



Udredning og behandling af ADHD hos børn og unge



National klinisk retningslinje



Kontaktperson

nkrsekretariat@sst.dk

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

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

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-151-2

Indhold

Centrale budskaber	5
1. Læsevejledning	16
2. Indledning	18
3. Udredning	21
3.1. Brug af rating scales i udredningen af børn og unge med ADHD 2014.....	21
3.2. Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD 2014.....	23
4. Behandling	26
5. Ikke-farmakologiske behandlinger.....	28
5.1. Tilskud med flerumættede fedtsyrer 2018.....	28
5.2. Diæter uden farvestoffer 2014.....	32
5.3. Diæter uden sukker 2014.....	33
5.4. Computerbaseret kognitiv træning 2018.....	36
5.5. Social færdighedstræning 2018.....	40
5.6. Forældretræning 2021.....	44
5.7. Sansointegrationsbehandling 2020	54
5.8. Kugle/kædedyner 2020	58
5.9. Kognitiv adfærdsterapi 2020	62
6. Farmakologisk behandling.....	68
6.1. Methylphenidat 2018.....	68
6.2. Atomoxetin 2018.....	77
6.3. Lisdexamfetamine/dexamfetamine 2018	85
6.4. Methylphenidat versus atomoxetin 2018.....	92
6.5. Atomoxetin versus lisdexamfetamin/dexamfetamin 2018	98
6.6. Guanfacin versus atomoxetin 2020.....	103
6.7. Melatonin 2020.....	111
6.7. Centralstimulerende versus ikke centralstimulerende farmakologisk behandling til børn og unge med ADHD og misbrug 2020.....	111
6.8. Medicinpauser 2014	127
7. Farmakologisk behandling kombineret med ikke-farmakologisk behandling 2014	134
8. Udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning.....	137
9. Implementering.....	140
10. Monitorering	141
11. Opdatering og videre forskning.....	142
12. Fokuserede spørgsmål	143
13. Søgebeskrivelser	158
14. Beskrivelse af anvendt metode	162
15. Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer.....	163
16. Arbejdsgruppen og referencegruppen.....	165

17. Patientcases	169
18. Ordliste.....	171
Referencer	173

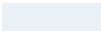
Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Udredning

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

 God praksis (konsensus)

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

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

 God praksis (konsensus)

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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

4. Behandling

5. Ikke-farmakologiske behandlinger

5.1. Tilskud med flerumættede fedtsyrer 2018

 Svag anbefaling mod

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

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

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

5.2. Diæter uden farvestoffer 2014

 Svag anbefaling mod

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

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

5.3. Diæter uden sukker 2014

 Stærk anbefaling mod

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

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

5.4. Computerbaseret kognitiv træning 2018

 Svag anbefaling mod

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

Anbefalingen er opdateret og ændret i 2018

5.5. Social færdighedstræning 2018

 Svag anbefaling

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

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

5.6. Forældretræning 2021

Stærk anbefaling

Opdateret

Tilbyd forældretræningsprogrammer til forældre til børn og unge i alderen 3-18 år med ADHD.

Anbefalingen er opdateret i 2021

Remark:

Forældretræning forstås i denne sammenhæng som en indsats der er henvendt til forældre som primære modtagere af indsatsen. Forældretræningsprogrammet skal være manualiseret og struktureret, og skal være særligt tilpasset ADHD. Programmerne skal indeholde undervisning og præsentere konkrete, handlingsanvisende strategier og øvelser der har til formål at øge forældrenes forståelse og mestring af at have et barn med ADHD. Programmerne kan derudover indeholde træningselementer der retter sig mod forståelse og håndtering af tillægsproblematikker, som f.eks. søvnevanskeligheder, udadreagerende adfærd, ængstelighed og forstyrret sansbearbejdning. Programmerne kan leveres individuelt og i gruppe. Leveres programmet som en internetbehandling, bør der inkluderes terapeutstøtte.

5.7. Sanseintegrationsbehandling 2020

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde superviseret og manualiseret sanseintegrationsbehandling i tillæg til vanlig behandling til børn og unge med ADHD og moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser.

Anbefaling tilføjet i 2020

Remark:

Arbejdsgruppen understreger, at anbefalingen retter sig mod den undergruppe af børn og unge med ADHD, der også har sanseintegrationsforstyrrelser. ADHD alene er således ikke en indikation for igangsættelse af denne behandling. Tilstedeværelse af moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser kan eksempelvis defineres som en T-score > 70 på Sensory Processing Measure, svarende til Afgjort Dysfunktion.

Elementerne i sanseintegrationsbehandling kan tage udgangspunkt i behandlingsprincipperne beskrevet i "Sensory Integration Theory and Practice" 3rd. edition af Anita Bundy og Shelley Lane [56] eller "Sanseintegration hos børn" [73] og kan planlægges så det retter sig mod at øge barnets funktionsniveau og trivsel i hverdagen.

5.8. Kugle/kædedyner 2020

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde en kugle/kædedyne til børn og unge med ADHD og søvnforstyrrelser, hvor søvnhygieniske tiltag ikke har en tilstrækkelig effekt.

Anbefaling tilføjet i 2020

Remark:

Søvnforstyrrelser kan i denne sammenhæng forstås som indsovning > 30 min efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, med en hyppighed af min. 4 ud af 7 dage med en varighed af ca. 3 mdr. Arbejdsgruppen vurderer af søvnhygieniske tiltag bør være afprøvet i en periode på minimum 4 uger, før man afprøver kugle/kædedyne. Søvnhygieniske tiltag, der skal afprøves før kugle/kædedyne afprøves er beskrevet under afsnittet om behandling.

Arbejdsgruppen vurderer, at en kæde/kugledyne skal afprøves i minimum 4 uger, inden det vurderes hvorvidt der opnåes den ønskede effekt.

Kugle/kædedyner bør være CE-mærkede i henhold til medicinsk udstyr klasse 1.

5.9. Kognitiv adfærdsterapi 2020

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi målrettet ADHD til børn og unge med ADHD i aldersgruppen 6-18 år med og uden komorbiditet.

Anbefaling tilføjet i 2020

Remark:

Kognitiv adfærdsterapi kan overvejes, når det fagligt vurderes at barnet/den unge kan følge behandlingen og have udbytte heraf. Det er arbejdsgruppens vurdering, at mange børn/unge med ønske om mere indsigt i egen problemstilling og/eller ønske om at lære strategier til at mestre de kognitive og emotionelle aspekter af ADHD vil have gavn af og præference for at modtage denne intervention. Behandlingen skal være målrettet barnets alder og de særlige vanskeligheder, der er forbundet med at have ADHD, og kan tilbydes individuelt eller gruppebaseret.

6. Farmakologisk behandling

6.1. Methylphenidat 2018

Stærk anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundning klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

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

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

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

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

6.2. Atomoxetin 2018

Stærk anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundning klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

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

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

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

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

6.3. Lisdexamfetamine/dexamfetamine 2018

Stærk anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

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

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

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

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den fortsatte behandling [9].

6.4. Methylphenidat versus atomoxetin 2018

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til det fortsatte behandlingsforløb [9].

6.5. Atomoxetin versus lisdexamfetamin/dexamfetamin 2018

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Remark:

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

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

6.6. Guanfacin versus atomoxetin 2020

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde guanfacin eller atomoxetin til børn og unge mellem 6 og 18 år med ADHD med og uden komorbiditet, hvor centralstimulerende ikke tåles, ikke er egnet eller har vist sig ineffektivt.

Anbefaling tilføjet i 2020

Remark:

Da der ikke ses nogen væsentlige forskelle på hverken klinisk effekt eller bivirkninger mellem guanfacin og atomoxetin, er der ikke noget grundlag for at anbefale det ene præparat frem for det andet. Valget vil bero på en individuel vurdering af den enkelte patient.

Farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8].

Ved opstart skal speciallægen fastlægge en behandlingsplan, med kontroller efter hver dosisjustering, med det formål at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Speciallægen skal derudfra tage stilling til den fortsatte behandling. For farmakologisk behandling med både guanfacin og atomoxetin gælder det, at de skal anvendes som en del af et omfattende behandlingsprogram for ADHD, der typisk omfatter psykoedukation, pædagogisk og social behandling.

