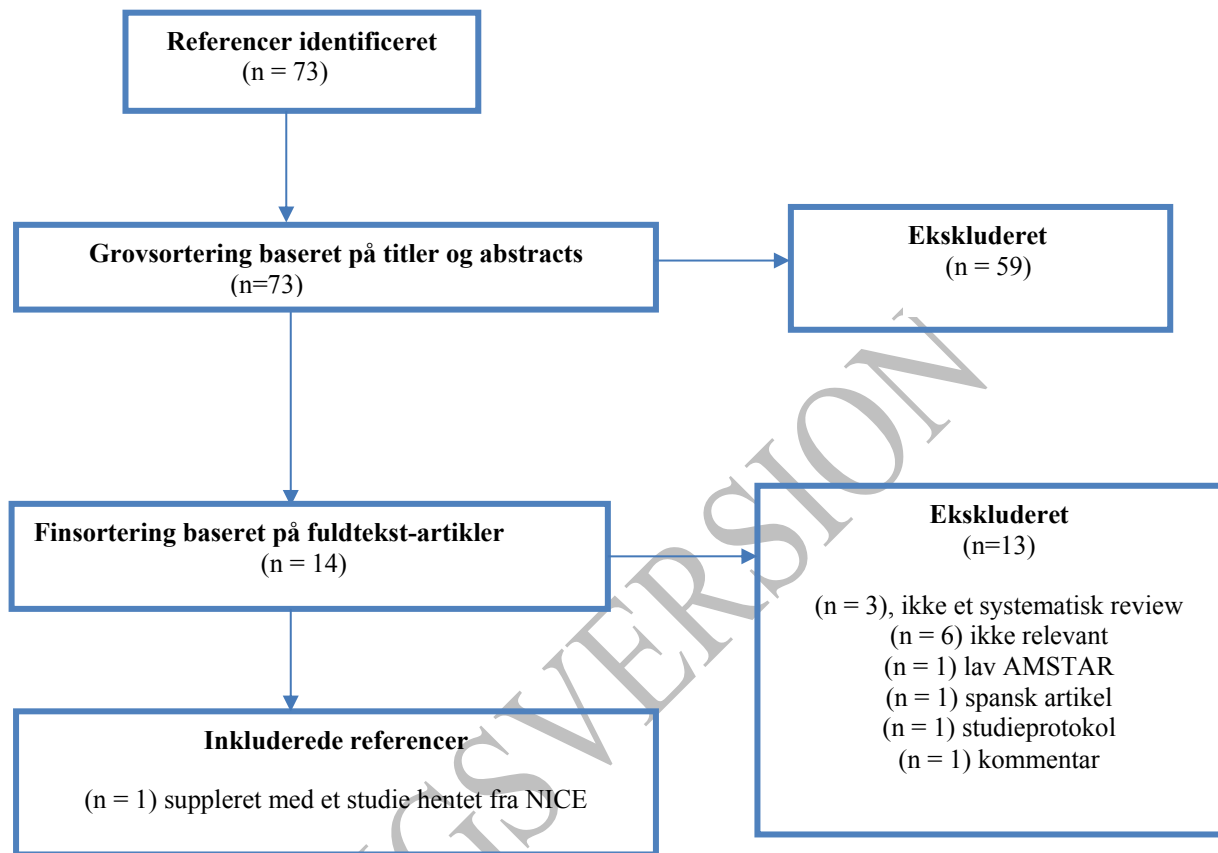
**Flow chart til fokuseret spørgsmål 9+10 –
primær og sekundær litteratur**



**Flow chart til fokuseret spørgsmål 11-14 –
sekundær og primær litteratur**



**Flow chart til fokuseret spørgsmål 15-18 –
sekundær og primær litteratur**



Bilag 8: Evidensvurderinger

Evidensvurderingerne vil blive gjort tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside i forbindelse med den endelige udgivelse af retningslinjen.

HØRINGSVERSION

Bilag 9: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne består af følgende personer:

- Ole Andersen (formand), overlæge, Sundhedsstyrelsen
- Allan Hvolby, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark (BUP-DK), overlæge, Psykiatrien i Region Syddanmark
- Christina Mohr Jensen, udpeget af Dansk Psykolog Forening, psykolog, Aalborg Psykiatrisk Sygehus, Aalborg Universitetshospital, Forskningsenheden for Børne- og Ungdomspsykiatri
- Heidi Bryde Biernat, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab, overlæge, neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital
- Jens Richardt Jepsen, udpeget af Dansk Psykolog Forening, psykolog, seniorforsker, Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstaden.
- Mette Bundgaard Nielsen, udpeget af Dansk sygepleje selskab, specialuddannet psykiatrisk sygeplejerske, regionspsykiatrien, Psykiatriens Hus, Silkeborg
- Mogens Brødsgaard, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, praktiserende speciallæge, Aarhus
- Poul Erik Holst, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, praktiserende læge
- Sidse Arnfred, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, dr.med., klinisk forskningslektor, overlæge, Psykiatrisk Center Ballerup
- Torben Arngrim, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, praktiserende speciallæge

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 kan tilgås [her](#).

Beskriv eventuelle økonomiske eller andre personlige interessekonflikter, f.eks. akademiske, blandt arbejdsgruppens medlemmer, og hvordan I håndterer dem. Målsætningen er gennemsigtighed.

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. den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne består af følgende personer:

- Ole Andersen (formand), overlæge, Sundhedsstyrelsen
- Anders Bekhøj Hansen, udpeget Beskæftigelsesministeriet, Fuldmægtig i Styrelsen for Arbejdsmarked og Rekruttering
- Anders Meinert Pedersen, udpeget af Danske Regioner, lægefaglig direktør, Psykiatrien i Region Syddanmark
- Børge Dandanell Thomsen, udpeget af KL, overlæge, Center for Handicap Socialpsykiatri og Misbrug, Misbrugscentret, Slagelse
- Henrik Hansen, udpeget af og faglig konsulent i Dansk Selskab for Fysioterapi, udviklingsfysioterapeut hos Københavns Kommune, Forebyggelsescenter Østerbro
- Ib Rasmussen, udpeget af Danske Regioner,
- Jette Myglegaard, udpeget af og formand for ADHD-foreningen
- Lene Brøcker, udpeget af og specialkonsulent i Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale forhold
- Lisbeth Uhrskov Sørensen, udpeget af Danske Regioner, ledende overlæge, Afdeling for organiske psykiske lidelser og akutmodtagelse, Aarhus Universitetshospital
- Lærke Steenberg Smith, udpeget af og fuldmægtig i Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Michael Schmidt, udpeget af Danske Regioner
- Mikkel Lambach, udpeget af og chefrådgiver i Danske Regioner
- Preben Friis, udpeget af Dansk Selskab for Distriktpsykiatri, overlæge, Psykiatriens Hus, Silkeborg
- Runa Bjørn, udpeget af KL, ledende udviklingskonsulent, Center for Socialfaglig Udvikling, Socialforvaltningen, Aarhus Kommune
- Sanna Dragholm, udpeget af Socialstyrelsen, kontorchef, Kontoret for kognitive handicap og hjerneskader, Socialstyrelsen
- Stine Holm, udpeget af Ergoterapeutforeningen, børneergoterapeut
- Tina Levysohn, udpeget af og konsulent i KL

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Birgitte Lind Amdisen, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Helene Sognstrup, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Karsten Jørgensen, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Stine Jacobsen, projektleder, fuldmægtig, Sundhedsstyrelsen
- Søren Ilsøe Moreno, farmaceut, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

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

- ADHD-foreningen
- Beskæftigelsesministeriet, Styrelsen for Arbejdsmarked og Rekruttering
- Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark
- Dansk Ergoterapeutforening
- Dansk Neurologisk Selskab
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Distriktpsychiatri
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Dansk Socialrådgiverforening
- Dansk Sygepleje Selskab
- Danske Regioner
- KL
- Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale forhold
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Socialstyrelsen

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Kerstin Plessen, professor, overlæge, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden
- Ylva Ginsberg, læge, ph.d., post.doc., Afdeling for Medicinsk Epidemiologi og Biostatistik, Karolinska Institutet.