6.7. Melatonin 2020

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser og ADHD i aldersgruppen 6-18 år, hvor søvnhygieniske indsatser ikke har tilstrækkelig effekt.

Anbefaling tilføjet i 2020

Remark:

Søvnforstyrrelser ved indsovning kan defineres som indsovning > 30 min efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, med en hyppighed af min. 4 ud af 7 dage med en varighed af ca. 3 mdr. Arbejdsgruppen har vurderet at søvnhygieniske tiltag bør være afprøvet i en periode på minimum 4 uger, før man afprøver melatonin. Søvnhygieniske tiltag, der skal afprøves før igangsettelse af melatoninbehandling er beskrevet under afsnittet om behandling.

Melatoninbehandling til børn og unge med ADHD skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8].

Indtages 0,5-1 time inden sengetid. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten, og overveje seponering hvis der ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt.

6.7. Centralstimulerende versus ikke centralstimulerende farmakologisk behandling til børn og unge med ADHD og misbrug 2020

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde centralstimulerende farmakologisk behandling til børn og unge med ADHD i et aktivt misbrug frem for ikke centralstimulerende farmakologisk behandling, da behandlingen muligvis har en gavnlig effekt på funktionsniveau og er hurtigt indsættende.

Anbefaling tilføjet i 2020

Remark:

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste unge med ADHD og misbrug samt deres forældre vil foretrække centralstimulerende behandling for hurtigst muligt at øge funktionsniveauet og dermed sandsynliggøre en mulig reduktion i behovet for selvmedicinering, dvs. impulsen til at dæmpe egne symptomer og vanskeligheder med misbrug samt potentielt øge den unges overskud til at indgå i misbrugsbehandling, som sideløbende skal tilbydes.

Behandlingsforløbet skal følge Sundhedsstyrelsen vejledninger om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8] samt ordination af afhængighedsskabende lægemidler.

Ved opstart skal speciallægen fastlægge en behandlingsplan, med kontroller efter hver dosisjustering, med det formål at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Speciallægen skal derudfra tage stilling til den fortsatte behandling.

6.8. Medicinpauser 2014

Svag anbefaling mod

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

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

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

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

7. Farmakologisk behandling kombineret med ikke-farmakologisk behandling 2014

God praksis (konsensus)

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

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

8. Udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning

9. Implementering

10. Monitorering

11. Opdatering og videre forskning

12. Fokuserede spørgsmål

13. Søgebeskrivelser

14. Beskrivelse af anvendt metode

15. Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

16. Arbejdsgruppen og referencegruppen

17. Patientcases

18. Ordliste

1. Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling

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

Stærk anbefaling imod

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

Svag anbefaling

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

Svag anbefaling imod

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

God praksis (konsensus)

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

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

2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

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

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

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

2. Indledning

Formål

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

Diagnose og prævalens

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) er en diagnose i den amerikanske diagnose-klassifikation, DSM-5. I WHO's diagnose-klassifikation, International Classification of Diseases (ICD), ICD-10 [14], der anvendes i Danmark, er de tilsvarende, relevante diagnoser i gruppen F90 af Hyperkinetisk Forstyrrelse (herefter benævnt HKF) samt F98.8 (opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet). Fælles for ADHD og HKF er de tre kernesymptomer, nemlig opmærksomhedsvanskeligheder, hyperaktivitet og impulsivitet. Børn og unge med HKF udgør den delmængde af børn og unge med ADHD, som ofte har den sværeste funktionsnedsættelse. Samlet set er definitionen i DSM 5 noget bredere end i ICD-10, hvilket afspejles i en højere prævalens blandt børn og unge på hhv. 3-5 % af ADHD og 1-2 % af Hyperkinetisk forstyrrelse (F90). Studier af befolkningsprævalensen af ADHD har fundet store variationer, fra 1 % til 20 %, og den afhænger mest af hvilken metode, der er anvendt i diagnosticeringen i det enkelte studie. En metaanalyse fra 2015 fandt, at prævalensestimateret for ADHD på verdensplan er 3.4 % (CI 95% 2.6-4.5) [6].

Antallet af børn diagnosticeret med ADHD i Danmark har de seneste år været stigende, og i en rapport fra Sundhedsdatastyrelsen estimeres det at forekomsten af ADHD på landsplan er tredoblet fra 7.186 diagnosticerede i 2006 til 25.029 diagnosticerede i 2016 [11]. Således var der i 2016 pr.1000 børn 20 børn diagnosticeret med ADHD. Tallet for antal af børn i medicinsk behandling for ADHD svarer til at 13 børn pr. 1000 er i medicinsk behandling, dog med væsentlige regionale forskelle [327]. Den samlede prævalens af farmakologisk behandling for ADHD er lavere i de europæiske lande end i USA og Canada [299][375].

Rationale for opdatering i 2018

Retningslinjen fra 2014 blev opdateret i 2018, da det blev vurderet, at der var kommet ny evidens på området. I forbindelse med denne opdatering var det ikke muligt at inkludere nye emner og opdateringen omhandlede således et udvalg af allerede eksisterende fokuserede spørgsmål, der blev fastlagt i forbindelse med den pågældende retningslinjes udarbejdelse i 2014. Disse emner er i forbindelse med opdateringen blevet præciseret.

Udvidelse af retningslinjen i 2020

I 2020 er den eksisterende retningslinje blevet udvidet med seks nye fokuserede spørgsmål om guanfacin, melatonin, kugle/kædedyne, kognitiv adfærdsterapi, sanseintegrationsintervention og medicinsk behandling af børn og unge med ADHD og samtidigt misbrug. Beslutningen om at lave en udvidelse til den eksisterende retningslinje er baseret på de i 2018 indkomne høringsvar, hvor der blev rejst ønske om at få afdækket effekterne af yderligere typer af behandling, heriblandt: guanfacin, farmakologisk behandling af ADHD hos unge med misbrug, melatonin til søvnforstyrrelser, sanseintegrationsterapi samt brug af kugle/kædedyne. Samtidig var der i arbejdsgruppen fra 2018-udgivelsen såvel som i de indkomne høringsvar et ønske om at udvide det traditionelle fokus på kernesymptomer som afgørende kriterium for effektiv behandling alene, til et bredere syn der også vægter barnets/den unges funktionsniveau og livskvalitet højt. Funktionsniveau kan defineres i overensstemmelse med WHO's International classification of Functioning (ICF), som en samlebetegnelse for hvad individet er i stand til eller formår med udgangspunkt i deres fysiske, psykiske og sociale funktion [3]. I nærværende sammenhæng er dette fokus afspejlet i valget af funktionsniveau som et kritisk mål for effekten i alle de nye, fokuserede spørgsmål. Her afhænger definitionen af funktionsniveau af, hvilket redskab der er anvendt i de inkluderede studier, og dette varierer på tværs af studierne.

Rationale for valg af opdatering i 2021

Beslutningen om at opdatere anbefalingen vedrørende forældretræning blev truffet, da arbejdsgruppen vurderede, at der var kommet ny evidens på området, siden anbefalingen blev opdateret i 2018. I forbindelse med opdateringen har det været væsentligt at udvide aldersgrænsen ned til 3 år, da det er den klinisk relevante population for denne indsats.

Se afsnittet for fokuserede spørgsmål for mere information.

De allerede eksisterende anbefalinger og afsnit vedrørende udredning og behandling i retningslinjen fra 2018 og 2020 er ikke blevet opdateret i forbindelse med opdateringen i 2021.

Emneafgrænsning

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

Retningslinjen retter sig ikke mod pædagogiske, psykosociale beslutninger og lignende, der træffes fx i skoler og tilsvarende organisationer. Her henvises til Socialstyrelsens National ADHD-Handleplan – Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område [7].

Endvidere henvises der til Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for Børn og Unge med ADHD [10], [vejledningen](#) om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser samt [vejledningen](#) om den lægelige behandling af misbrug af kokain og andre centralstimulerende stoffer.

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

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

Ligeledes er der i denne retningslinje ikke særskilt fokus på kønsforskelle. Helt overordnet kan det dog bemærkes, at nogle studier peger på en reduceret sandsynlighed for at piger diagnosticeres med samme sikkerhed som drenge [52] samt en mindre tilbøjelighed til at tilbyde farmakologisk behandling til piger, sammenlignet med farmakologisk behandling af drenge [262]. Dette kan samlet set opfordre til større opmærksomhed på symptomer og behandling hos piger med ADHD blandt klinikere.

Afgrænsning af patientgruppe

Denne retningslinje retter sig mod børn og unge **fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år**, som mistænkes for at have, eller som har fået, en diagnose indenfor Hyperkinetisk forstyrrelse (*Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed* (F90.0), *Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet* (F98.8C), *Hyperkinetisk forstyrrelse anden*(F.90.8), *Hyperkinetisk forstyrrelse, uspecificeret* (F90.8) og *Hyperkinetisk adfærdforstyrrelse* (F90.1)) i henhold til ICD-10. Retningslinjen har dermed ikke inkluderet studier med børn under 6 år, med undtagelse af anbefalingen vedrørende forældretræning, som retter sig i mod børn og unge **fra det fyldte 3. år op til det fyldte 18. år**. Udredning af ADHD hos førskolebørn ned til 3 år er almindelig praksis. I denne sammenhæng er det vanlig klinisk diagnostik og anamnese, der skal lægge til grund for udredning af ADHD hos børn og unge, også under 6 år. Undtagelsesvis er der inkluderet studier med unge op til 21 i det fokuserede spørgsmål om farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD og misbrug. For behandling af ADHD over 18 år, henvises til den nationale kliniske retningslinje for voksne med ADHD [13].

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

Målgruppe/brugere

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

Patienter, pårørende og andre, der ønsker information om behandling af ADHD hos børn og unge, kan også orientere sig i retningslinjen.

Derudover henvender denne retningslinje sig til beslutningstagere på området og kan tjene som information til andre involverede parter, som beskrevet i bilag om implementering.

Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe i den oprindelige retningslinje fra 2014, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje, både i 2014 og 2018 opdateringen. I opdateringsfasen i 2020 og 2021 blev patientperspektivet repræsenteret via en repræsentant fra ADHD foreningen i arbejdsgruppen. Yderligere blev organisationer og selskaber fra den oprindelige arbejdsgruppe inviteret til at deltage i en ny arbejdsgruppe.

Se medlemmerne af reference- og arbejdsgruppe for i afsnittet "Arbejdsgruppen og referencegruppen".

3. Udredning

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

Klinisk interview med anamnese: Der skal systematisk indhentes detaljerede oplysninger om barnets/den unges samtlige psykiatriske symptomer og ledsagende vanskeligheder og deres udvikling over tid, samt hvilke belastninger barnet eller den unge har været udsat for. Desuden indhentes oplysninger om hele familiens socioøkonomiske, uddannelsesmæssige, demografiske og sundhedsmæssige situation, samt oplysninger om effekten af tidligere indsatser. Interviewet tager ofte 2-3 timer og foregår typisk over to sessioner, hvor der også er mulighed for samtaler med barnet/den unge og forældrene hver for sig. Oplysninger indhentet i interviewet kan pege på områder, der ligger ud over standardudredningen, som kræver ekstra undersøgelser. Et eksempel på et diagnostisk interview kan være Kiddie-SADS [24].

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

1. Spørgeskemaer der bredt undersøger psykiatriske symptomer, fx *Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)* [22] eller de længere Achenbach scales med fx skemaerne *Child Behaviour Check List (CBCL)* og *Teacher ReportForm (TRF)* [15]
2. Specifikke spørgeskemaer til vurdering af ADHD-symptomer, fx *ADHD-RS* [18]
3. Andre diagnosespecifikke spørgeskemaer til vurdering af ledsagende komorbide symptomer på fx angst, tics, depression eller adfærdsforstyrrelse

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

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

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

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

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

God praksis (konsensus)

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelig virkning**

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

Kvaliteten af evidensen

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

Patientpræferencer

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

Andre overvejelser

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning**Litteratur**

Ved litteratursøgningen til dette spørgsmål blev 197 artikler identificeret, og 16 af disse fandtes relevante og blev gennemgået. Heraf var 3 systematiske reviews, som blev AMSTAR-vurderet (se bilag 4, 7 og 8), men ingen af disse var af tilstrækkeligt høj videnskabelig kvalitet til at blive inkluderet. Blandt de resterende artikler ekskluderedes en usystematisk oversigtsartikel [29], én udenfor aldersgruppen [25] og ni artikler, fordi de alligevel ikke lå inden for det fokuserede spørgsmåls emnefelt [16][19][21][28][30][32][35][37][40]. De sidste to var danske valideringsstudier og fandtes relevante og blev inkluderet [33][36]. De identificerede studier besvarer kun det fokuserede spørgsmål indirekte. Derudover er anvendt NICE guideline [5]. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

ADHD-RS er en diagnosespecifik rating scale særligt velegnet til monitorering af behandlingseffekt [18]. Skalaen findes i forskellige versioner og en af disse indeholder ud over de 18 spørgsmål om ADHD-kernesymptomerne også otte spørgsmål om symptomer på adfærdsforstyrrelse [17]. Denne version findes i en godkendt dansk oversættelse. Et dansk valideringsstudie inkluderede 859 børn og unge i alderen 6-18 år fra tre repræsentative skoler, og der indsamledes

skemaer fra både lærere (svarprocent 99,5 %) og forældre (svarprocent 72,4 %) med en nogenlunde ligelig kønsfordeling. Fra studiet fandtes danske køns- og aldersstandardiserede normdata for både forælderbesvarelser og lærerbesvarelser for børn og unge [33].

Den danske version har en høj intern validitet, og en faktoranalyse identificerede tre subskalaer (uopmærksomhed, hyperaktivitet/impulsivitet og adfærdsforstyrrelse) og moderat overensstemmelse mellem forælder- og lærerbesvarelser (god reliabilitet), højest på ADHD-kernesymptomerne, lavere på symptomer på adfærdsforstyrrelse. I et dansk valideringsstudie inkluderedes 138 børn og unge med HKF, 110 børn med en anden psykiatrisk diagnose og 837 fra den normative population [36]. Til korrekt identifikation af børn med HKF fandt studiet på forældreskemaet en sensitivitet på 0,85 og specificitet på 0,62 og på lærerskemaet tilsvarende 0,83 og 0,60. Evidensen fra dette studie blev nedgraderet, fordi den inkluderede kliniske population, der blev benyttet til udregning af sensitivitet og specificitet, ikke var diagnosticeret på basis af en systematisk og ensartet metode, og fordi validiteten af disse kliniske diagnoser ikke blev vurderet.

NICE guideline [5] gennemgår evidensen for brug af rating scales publiceret frem til 2008 og konkluderer, at både generelle psykopatologiske screeningsinstrumenter, som f.eks. Child Behavior Checklist (CBCL) og Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) og specifikke ADHD rating scales (f.eks. Conners og ADHD-RS) er valide med relativt høj sensitivitet og specificitet i forhold til diagnosen ADHD. NICE anbefaler som en konsensusbeslutning, at disse skemaer eller rating scales ikke kan anvendes til at stille diagnosen alene, men at de bør indgå som et delelement i en samlet klinisk udredning. Ligeledes anbefales det i NICE guideline også, som god klinisk praksis at anvende en rating scale systematisk til monitorering af effekten af indsatserne med en baseline måling før start af behandling.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Diagnosekriteri erne i henhold til ICD-10	Intervention Diagnosespecifi kke rating scales	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes					Vi fandt ingen studier, der rapporterede de udvalgte outcome

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

Baggrund for valg af spørgsmål

Baggrunden for dette spørgsmål er grundlæggende den samme som ved det foregående fokuserede spørgsmål, nemlig at arbejdsgruppen ønsker at sikre høj kvalitet af den samlede kliniske udredning. Mere specifikt er baggrunden, at en del børn og unge, der af forældre og lærere vurderes til at have symptomer på uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet, alligevel ikke opfylder kriterierne for at have ADHD. Det kan fx være børn med tilknytningsforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser eller svære psykosociale belastninger. Disse tilstande udelukker ikke, at barnet eller den unge samtidig kan have ADHD, da de hver især også kan være komorbide tilstande. Differentialdiagnostikken kan imidlertid være vanskelig, hvorfor arbejdsgruppen finder, at udredningen bør baseres på så bredt et grundlag som muligt. En direkte observation af barnet eller den unge i dets vante miljø, fx i børnehaven eller skole og eventuelt i hjemmet, kan bidrage med vigtige informationer og viden. Observation af barnet eller den unge i klinik, ambulatorium eller afdeling indgår også altid som et del-element i udredningen, men der skelnes altså her mellem observation i barnets vante miljø og observation i en klinisk sammenhæng.