HØRINGSVERSION

Bilag 10: Litteraturgennemgange

Fokuseret spørgsmål 1

NICE har ikke udført en systematisk søgning efter litteratur om ASRS. Der blev derfor søgt efter hhv. sekundær- og primærlitteratur fra 1.1.2003. Der fremkom 6 reviews. De 5 kunne ekskluderes umiddelbart ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. Ét review blev fundet relevant, læst i fuldttekst og AMSTAR-vurderet. Den opnåede i tre uafhængige vurderinger ikke tilstrækkeligt høj score og blev derfor ekskluderet ⁽⁷⁸⁾. Der blev søgt efter primærlitteratur fra 1.1.2003, og der fremkom 10 studier, som alle var irrelevante for spørgsmålet. De blev derfor ekskluderet ⁽⁷⁹⁻⁸⁸⁾.

Fokuseret spørgsmål 2

NICE besvarer ikke det fokuserede spørgsmål, og der er derfor søgt efter metaanalyser og systematiske reviews fra 1.1.2003. Der fremkom ingen resultater. Der blev derfor søgt primærlitteratur fra 1.1.2003. Herved fremkom 11 studier. Otte kunne ekskluderes umiddelbart på baggrund af titel og abstract ^(19,89-94), og 3 blev gennemlæst i fuldttekst, men var irrelevante og blev ekskluderet ⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

Fokuseret spørgsmål 3

NICE har gennemgået litteraturen frem til 2006 og identificeret tre studier. Der er søgt sekundær litteratur fra 1.1.2003. Der blev ved søgningen fundet 71 studier, hvoraf de 48 kunne ekskluderes umiddelbart som irrelevante på baggrund af titler og abstracts. 23 studier blev inkluderet. De 4 var conferenceabstracts og blev ekskluderet, da de ikke indeholdt relevant information ⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾. Én artikel var en kommentar og blev ekskluderet ⁽¹⁰²⁾, ét var ikke et systematisk review og blev ligeledes ekskluderet ⁽¹⁰³⁾. To artikler var irrelevante for det fokuserede spørgsmål og blev ekskluderet ^(104,105). De resterende 15 blev af to uafhængige personer AMSTAR-vurderet, og heraf blev 12 vurderet som værende af utilstrækkelig kvalitet. De blev derfor ekskluderet ⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁷⁾. Tre studier blev fundet af tilstrækkelig høj kvalitet i AMSTAR-vurderingen ⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. Det nyeste review inkluderede næsten samtlige artikler fra de to ældre reviews og blev inkluderet ⁽¹¹⁸⁾. Det ene review ⁽¹¹⁹⁾ indeholdt en artikel, der ikke var med i de andre reviews. Den blev læst i fuldttekst, men ekskluderet, da populationen ikke var relevant ⁽¹²¹⁾. Der blev søgt primærlitteratur fra 1.1.2010 for at opdatere metaanalysen. Her fremkom 121 referencer, hvoraf de 99 kunne ekskluderes umiddelbart som irrelevante på baggrund af titel og abstract. De resterende 23 blev læst i fuldttekst. Heraf var 5 irrelevante og blev ekskluderet ⁽¹²²⁻¹²⁶⁾. Ét studie ⁽¹²⁷⁾ havde ikke resultater fra RCT-studiet, da disse var publiceret i et inkluderet studie ⁽⁵¹⁾. To referencer var en dobbeltpublikation af et conferenceabstract af allerede inkluderede artikler og blev derfor ekskluderet ^(128,129). Én var en kommentar og blev ekskluderet ⁽¹³⁰⁾. I 2 artikler var de relevante resultater af rapporteret i allerede inkluderede artikler, og de blev derfor ekskluderet ^(131,132). De resterende 11 artikler blev inkluderet ⁽²⁹⁻³⁹⁾ sammen med 18 artikler fra metaanalysen ^(22-28,40-45,47-51) og én fra NICE ⁽⁴⁶⁾. I alt blev 28 studier publiceret i 30 artikler inkluderet.