God praksis (konsensus)

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

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

Kvaliteten af evidensen

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

Patientpræferencer

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

Andre overvejelser

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

NICE guideline [5] har gennemgået studier publiceret frem til 2008. Ved litteratursøgningen til dette fokuserede spørgsmål blev der derfor søgt efter artikler publiceret efter 2008, og der blev i denne søgning identificeret 273 artikler, ingen af disse var systematiske reviews, og 262 artikler kunne umiddelbart ekskluderes. Blandt de resterende 9 artikler blev de 8 ekskluderet, fordi de alligevel ikke lå indenfor dette spørgsmåls emne [20][23][26][27][31][34][38][39], og kun ét studie var et RCT vedrørende effekten af observation, som en del af udredningen [27]. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

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

Et enkelt randomiseret kontrolleret studie har vurderet, om en direkte manualiseret professionel observation (DMPO) bidrager med ekstra oplysninger til udredning med et spørgeskema til forældre (CBCL) og lærere (TRF) i prædiktionen af ADHD [27]. Studiet inkluderede 310 børn i alderen 6 til 12 år fra en klinisk population. Det drejede sig om 98 børn med ADHD kombineret type, 23 med ADHD uopmærksom type og 79 børn uden ADHD, men med andre psykiatriske diagnoser. Studiet fandt, at både CBCL, TRF og DMPO i skolen hver for sig var gode prædiktorer for ADHD versus ikke ADHD, men at DMPO var bedre end både CBCL og TRF til at skelne mellem de to undertyper af ADHD (kombineret versus uopmærksom type). Studiet testede imidlertid multiple associationer, og flere var ikke signifikante. Samtidig var evidensen af meget lav kvalitet.

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

4. Behandling

ADHD er en indgribende lidelse med debut i barndommen, og vanskelighederne fortsætter ofte ind i ungdoms- og voksenlivet, hvor personer med ADHD har øget risiko for stof- og alkoholmisbrug, øget kriminalitet, arbejdsløshed, forekomst af ulykker samt påvirket forventet levealder [44][54][55][57][59][60][264]. I særdeleshed er der hos børn og unge med ADHD en øget forekomst af indlæringsvanskeligheder og nedsat akademisk præstation, hvilket kan have stor indvirkning på senere arbejdsliv og virke [45][49][50][51][53][239][316]. Et nyt dansk studie viser, at en væsentlig ringere andel af unge med ADHD afslutter deres niende klasses eksamen, sammenlignet med unge uden diagnoser [47]. Det ultimative mål med behandling er således at sikre at børn og unge på trods af en ADHD diagnose, har mulighed for en positiv udvikling tilsvarende deres jævnaldrene. Behandling af ADHD er primært møntet på kernesymptomer, hvorfor korttidseffekten af behandling på disse symptomer er vel-karakteriseret. Der er behov for yderligere forskning, der undersøger hvad behandlingen har af betydning på længere sigt, herunder på barnets udvikling og livskvalitet [49]. Flere studier indikerer at personer, der modtager behandling for deres ADHD, både med non-farmakologiske såvel som med farmakologiske tiltag, har en lavere risiko for et senere misbrug, arbejdsløshed, kriminalitet, sygelighed, manglende uddannelse og antisocial adfærd sammenlignet med personer der ikke er behandlet [43][59][239][245][316][320][397][398].

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

I de følgende kapitler gennemgås evidensen for forskellige ikke-farmakologiske og farmakologiske behandlinger til børn og unge med ADHD. Det skal understreges, at effekten af ikke-farmakologiske og farmakologiske interventioner kan komme til udtryk på forskellig vis, hvorfor at valget af outcomes også varierer på tværs af interventionerne (for mere information se afsnittet "fokuserede spørgsmål"). Udover en umiddelbar reducere i ADHD kernesymptomer, kan en positiv effekt også komme til udtryk i en øget evne til at kunne håndtere ADHD symptomerne og de vanskeligheder de medfører, som kan forstås som en øget mestring og som tilsvarende vil øge funktionsniveauet. Her har nogle ikke-farmakologiske tiltag den styrke, at de kan klæde barnet/den unge og/ eller dennes forældre på til at kunne mestre de problemer der er knyttet til livet med ADHD.

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

Kontrol af behandling

Sundhedsstyrelsen anbefaler i *Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser* [9], at børn og unge i behandling for ADHD kommer til kontrol minimum hvert halve år, hvor følgende vurderes:

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

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

Søvnfremmende tiltag og søvnhygiejne

I 2020 udvidelsen er medtaget to fokuserede spørgsmål, der omhandler behandling af forstyrret søvn hos børn med ADHD, hhv. melatonin og brug af kugle/kædedyne. For begge fokuserede spørgsmål understreges det, at der er tale om anbefalinger der er målrettet de børn og unge der ikke har haft tilstrækkelig effekt af søvnhygiejniske tiltag, som er førstevalget for behandling af forstyrret søvn. Ifølge vejledning om forebyggende sundhedsydelse til børn og unge [12] og efter kommunikation med Allan Hvolby, psykiater med særviden om søvn og referencegruppemedlem i 2020 udvidelsen, præsenteres her følgende elementer, der kan indeholdes i en søvnfremmende og søvnhygiejniske indsats. Faste rutiner ved sengetid er væsentlige for barnets søvn. Derudover indebærer en søvnhygiejniske indsats fast sengetid og fast tid at stå op, også i weekender og ferier. Det er ligeledes væsentligt at undgå at barnet/den unge ligger vågen i sengen for længe, og man bør derfor tilstræbe, at barnet/den unge falder i søvn inden for 20 minutter efter lyset slukkes. Vedrørende elektronik, er et søvnhygiejniske tiltag at slukke for fjernsyn/PC/tablet/mobiltelefon senest en time før sengetid. Yderligere skal der undgås koffeinholdige drikke sidst på dagen samt undgås sen eller lang eftermiddagslur. Implementeringen af de søvnfremmende tiltag bør afprøves i en relevant tidsperiode, som oftest min. 4 uger.

5. Ikke-farmakologiske behandlinger

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

5.1. Tilskud med flerumættede fedtsyrer 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Svag anbefaling mod

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

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

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

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

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

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

Patientpræferencerne er således ikke entydige.

Rationale

Arbejdsgruppen har lagt vægt på at behandling af ADHD med flerumættede fedtsyrer, ikke har nogen dokumentation for klinisk relevant effekt på hverken kernesymptomer eller komorbide adfærdssymptomer. Derudover er omfanget af gastrointestinale bivirkninger uklar. Kvaliteten af evidensen i de inkluderede studier er lav. På baggrund af dette bliver det samlet set en svag anbefaling imod brugen af tilskud af flerumættede fedtsyrer.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget består samlet af 21 randomiserede forsøg [66][68][70][80][88][97][100][117][122][123][130][145][146][159][160][172][175][181][189][205][210]. I søgningen i 2014 blev der fundet 1 systematisk oversigtsartikel [183], hvorfra der blev anvendt 11 randomiserede forsøg [66][68][80][117][130][122][146][172][181][189][205]. Disse blev suppleret med 10 randomiserede forsøg fra en opdaterende litteratursøgning i 2017 [70][88][97][100][123][145][159][160][175][210].

Gennemgang af evidens

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Tilskud med flerumættede fedtsyrer	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Diarré (Diarrhea) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.73 (CI 95% 0.17 – 3.08) Baseret på data fra 121 patienter i 2 studier. ¹ (Randomiserede studier)	68 per 1.000	50 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ²	Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på diarré målt efter afsluttet behandlingsforløb er meget usikker
Gastrointestinale gener (Gastrointestinal discomfort) Længste follow-up (Longest follow-up) 6 Vigtig	Relative risiko 0.69 (CI 95% 0.32 – 1.52) Baseret på data fra 496 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	54 per 1.000	37 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ⁴	Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på gastrointestinale gener er meget usikker ved længste follow-up

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Tilskud med flerumættede fedtsyrer	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Kvalme (Nausea) Længste follow-up (Longest follow-up) 6 Vigtig	Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.39 – 2.59) Baseret på data fra 542 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	29 per 1.000 Forskæl: 0 færre per 1.000 (CI 95% 18 færre – 46 flere)	29 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på kvalme er meget usikker ved længste follow-up
Adfærdsvanskeligheder, lærerbestemt (Behavioural difficulties, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Målt med: Oppositional Baseret på data fra: 295 patienter i 4 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskæl: SMD 0.08 lavere (CI 95% 0.49 lavere – 0.34 højere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁸	Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Livskvalitet (Quality of life) Længste follow-up (Longest follow-up) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 138 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskæl: SMD 0.01 lavere (CI 95% 0.37 lavere – 0.35 højere)		Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Effekten af tilskud med flerumættede fedtsyrer på livskvalitet er meget usikker ved længste follow-up
ADHD kernesymptomer, forældrebestemt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 1,053 patienter i 14 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskæl: SMD 0.22 lavere (CI 95% 0.39 lavere – 0.04 lavere)		Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ¹²	Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker muligvis ikke ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
ADHD kernesymptomer, lærerbestemt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)	Baseret på data fra: 509 patienter i 8 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskæl: SMD 0.02 lavere (CI 95% 0.19 lavere – 0.16 højere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁴	Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker sandsynligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Tilskud med flerumættede fedtsyrer	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Behavioural difficulties, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>Målt med: Oppositional</p> <p>Baseret på data fra: 433 patienter i 4 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>				
6 Vigtig			Forskel: SMD 0 lavere (CI 95% 0.2 lavere – 0.19 højere)	Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ¹⁶	Tilskud med flerumættede fedtsyrer påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb

- Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Gustafsson 2010, Hirayama 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [117], [123],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effektestimater: Meget alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Milte 2015, Manor 2013, Hirayama 2014, Manor 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [123], [145], [146], [159],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effektestimater: Meget alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Manor 2013, Manor 2011, Hirayama 2014, Gustafsson 2010, Raz 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [117], [145], [172], [146], [123],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effektestimater: Meget alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Manor 2011, Stevens 2003, Bos 2015, Gustafsson 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [146], [88], [117], [189],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj.
- Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Manor 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [146],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effektestimater: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller.
- Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Dubnov Raz 2014, Widenhorn Muller 2014, Salehi 2016, Sinn 2007, Stevens 2003, Vaisman 2008, Hirayama 2014, Manor 2011, Milte 2015, Perera 2012, Assareh 2012, Bos 2015, Dashti 2014, Gustafsson 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [123], [199], [88], [159], [117], [165], [189], [181], [70], [175], [100], [210], [97], [146],
- Risiko for bias: Meget alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome.

13. Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Stevens 2003, Widenhorn Muller 2014, Arnold 1989, Raz 2009, Dubnov Raz 2014, Gustafsson 2010, Manor 2011, Moghaddam 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [160], [172], [189], [100], [68], [146], [117], [210],
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome.
15. Systematisk oversigtsartikel [219] med inkluderede studier: Stevens 2003, Gustafsson 2010, Manor 2011, Milte 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [159], [189], [117], [146],
16. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald.

Referencer

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

5.2. Diæter uden farvestoffer 2014

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Svag anbefaling mod

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

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

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

Kvaliteten af evidensen

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

Patientpræferencer

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

således ikke entydige.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

NICE har gennemgået evidensen vedrørende sammenhængen mellem farvestoffer i kosten og ADHD-symptomer frem til september 2008 [5]. Ved søgning på sekundærlitteratur publiceret efter NICE identificeredes 34 reviews. Af disse var 3 relevante systematiske reviews og metaanalyser og blev AMSTAR-vurderet. To af disse ekskluderedes pga. lave AMSTAR-scoring [124][157], og kun én opnåede tilstrækkelig høj AMSTAR-score (10/11 ud af 11 mulige) – nemlig en metaanalyse fra American Journal of Psychiatry [183]. Denne metaanalyse bidrog væsentligt med ny evidens siden NICE [5]. Der er i søgningen af primærlitteratur ikke identificeret nye RCT'er publiceret efter den udvalgte metaanalyse. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ADHD kernesymptomer, blindet bedømmer Positiv værdi udtryk for lavere sværhedsgrad af kernesymptomer i interventionsgruppen	Baseret på data fra: 294 patienter i 8 studier. (Randomiserede studier)			<p>Forskelle: SMD 0.42 højere (CI 95% 0.13 lavere – 0.7 højere)</p> <p>Lav Vedrører tilsætning, ikke elimination af farvestoffer og inkluderer især patienter med fødevareroverfølsomhed¹</p>	

1. **Risiko for bias: Alvorligt.** Selektionsbias, inkluderede især patienter med fødevareroverfølsomhed. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Vedrører tilsætning, ikke elimination af farvestoffer. **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

5.3. Diæter uden sukker 2014

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Stærk anbefaling mod

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

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

Opdatering af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der er ingen påviselig effekt eller målte skadevirkninger.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen er meget lav.

Patientpræferencer

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Ved søgningen fremkom en metaanalyse fra 1995, som inkluderer i alt 16 studier [214]. Der fremkom ingen studier ved søgning efter primærlitteratur fra 1995 og frem. I metaanalysen fra 1995 var der ikke er fortaget en risk of bias-vurdering af studierne, og primærstudierne anvendt i metaanalysen blev derfor fremskaffet med henblik på dette. 15 af de 16 referencer er fremskaffet til evidensvurderingen i forbindelse med dette fokuserede spørgsmål. Af de 15 studier blev følgende ekskluderet: Fire studier ekskluderedes umiddelbart, da der ikke var tale om randomiserede kontrollerede studier, men udelukkende om små (N=16-39) ikke-kontrollerede studier [76][111][208][213].

Fire studier ekskluderedes, fordi de omhandlede førskolebørn [113][137][144][174], og ét studie blev ekskluderet, fordi det sammenlignede to kunstige sødestoffer med hinanden (aspartam og cyclamate) [176] og altså ikke raffineret sukker mod placebo. To studier blev ekskluderet, fordi de ikke fremkom med brugbare relative eller absolutte estimater til brug for analysen [106][116]. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

Af de fire studier, der inkluderedes til besvarelsen af det fokuserede spørgsmål, er der to studier, som inkluderer raske

børn i alderen 6-18 år [173][213], ét studie, der inkluderer såvel raske børn som børn med ADHD [79] samt ét studie [155], som vurderer sukkers effekt på børn med ADHD inden for den valgte aldersgruppe.

Samlet set er der tale om fire mindre RCT'er, som anvender et såkaldt case-cross over design, hvor de samme børn skiftevis er interventions- og kontrolgruppe. I alle studier er der risiko for selektionsbias, fordi børnene enten var specifikt udvalgt efter, om deres forældre mente, de var overfølsomme for sukker [79][212], var plukket ud af et andet studie omhandlende børn med særlige adfærdsp problemer [155] eller selekteret fra en bestemt skole med overvejende "ikke-kaukasiske" børn fra lave sociale klasser [173]. Evidensen er således lav, og samlet nedgraderedes den yderligere på grund af indirectness (idet der indgår børn uden ADHD). På denne baggrund kan sukkerrestriktioner til børn og unge (6-18 år) med ADHD således ikke anbefales.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Uopmærksomhed og hyperaktivitet, lærer-bedømt	Baseret på data fra: 126 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)			Meget lav Såvel raske børn, som børn med ADHD og andre former for opmærksomhedsforstyrrelser. Upræcist effektestimater ²	
Aggression	Baseret på data fra: 54 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)			Meget lav Selektionsbias og bias som følge af bortfald Såvel raske børn som børn med ADHD ⁴	
Impulsivitet (målt med Continuous Performance Test (CPT))	Baseret på data fra: 72 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)			Meget lav Selektionsbias og bias som følge af bortfald Såvel raske børn som børn med ADHD ⁶	

1. Systematisk oversigtsartikel [222] med inkluderede studier: Behar, 1984, rosén 1988, milich, wolraich 1994.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [173], [212], [155], [79],