Fokuseret spørgsmål 5

NICE inkluderer 1 studie⁽⁵⁷⁾, der ikke er i den inkluderede metaanalyse, og der blev søgt efter sekundærlitteratur fra 1.1.2003 og fundet 54 referencer. Af disse kunne 38 ekskluderes umiddelbart som irrelevante på grund af titel og abstract. Der blev læst fuldttekst på 16 artikler^(52,115,133-146), hvoraf én var en kommentar⁽¹³³⁾, én ikke var et systematisk review⁽¹³⁵⁾, mens én var ikke relevant⁽¹⁴²⁾. Disse blev derfor ekskluderet. Af de resterende 13 opnåede 2 reviews tilstrækkeligt høj AMSTAR-score i to uafhængige vurderinger^(52,143). Den nyeste metaanalyse indeholdt alle de identificerede studier og blev derfor inkluderet⁽⁵²⁾. Der blev foretaget en supplerende søgning fra 1.1.2012 for at opdatere metaanalysens søgning. Der ved fremkom 25 referencer. De 16 kunne ekskluderes umiddelbart som irrelevante. De resterende 9 blev læst i fuldttekst. Ét studie var irrelevant og blev ekskluderet⁽¹⁴⁷⁾. Tre referencer var dobbeltpublikationer af inkluderede artikler⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾. En artikel indgik allerede i metaanalysen⁽¹⁵¹⁾. De resterende 4 artikler blev inkluderet⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ sammen med et studie fra NICE⁽⁵⁷⁾ samt 6 studier fra metaanalysen⁽¹⁵²⁻¹⁵⁷⁾. To studier var præsenteret i samme artikel i metaanalysen⁽¹⁵⁴⁾. To studier i metaanalysen præsenterede ikke relevante data og blev derfor ekskluderet^(158,159). Dog var ét studie i metaanalysen kun registreret i clinicaltrials.gov⁽¹⁶⁰⁾, men publiceret efterfølgende⁽⁵⁴⁾ og indgik derfor kun i inkluderede primærstudier. Der fremkom ét studie i metaanalysen, som var relevant for fokuseret spørgsmål 4, og det blev kun inkluderet der⁽⁵⁸⁾.

Fokuseret spørgsmål 6

Ved NICE's gennemgang af litteraturen frem til 2006 er der ikke fundet studier, der fokuserer på patienter med ADHD og symptomer på angst og depression. Der er derfor søgt sekundærlitteratur fra 1.1.2003. I denne søgning fandtes en metaanalyse, som inkluderede ét studie, der var relevant for det fokuserede spørgsmål, og som blev inkluderet⁽⁵⁸⁾. Der blev efterfølgende søgt primærlitteratur fra 1.1.2012 og frem for at opdatere metaanalysens søgning (se søgestrategi til fokuseret spørgsmål 3). Der blev ikke identificeret yderligere referencer, som var relevante for det fokuserede spørgsmål.

Fokuseret spørgsmål 7

NICE har ikke undersøgt effekten af lisdexamfetamin. Der blev derfor søgt tilbage til 1.1.2003 og identificeret 14 sekundære studier. Heraf kunne 5 ekskluderes umiddelbart som irrelevante for det fokuserede spørgsmål. Ni artikler blev læst i fuldttekst. To af disse var ikke relevante^(161,162). De resterende syv opnåede ikke tilstrækkelig høj AMSTAR-score i to uafhængige vurderinger og blev ekskluderet⁽¹⁶³⁻¹⁶⁹⁾. Der var således ingen sekundærlitteratur, der kunne inkluderes. Der blev derfor søgt primærlitteratur tilbage til 1.1.2003 og fundet 48 referencer, hvoraf 31 kunne ekskluderes umiddelbart. De resterende 17 blev læst i fuldttekst. To studier var ikke placebokontrollerede og blev ekskluderet^(170,171). Fem studier var ikke relevante⁽¹⁷²⁻¹⁷⁶⁾. To studier var ikke randomiseret og blev ekskluderet^(177,178). Ét studie⁽¹⁷⁹⁾ præsenterede kun relevante data fra et andet inkluderet studie⁽⁶⁵⁾ og blev ekskluderet. De resterende 4 studier publiceret i 7 artikler blev inkluderet.

Fokuseret spørgsmål 9 og 10

NICE medtager ikke head-to-head studier. Der blev derfor søgt efter sekundærlitteratur vedr. head-to-head-studier fra 1.1.2003. Der blev fundet 79 studier, hvoraf de 78 kunne ekskluderes umiddelbart. Der blev læst fuldttekst på ét studie, som ikke var et head-to-head studie, hvorfor det blev ekskluderet ⁽⁶⁶⁾. Herefter blev der søgt primærlitteratur fra 1.1.2003 og identificeret 47 studier. De 46 kunne ekskluderes umiddelbart, og der blev læst fuldttekst på én artikel, der ikke bidrog til besvarelse af det fokuserede spørgsmål. Det blev derfor ekskluderet ⁽⁶⁷⁾.

Fokuseret spørgsmål 11-14

Da NICE ikke refererer studier om psykoedukation, blev der søgt sekundærlitteratur fra 1.1.2003. Der fremkom 11 referencer, hvoraf 9 kunne ekskluderes umiddelbart som irrelevante for det fokuserede spørgsmål. Der blev læst fuldttekst på 2 studier: Ét var en usystematisk oversigtsartikel og blev ekskluderet ⁽¹⁸⁰⁾ og én var en ph.d.-afhandling med en metaanalyse. Denne opnåede ikke tilstrækkelig høj AMSTAR-score i to uafhængige vurderinger og blev derfor ekskluderet ⁽¹⁸¹⁾. Der blev søgt primærlitteratur fra 1.1.2003, og der blev fundet 13 studier. Heraf kunne 11 ekskluderes umiddelbart som irrelevante for det fokuserede spørgsmål. Der blev læst fuldttekst på 2 studier, som ikke kunne besvare spørgsmålet – de blev derfor ekskluderet ^(182,183).

Fokuseret spørgsmål 15

NICE har gennemgået primærlitteraturen om kognitiv adfærdsterapi frem til december 2007 og har inkluderet ét studie ⁽⁷²⁾. Søgningen efter sekundærlitteratur blev foretaget fra 1.1.2003. Der blev fundet 29 studier. Heraf kunne de 23 ekskluderes umiddelbart som irrelevante for det fokuserede spørgsmål. De resterende 6 blev læst i fuldttekst. Én var på spansk ⁽¹⁸⁴⁾, og én var en kommentar ⁽¹⁸⁵⁾. Begge blev ekskluderet. De resterende 4 blev AMSTAR-vurderet af tre uafhængige personer, og ingen opnåede høj nok score til at blive inkluderet. Tre var ikke systematiske reviews, og de blev derfor ekskluderet ⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾. Ét review havde mangelfuld metode og konklusion, og der var ingen metaanalyse, og det blev derfor ekskluderet ⁽¹⁸⁹⁾. Da ingen kilder fra sekundærsøgningen kunne inkluderes, blev der søgt primærlitteratur fra 1.1.2007 som supplement til søgningen fra NICE. Der blev identificeret 44 studier, og heraf kunne de 36 ekskluderes umiddelbart som irrelevante. De resterende 8 blev læst i fuldttekst. Én var irrelevant for det fokuserede spørgsmål ⁽¹⁹⁰⁾, én var en studieprotokol ⁽¹⁹¹⁾, og fem kunne ikke besvare spørgsmålet ⁽¹⁹²⁻¹⁹⁶⁾. Én var relevant og blev inkluderet sammen med studiet fra NICE ^(71,72), og der blev lavet metaanalyser på relevante outcomes.

Bilag 11: Evidensnedgraderinger

Årsager til nedgradering – fokuseret spørgsmål 3: Methylphenidat vs. placebo

1 Brug af fødselsdato og køn til at randomisere i et studie. Randomisering ikke tilstrækkeligt beskrevet i syv studier. Alle patienter kunne bryde randomiseringskoden i et lille studie. Ufuldstændig data i et studie. Cross-over design uden data præsenteret før cross over, gør differentiering mellem gavnlige og tilbagetræknings-symptomer besværligt i et studie. Deltagere, der blev vurderet af observatøren til at være lav- eller non-responders blev ekskluderet fra et studie.