2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Såvel raske børn, som børn med ADHD og andre former for opmærksomhedsforstyrrelser. **Upræcist effektestimater: Meget alvorligt.** Upræcist effektestimater. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [222] med inkluderede studier: milich, wolraich 1994. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [212], [155],

4. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Selektionsbias og bias som følge af bortfald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Såvel raske børn som børn med ADHD. **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [222] med inkluderede studier: rosén 1988, Behar, 1984. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [79], [173],
6. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Selektionsbias og bias som følge af bortfald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Såvel raske børn som børn med ADHD. **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

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

5.4. Computerbaseret kognitiv træning 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

Arbejdsgruppen har valgt at fokusere på computerbaseret kognitiv træning, der bruges som indsats over for børn og unge med ADHD. Computerbaseret kognitiv træning har sine rødder i kognitiv rehabilitering og baseres på konceptet om, at direkte træning kan resultere i en reorganisering af funktioner på baggrund af hjernens neuroplasticitet, som antages at være størst i barndommen [131]. Selve interventionen består i, at barnet/den unge spiller et computerspil, der specifikt er designet til at træne kognitive funktioner, som fx vedholdende opmærksomhed og/eller arbejdshukommelse. Spillet består af forskellige opgaver af stigende sværhedsgrader, og barnet/den unge skal som oftest spille 30-60 minutter dagligt, 5-7 gange om ugen i en 1-2 måneders periode. Computerbaseret kognitiv træning er således ikke det samme som kognitiv adfærdsterapi (*cognitive behavioral therapy*, CBT).

Scanningsstudier af personer med ADHD har fundet mindsket volumen af bestemte regioner i hjernen. Derudover ses en forsinkelse på 2-3 år i den kortikale modning sammenlignet med jævnaldrende [114]. Selvom ADHD ikke er associeret med en specifik kognitiv profil, ses der forskellige grader af funktionsnedsættelser i flere kognitive funktioner [110]. Disse omfatter arbejdshukommelse, inhibitorisk kontrol, selektiv og vedvarende opmærksomhed samt opmærksomhedsskift og forarbejdningshastighed. Vanskeligheder med opmærksomhed og hukommelse er i populationer med andre psykiatriske tilstande associeret med evnen til at klare sig i hverdagen (funktionsniveau), og træning af kognitive funktioner kan i disse populationer have en effekt på kognition og funktionsniveau på længere sigt [136][149].

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

Svag anbefaling mod

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

Anbefalingen er opdateret og ændret i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Bedømt af forældre, blev der fundet klinisk effekt på det kritiske outcome ADHD kernesymptomer og livskvalitet. Der blev ikke fundet klinisk relevant effekt af interventionen på lærerbedømte ADHD symptomer eller adfærdsvanskeligheder såvel som patientrapporteret livskvalitet. Det vurderes derfor at der ikke er væsentlige gavnlige effekter af interventionen. Der er formentlig ingen skadevirkninger ved interventionen. Arbejdsgruppen hæfter sig dog ved en risiko for at familier med børn,

der i forvejen let udtrættes, kan opleve øgede konflikter med barnet ved daglig computertræning i tillæg til skolearbejde og andre daglige gøremål. Det må derfor overvejes i de enkelte tilfælde om det vurderes hensigtsmæssigt at afprøve interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Nogle forældre kan formodes at ville afprøve computerbaseret opmærksomhedstræning.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består samlet af 11 randomiserede forsøg [75][82][83][91][99][132][133][135][171][179][188]. Disse forsøg er fundet tildels via søgningen i 2014 og en ny søgning i forbindelse med opdateringen i 2018. I 2014 blev der fundet 1 systematisk oversigtsartikel [183], som bidrog med seks randomiserede-kontrollerede forsøg [132][133][135][171][179][188]. I forbindelse med denne opdatering blev der fundet fem randomiserede-kontrollerede forsøg i en supplerende søgning [75][82][83][91][99].

Gennemgang af evidens

Populationerne i de inkluderede studier bestod af børn og unge i aldersgruppen 6-18 år med ADHD. Interventionerne bestod af computerbaseret kognitiv træning, hvor barnet /den unge ved hjælp af computerprogrammer træner kognitive funktioner i arbejdshukommelsen som f. eks. opmærksomhedsspændvidde og eksekutive funktioner. Der blev fundet klinisk effekt på det kritiske outcome ADHD kernesymptomer forældrebedømte men ingen effekt på lærer-bedømte ADHD symptomer til fordel for placebo-kontrolgruppen. Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat til lav, da der var flere studier med små samples og med problemer med blinding af observatørerne af de forskellige outcomes. Der ses tilsvarende ingen væsentlig klinisk effekt på de vigtige outcomes lærer-og forælderrapporterede adfærdsvanskeligheder, og kun et enkelt studie [99] rapporterede livskvalitet, med et usikkert resultat.

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Computerbaseret træning	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 439 patienter i 10 studier. ¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskelle: SMD 0.49 lavere (CI 95% 1.04 lavere – 0.07 højere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²</p>	<p>Computerbaseret træning nedsætter muligvis ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i nogen grad</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 288 patienter i 6 studier. ³ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskelle: SMD 0.04 højere (CI 95% 0.19 lavere – 0.28 højere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴</p>	<p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker sandsynligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Livskvalitet, børnebedømt (Quality of life, child rated) 3 mdr. follow-up (3 months follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: PedsQL (child rated)</p> <p>Baseret på data fra: 61 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskelle: MD 0.6 lavere (CI 95% 8.26 lavere – 7.06 højere)</p>		<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶</p>	<p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker muligvis ikke livskvalitet (børnebedømt) i betydelig grad ved 3 mdr follow-up</p>
<p>Livskvalitet, forældrebedømt (Quality of life, parent rated) 3 mdr. follow-up (3 months follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: PedQL (parent rated)</p> <p>Baseret på data fra: 62 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskelle: MD 10.4 højere (CI 95% 4.04 højere – 16.76 højere)</p>		<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸</p>	<p>Computerbaseret opmærksomhedstræning medfører muligvis nogen forbedring af livskvalitet (forældrebedømt) hos børnene ved 3 mdr. follow-up</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Behavioural)</p>	<p>Baseret på data fra: 122 patienter i 2 studier. ⁹</p>	<p>Forskelle: SMD 0.17 lavere (CI 95% 0.52 lavere – 0.19 højere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰</p>	<p>Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker sandsynligvis ikke</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Computerbaseret træning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
difficulties, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	(Randomiserede studier)				adfærds vanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Adfærds vanskeligheder, lærerbedømt (Behavioral difficulties, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 122 patienter i 2 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskelle: SMD 0.05 lavere (CI 95% 0.44 lavere – 0.35 højere)		Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Computerbaseret opmærksomhedstræning påvirker sandsynligvis ikke adfærds vanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad

- Systematisk oversigtsartikel [224] med inkluderede studier: Bigorra 2016, Bikic 2017, Chacko 2014, Klingberg 2005, Shalev 2007, Steiner 2011, Azami 2016, Dosis 2015, Johnstone 2010, Johnstone 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [91], [133], [75], [135], [99], [82], [132], [188], [179], [83],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen (forælderreportering), Inkomplette data/eller Stort frafald. **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
- Systematisk oversigtsartikel [224] med inkluderede studier: Chacko 2014, Dosis 2015, Klingberg 2005, Steiner 2011, Bikic 2017, Bigorra 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [91], [135], [82], [99], [83], [188],
- Risiko for bias: Ingen betydelig.** Inkomplette data/eller Stort frafald. **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
- Systematisk oversigtsartikel [224] med inkluderede studier: Dosis 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [99],
- Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, få patienter inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [224] med inkluderede studier: Dosis 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [99],
- Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, få patienter inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [224] med inkluderede studier: Bigorra 2016, Dosis 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [82], [99],
- Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikel [224] med inkluderede studier: Bigorra 2016, Dosis 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [82], [99],
- Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Brede konfidensintervaller.