2 Non-responders til methylphenidat ekskluderet i tre studier. Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase blev inkluderet i et studie. Uklart om tidligere non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie. Streng inklusion og ingen komorbiditet i et studie.

3 Kendte non-responders ekskluderet i tre studier.

4 Kendte non-responders til methylphenidat var eksklusionskriterie i to studier.

5 Uklar randomisering i syv studier. Uklar blinding i to studier. Alle patienter kunne bryde randomiseringskoden i et lille studie. Manglende baseline uge for medicinering gør adskillelse af tilbagetrækningssymptomer og gavnlige effekter besværlig i et studie. I dette studie var der ingen data for crossover fasen 11/50 personer. Brug af LOCF ved rapportering af de endelige outcomes i et studie.

6 Uklar blinding af personale i et studie.

7 Addiction severity index scale og "psykiatriske symptomer" var ikke opgivet i et studie. Utilstrækkelig data i et studie. Brug af LOCF ved rapportering af de endelige outcomes i et studie. Kun beskrevet "randomizing was stratified by site and by amount of recent cocaine use" i et studie.

8 Meget udvalgt stikprøve, f.eks kun patienter afhængige af amfetaminer i et studie. Høj frafaldsrate – 10/55 gennemførte (2 placebo, 8 methylphenidat) i et studie.

9 Uklar randomisering blev stratificeret efter stedet og ved mængden af nyere kokainbrug.

10 Uklar randomisering

11 Eksklusionskriterie: kendt sensitivitet til methylphenidat. Høj frafaldsrate.

12 Uklar randomisering i seks studier. Uklar blinding i to studier. Manglende baseline uge for medicinering gør adskillelse af tilbagetrækningssymptomer og gavnlige effekter besværlig i et studie. I dette studie var der ingen data for crossover fasen 11/50 personer. Brug af LOCF ved rapportering af de endelige outcomes i et studie. Ingen forklaring blev givet.

13 Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase blev inkluderet i et studie. Eksklusionskriteriet var "kendte non-responders" til methylphenidat i to studier. I et studie brugte de LOCF til manglende data. I dette studie blev personer der havde deltaget i et lægemiddelforsøg inden for de seneste 30 dage og personer

der udover forsøgsmedicinen også blev behandlet med psykofarmaka, ikke inkluderet.

14 Deltagere, der blev vurderet af observatøren til at være lav- eller non-responders blev ekskluderet fra studiet.

15 Brug af fødselsdato og køn til at randomisere i et studie. LOCF brugt til bivirkninger i et studie. Uklar randomisering i ni studier. Uklar blinding i fem studier. Numre til randomisering trukket fra en hat i et studie. Frafaldsraten forskellig for PBO og højere for methylphenidat på grund af AE i et studie. Manglende baseline uge for medicinerings gør adskillelse af tilbagetrækningssymptomer og gavnlige effekter besværlig i et studie. Ingen data for crossover fasen og ingen data for 11/50 i et studie. Cross-over design uden data præsenteret før cross over, gør differentiering mellem gavnlige og tilbagetrækningssymptomer besværligt i et studie.

16 Non-responders til methylphenidat inkluderet i fem studier. Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase inkluderet i et studie. Meget udvalgt stikprøve, f.eks. kun patienter afhængige af amfetamin i et studie. Kendt sensitivitet til methylphenidat var et eksklusionskriterie i et studie. Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Høj frafaldsrate for methylphenidat (29 %) og kun 8 % for PBO i et studie. Uklart om non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie. Streng inklusion ingen komorbiditet.

17 Brug af fødselsdato og køn til at randomisere i et studie. LOCF brugt til bivirkninger i et studie. Uklar randomisering i otte studier. Uklar blinding i fem studier. Numre til randomisering trukket fra en hat i et studie. Frafaldsraten forskellig for PBO og højere for methylphenidat på grund af AE i et studie. Manglende baseline uge for medicinerings gør adskillelse af tilbagetrækningssymptomer og gavnlige effekter besværlig i et studie. Ingen data for crossover fasen og ingen data for 11/50 i et studie. Cross-over design uden data præsenteret før cross over, gør differentiering mellem gavnlige og tilbagetrækningssymptomer besværligt i et studie.

18 Non-responders til methylphenidat inkluderet i fire studier. Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase inkluderet i et studie. Meget udvalgt stikprøve, f.eks. kun patienter afhængige af amfetamin i et studie. Kendt sensitivitet til methylphenidat var et eksklusionskriterie i et studie. Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Høj frafaldsrate for methylphenidat (29 %) og kun 8 % for PBO i et studie. Uklart om non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie. Streng inklusion ingen komorbiditet.

19 Brug af fødselsdato og køn til at randomisere i et studie. LOCF brugt til bivirkninger i et studie. Uklar randomisering i syv studier. Uklar blinding i fire studier. Numre til randomisering trukket fra en hat i et studie. Frafaldsraten forskellig for PBO og højere for methylphenidat på grund af AE i et studie. Manglende baseline uge for medicinerings gør adskillelse af tilbagetrækningssymptomer og gavnlige effekter besværlig i et studie. Ingen data for crossover fasen og ingen data for 11/50 i et studie. Cross-over design uden data præsenteret før cross over, gør differentiering mellem gavnlige og tilbagetrækningssymptomer besværligt i et studie.

20 Non-responders til methylphenidat inkluderet i fem studier. Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase inkluderet i et studie. Meget udvalgt stik-

prøve, f.eks. kun patienter afhængige af amfetamin i et studie. Kendt sensitivitet til methylphenidat var et eksklusionskriterie i et studie. Stort frafald 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Høj frafaldsrate for methylphenidat (29 %) og kun 8 % for PBO i et studie. Uklart om non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie. Streng inklusion ingen komorbiditet.

21 Brug af fødselsdato og køn til at randomisere i et studie. LOCF brugt til bivirkninger i et studie. Frafallsraten forskellig for PBO og højere for methylphenidat på grund af AE i et studie. Uklar randomisering i fire studier. Uklar blinding i to studier. Cross-over design uden data præsenteret før cross over, gør differentiering mellem gavnlige og tilbagetrækningssymptomer besværligt i et studie.

22 Non-responders til methylphenidat ekskluderet i tre studier. Deltagere, der blev vurderet af observatøren til at være lav- eller non-responders blev ekskluderet fra et studie. Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Høj frafaldsrate for methylphenidat (29 %) og kun 8 % for PBO i et studie. Uklart om non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie. Streng inklusion ingen komorbiditet.

23 Uklar randomisering i tre studier. Uklar blinding i to studier

24 Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase inkluderet i et studie.. Stort frafald, 10/55 gennemførte (2 placebo, 8 methylphenidat) i et studie. Meget udvalgt stikprøve, f.eks. kun patienter afhængige af amfetamin i et studie. Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Høj frafaldsrate for methylphenidat (29 %) og kun 8 % for PBO i et studie. Uklart om non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie. Streng inklusion ingen komorbiditet i et studie. Eksklusionskriteriet tidligere non-responders til methylphenidat i et studie.

25 Uklar randomisering i to studier. Uklar blinding i et studie.

26 Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Streng inklusion ingen komorbiditet samt eksklusionskriteriet tidligere non-responders til methylphenidat i et studie.

27 Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Kun responders til methylphenidat i den tidlige 6-ugers fase inkluderet i et studie.

28 Uklar randomisering i tre studier.

29 Uklar randomisering i syv studier. Brug af fødselsdato og køn til at randomisere i et studie. Numre til randomisering trukket fra en hat i et studie. LOCF brugt for bivirkninger og kardiovaskulære resultater i et studie. Uklar blinding i tre studier. Ingen data for crossover fasen i et studie. Ingen data for 11/50 personer i et studie. Manglende baseline uge for medicinering gør adskillelse af tilbagetrækningssymptomer og gavnlige effekter besværlig i et studie. Cross-over design uden data præsenteret før cross over, gør differentiering mellem gavnlige og tilbagetrækningssymptomer besværligt i et studie. Stort frafald, 110 ud af 363. Lavere (24 %) i interventionsgruppen end i kontrolgruppen (43 %) i et studie. Ugentlig AE tilbagemelding i et studie.