Referencer

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

5.5. Social færdighedstræning 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

Blandt de udfordringer, børn med ADHD kan have i tillæg til kernesymptomerne, er sociale vanskeligheder [139][162][209]. Social færdighedstræning har til formål at forbedre og vedligeholde den enkeltes sociale færdigheder. Her trænes børnene i en bedre regulering af deres verbale og nonverbale adfærd i sociale samspil. Indsatsen omfatter også bestræbelser på at ændre børns kognitive vurdering af den "sociale verden". Træningen fokuserer på at lære børn at aflæse andres "signaler" i sociale interaktioner, at kende sociale normer og at blive bedre til at vente på tur. Selve træningen indeholder øvelser, rollespil og hjemmeopgaver, kan involvere forældre og lærere, gennemføres ofte i forløb i grupper eller som individuelle forløb og varer som oftest 8 til 12 uger. De enkelte sessioner varer ofte 50-90 minutter, og frekvensen af sessioner kan variere fra 2-12 gange om måneden [191].

Svag anbefaling

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

Anbefalingen er opdateret uden ændringer i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkninger

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

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen er meget lav.

Meget lav

Patientpræferencer

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

Ingen betydelig variation forventet

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 20 randomiseret studier. 10 af studierne [61][67][69][86][167][169][198][203][207][215] blev fundet i 2014 via et cochrane review [191]. Dette cochrane review er efterfølgende blevet opdateret, hvormed yderligere 10 studier er blevet inkluderet [74][90][103][119][166][168][170][177][190][206]. Det skal pointeres at nedenstående tal er baseret på analyser fra den

nuværende version af det opdaterede cochrane review der er sendt til review. Mindre ændringer kan derfor forekomme.

Gennemgang af evidensen

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

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

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen social færdighedstræ- ning	Intervention Social færdighedstræ- ning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Social færdigheder, lærerbedømt (Social skills, teacher rated) Behandlingsafslut- ning (end of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 1,271 patienter i 11 studier. ¹ (Randomiserede studier)			Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ²	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke sociale færdigheder (lærerbedømt) ved endt behandlingsforløb
Social færdigheder, forældre bedømt (Social skills, parent rated) Behandlingsafslut- ning (end of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 1,609 patienter i 15 studier. ³ (Randomiserede studier)			Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke sociale færdigheder (forældrebedømt) ved endt behandlingsforløb
Sociale færdigheder, lærer bedømt (Social skills, teacher rated) Længste follow- up (longest follow-up)	Baseret på data fra: 192 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier)			Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Effekten af social færdighedstræning på sociale færdigheder (lærerbedømt) ved længste follow-up er usikker

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen social færdighedstræning	Intervention Social færdighedstræning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	Adfærdsvanskeligheder, lærer bedømt (General behaviour, teacher-rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)				
	Baseret på data fra: 1,002 patienter i 8 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.06 lavere (CI 95% 0.19 lavere – 0.06 højere)		Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved endt behandlingsforløb i betydelig grad
9 Kritisk	Adfærdsforstyrrelser, forældre bedømt (General behavior, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)				
	Baseret på data fra: 995 patienter i 8 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.38 lavere (CI 95% 0.61 lavere – 0.14 lavere)		Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Social færdighedstræning medfører muligvis nogen forbedring af adfærdsforstyrrelser (forældre bedømt) ved endt behandlingsforløb
6 Vigtig	Adfærdsvanskeligheder, lærer bedømt (General behavior, teacher rated) Længste follow-up (longest follow-up)				
	Baseret på data fra: 637 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.1 lavere (CI 95% 0.27 lavere – 0.07 højere)		Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater, på grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved længste follow-up i betydelig grad
6 Vigtig	ADHD kernesymptomer, forældre bedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)				
	Baseret på data fra: 1,206 patienter i 11 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.54 lavere (CI 95% 0.81 lavere – 0.26 lavere)		Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁴	Social færdighedstræning medfører muligvis en forbedring af ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) ved endt behandlingsforløb
6 Vigtig					

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen social færdighedstræ- ning	Intervention Social færdighedstræ- ning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ADHD kernesymptome r, lærer bedømt (ADHD core symptom teacher rated) Længste follow- up (longest follow-up)	Baseret på data fra: 582 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskelle: SMD 0.11 lavere (CI 95% 0.28 lavere – 0.06 højere)		Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ¹⁶	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) ved længste follow-up
ADHD kernesymptome r, lærer bedømt (ADHD core symptom, teacher rated) Behandlingsafslut- ning (end of treatment)	Baseret på data fra: 1,379 patienter i 14 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskelle: SMD 0.26 lavere (CI 95% 0.47 lavere – 0.05 lavere)		Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁸	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke ADHD kernesymptomer (lærer bedømt) ved endt behandlingsforløb i betydelig grad
Færdigheder i skolen (Performance in school) Behandlingsafslut- ning (end of treatment)	Baseret på data fra: 510 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	Forskelle: SMD 0.12 højere (CI 95% 0.06 lavere – 0.3 højere)		Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Social færdighedstræning påvirker muligvis ikke færdigheder i skolen i betydelig grad ved behandlingsafslutning

- Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Pfiffner 2016, Schramm 2016, Storebo 2012, Bul 2016, Pfiffner 1997, van der Oord 2007, Waxmonsky 2010, Pfiffner 2014, Pfiffner 2007, Evans 2016, MTA 1999. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [103], [207], [169], [168], [167], [190], [69], [177], [166], [203], [90],
- Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssækvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Abikoff 2004, Bul 2016, Hannesdottir 2017, MTA 1999, Evans 2016, Pfiffner 2016, Waxmonsky 2016, Qian 2017, Antshel 2003, Waxmonsky 2010, Pfiffner 1997, Pfiffner 2007, Pfiffner 2014, Schramm 2016, van der Oord 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [166], [177], [90], [61], [169], [168], [167], [69], [203], [103], [67], [206], [119], [170], [207],
- Risiko for bias: Meget alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssækvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
- Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Pfiffner 1997, Pfiffner 2014, Storebo 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [168], [169], [190],

6. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
7. Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Waxmonsky 2016, Abikoff 2004, Schramm 2016, Pffner 2016, MTA 1999, Evans 2016, Bloomquist 1991, Storebo 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [190], [61], [166], [69], [86], [177], [206], [103],
8. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Estimatet baseres på data for general adfærd hvilket er mindre præcist end adfærdsvanskeligheder .
9. Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Qian 2017, Schramm 2016, Storebo 2012, Waxmonsky 2016, Evans 2016, Hannesdottir 2017, MTA 1999, Pffner 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [69], [177], [103], [119], [190], [166], [206], [170],
10. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Estimatet baseres på data for general adfærd hvilket er mindre præcist end adfærdsvanskeligheder .
11. Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Storebo 2012, Bloomquist 1991, Evans 2016, MTA 1999. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [69], [86], [103], [190],
12. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Estimatet baseres på data for general adfærd hvilket er mindre præcist end adfærdsvanskeligheder . **Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
13. Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Schramm 2016, Tutty 2003, MTA 1999, Abikoff 2004, Waxmonsky 2010, Yuk-chi 2005, Pffner 2007, Pffner 2014, Azad 2014, Evans 2016, van der Oord 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [198], [215], [103], [203], [61], [74], [207], [167], [168], [69], [177],
14. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj.
15. Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Yuk-chi 2005, Bloomquist 1991, Evans 2016, Pffner 2014, Storebo 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [103], [86], [215], [168], [190],
16. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [61], [177], [170], [203], [168], [207], [206], [215], [103], [166], [190], [86], [69], [119]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj.
19. Systematisk oversigtsartikel [226] med inkluderede studier: Storebo 2012, Evans 2016, Pffner 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [190], [103], [166],
20. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.

Referencer

168. Pffner LJ, Hinshaw SP, Owens E., Zalecki C., Kaiser NM, Villodas M., et al. : A two-site randomized clinical trial of integrated psychosocial treatment for ADHD-inattentive type. *Journal of consulting and clinical psychology* 2014;82(6):1115-1127 [Journal](#)
190. Storebo OJ, Glud C., Winkel P., Simonsen E. : Social-skills and parental training plus standard treatment versus standard treatment for children with ADHD--the randomised SOSTRA trial. *PloS one* 2012;7(6):e37280 [Journal](#)
226. NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Social færdighedstræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

5.6. Forældretræning 2021

Baggrund for valg af opdatering af spørgsmål

Beslutningen om at opdatere anbefalingen vedrørende forældretræning blev truffet, da arbejdsgruppen vurderede, at der var kommet ny evidens på området, siden anbefalingen blev opdateret i 2018. Derudover har både referencegruppen, arbejdsgruppen og indkomne hørings svar på udvidelsen af NKR i 2020 efterspurgt en udvidelse af aldersgruppen. I den forbindelse er det blevet påpeget, at den hidtidige aldersgruppe (6-18 år) ikke er repræsentativ for målgruppen i klinisk praksis og derfor bør udvides ned til 3 år, da forældretræning, ud over at være en behandling, også anses som forebyggende for forværring af ADHD symptomerne samt for udvikling af følgevanskeligheder som eksempelvis adfærdsvanskeligheder.