30 Non-responders til methylphenidat ekskluderet i fire studier. Frafaldsraten forskellig for PBO og højere i methylphenidat på grund af AE i et studie. Nogle patienter var selv-refererende i et studie. Uklart om non-responders til methylphenidat blev ekskluderet i et studie.

31 Streng inklusion ingen komorbiditet i et studie. Eksklusionskriteriet tidligere non-responders til methylphenidat.

Årsager til nedgradering – fokuseret spørgsmål 5: Atomoxetin vs. placebo

1 Uklar blinding af ATX og blinding af kapsler i et studie. Uklar randomisering.

2 Deltagere blev ekskluderet ved tidligere mislykket resultat med ATX eller stimulant i et studie. Kun responders til ATX i et tidligere studie blev inkluderet. Deltagere (n=38) i et studie var afhængige af marijuana.

3 Uklar randomisering i to studier. Uklart om deltagerne var blindet til ATX i en undersøgelse på grund af lead-in perioden med open-label ATX i begge grupper. Uklar blinding af ATX og PBO kapsler i et andet studie. Mislykket respons på ATX eller stimulanter var et eksklusionskriterie i et studie. Kun deltagere der reagerede på ATX ved et tidligere studie blev inkluderet.

4 Deltagere (n=38) i et studie var afhængige af marijuana.

5 Uklar blinding af ATX og PBO kapsler i et andet studie. Det andet studie inkluderede kun patienter der havde reageret på ATX ved et tidligere studie og det var uklart om deltagerne var blindede til ATX i dette studie på grund af lead-in perioden med open-label ATX i begge grupper.

6 Kun responders til ATX i et tidligere studie, blev inkluderet.

7 Uklar blinding af deltagere – ATX-behandling – alle patienter i lead-in perioden. Kun deltagere der reagerede på ATX ved et tidligere studie blev inkluderet. Blinding ikke beskrevet.

8 Eksklusion af alle patienter der var non-responders i et tidligere studie

9 Uklare resultater på Depression i et studie (n=38).

10 Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen.

11 Uklar blinding af personale.

12 Randomisering uklar i et studie. Blinding af personale uklart i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i to studier. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie.

13 Mislykket respons på ATX eller stimulanter eller non-responders i et tidligere studie, var eksklusionskriterier.

14 Uklar randomisering i to studier. Uklar blinding af kapsler i et studie. Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders til ATX eller stimulan-

ter blev ekskluderet i to studier. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie.

15 Uklar randomisering i et studie. Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i to studier. Kun deltagere der reagerede på ATX ved et tidligere studie blev inkluderet.

16 Mislykket respons på ATX eller stimulanter eller non-responders i et tidligere studie, var eksklusionskriterier. Deltagere (n=38) i et studie var afhængige af marijuana.

17 Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i to studier. Kun deltagere der reagerede på ATX ved et tidligere studie blev inkluderet.

18 Forskellige estimater i et studie (n=266).

19 Uklar randomisering i et studie. Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i to studier. Kun deltagere der reagerede på ATX ved et tidligere studie blev inkluderet. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie.

20 Forskellige estimater i et studie. I et var alle deltagere (n=38) afhængige af marijuana.

21 Uklar randomisering i et studie. Uklar blinding af kapsler i et studie. Uklar blinding af personale i et studie. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i et studie. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie.

22 Uklar randomisering i et studie. Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i to studier. Alle deltagere behandlet med ATX i lead-in perioden eller non-responders til ATX blev ekskluderet i et studie.

23 Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i to studier. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie.

24 Uklar randomisering og blinding af personale i et studie. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i et studie. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie.

25 Uklar randomisering i et studie. Uklar blinding af personale i to studier. Tidligere non-responders på ATX eller stimulanter blev ekskluderet i et studie. Kun deltagere der reagerede på ATX ved et tidligere studie blev inkluderet i et studie. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen.

26 Uklar blinding af personale. Eksklusion ved reaktion på placebo i lead-in fasen i et studie. Alle patienter starter med ATX og kun patienter der havde effekt af ATX blev inkluderet.