Forældretræning defineres som et manualiseret, struktureret program der har fokus på ADHD og ADHD lignende vanskeligheder, og som er målrettet til forældre til børn med ADHD i aldersgruppen 3 til 18 år. Forældretræningsprogrammer karakteriseres ved, at behandlingen er henvendt til forældrene og er forældremedieret, hvilket afgrænser interventionen ift. interventioner hvor barnet/den unge er primær modtager af behandlingen (f.eks. legeterapi med børn, individuelle eller gruppebaserede interventioner direkte henvendt til børn/unge uden betydelig forældreinvolvering). Programmerne kan inddrage barnet direkte eller indirekte, men forældrene er primære modtagere af behandlingen, og forældrene skal aktivt i sessionerne, og hjemme imellem sessionerne, træne de forskellige færdigheder indeholdt i programmet. Programmerne skal indeholde undervisning og præsentere øvelser/redskaber til at øge forståelse og mestring relateret til forældrerollen ift. at have et barn med ADHD. Programmerne kan indeholde træningselementer der retter sig mod forståelse og håndtering af tillægsproblematikker (f.eks. søvn, udad reagerende adfærd, ængstelighed mv.), så længe programmets hovedfokus er på ADHD. Programmerne kan være individuelle eller gruppebaserede og de kan evt. leveres over internettet med terapeutstøtte. Interventioner der alene har fokus på psykoedukation, undervisning, eller som udelukkende er selvhjælpsorienterede medtages ikke. Dette kunne eksempelvis være biblioterapi eller internetleveret terapi uden mulighed for terapeutisk støtte over f.eks. e-mail, telefon eller fremmøde. For at sikre, at programmerne har den fornødne varighed til at kunne påvirke de udvalgte outcomes, har det været et inklusionskriterie, at der i de medtagne interventioner er et minimum af fire sessioner.

Stærk anbefaling

Opdateret

Tilbyd forældretræningsprogrammer til forældre til børn og unge i alderen 3-18 år med ADHD.

Anbefalingen er opdateret i 2021

Forældretræning forstås i denne sammenhæng som en indsats der er henvendt til forældre som primære modtagere af indsatsen. Forældretræningsprogrammet skal være manualiseret og struktureret, og skal være særligt tilpasset ADHD. Programmerne skal indeholde undervisning og præsentere konkrete, handlingsanvisende strategier og øvelser der har til formål at øge forældrenes forståelse og mestring af at have et barn med ADHD. Programmerne kan derudover indeholde træningselementer der retter sig mod forståelse og håndtering af tillægsproblematikker, som f.eks. søvnvanskeligheder, udadreagerende adfærd, ængstelighed og forstyrret sansbearbejdning. Programmerne kan leveres individuelt og i gruppe. Leveres programmet som en internetbehandling, bør der inkluderes terapeutstøtte.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

For det kritiske outcome, **oplevet forældrekompetence**, medfører forældretræning sandsynligvis en væsentlig forbedring af oplevet forældrekompetence efter endt forløb sammenlignet med forældre der ikke modtager forældretræning.

For det andet kritiske outcome, **forældrerapporteret funktionsniveau**, medfører forældretræning muligvis en væsentlig forbedring af barnets funktionsniveau. Det er arbejdsgruppens klare kliniske vurdering, at der er væsentlig forbedring af barnets funktionsniveau efter forældretræning. Arbejdsgruppen rapporterer, at tilbagemeldinger fra forældre efter forældretræningsforløb ofte omhandler, at deres børn har nemmere ved at håndtere de udfordringer deres ADHD forårsager i hverdagen, at de har nemmere ved at imødekomme de krav der stilles til dem hjemme, og at de kan indgå i flere sammenhænge, såsom dagtilbud, skole samt fritidsaktiviteter.

Forældretræning medfører muligvis en væsentlig forbedring af **forældrebedømte ADHD kernesymptomer hos barnet** efter endt behandling og ved tre måneders opfølgning. Ligeledes medfører forældretræning muligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømte adfærdsvanskeligheder hos barnet efter endt behandling og efter minimum tre måneders opfølgning.

Der var for få afrapporterede **skadevirkninger** til at afgøre om forældretræning kan være forbundet med øget risiko for skadevirkninger.

Kun ét studie rapporterede skadevirkninger (forværring af symptomer) i ventelistegruppen, og rapporterede ingen skadevirkninger i forældretræningsgruppen. Det er i overensstemmelse med arbejdsgruppens kliniske erfaring, at skadevirkningerne af forældretræning er meget få og ikke alvorlige.

Kvaliteten af evidensen

Lav

I forældretræning er forældrene både modtagere af forældretræning og bedømmere af effekten, både med hensyn til forældreoutcomes samt outcomes for barnet. Dette forhold udgør en metodisk udfordring, da forældrene ikke kan blindes for viden om deltagelse i hverken interventions- eller kontrolgruppen. Dette udgør en risiko for, at de kan have et ønske om eller positiv forventning til at forældretræning vil have en effekt, hvilket kan have indflydelse på deres subjektive vurdering af outcomes for barnet. Samtidig er det netop i hjemmet og i forældrenes bedømmelse af barnet, at effekten af forældretræning vil forventes at indtræde, hvorfor det er vigtigt ikke at underkende validiteten af forældrenes observationer til trods for risiko for bias. Der er derfor i alle outcomes undtaget skadevirkninger samt klinikerbedømte kernesymptomer nedgraderet én gang for risiko for bias på grund af manglende blinding, da dette forhold samlet set må tænkes at have indflydelse på tiltroen til estimatet af behandlingen.

Kritiske outcomes:

Kvaliteten af evidensen var moderat til lav for de to kritiske outcomes.

For det kritiske outcome, **oplevet forældrekompetence**, var kvaliteten af evidensen moderat, da der måtte nedgraderes for risiko for bias på grund af manglende blinding af forældrene.

For det kritiske outcome, **forælderapporateret funktionsniveau**, var kvaliteten af evidensen lav. Den samlede effekt er usikker, med lav tiltro til estimatet på grund af manglende blinding af forældrene samt inkonsistente resultater imellem de tre inkluderede studier.

Vigtige outcomes:

For det vigtige outcome, **forældrebedømte ADHD kernesymptomer efter endt behandling**, var kvaliteten af evidensen samlet set lav grundet alvorlig risiko for bias (manglende blinding) og upræcist effektestimater. Der var moderat tiltro til estimatet ved tre måneders opfølgning grundet manglende blinding.

For det vigtige outcome, **klinikerbedømte ADHD kernesymptomer**, var kvaliteten af evidensen samlet set lav, grundet upræcist effektestimater og manglende blinding. Der var kun et studie der rapporterede dette outcome.

For det vigtige outcome **forældrestress** var kvaliteten af evidensen samlet set lav, grundet alvorlig risiko for bias (manglende blinding) samt for inkonsistente resultater i studierne imellem.

For det vigtige outcome **livskvalitet**, var kvaliteten af evidensen meget lav, da der måtte nedgraderes til meget lav tiltro til estimatet, grundet alvorlig risiko for bias (manglende blinding), samt meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagere i et enkelt studie samt meget brede konfidensintervaller.

For det vigtige outcome **forældrebedømte adfærdsvanskeligheder** var der lav tiltro til estimatet både efter endt intervention og ved tre måneders opfølgning, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias samt for inkonsistente resultater på grund af manglende overlap af konfidensintervallerne imellem studierne.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Størstedelen af forældre til børn med ADHD vil have præference for at modtage behandlingen. Det er arbejdsgruppens erfaring, at de fleste forældre har et ønske om at modtage behandling, der faciliterer viden om og konkrete strategier til at håndtere deres børns ADHD. For enkelte familier kan det være udfordrende at finde tid til at deltage i et forløb. Det er arbejdsgruppens erfaring, at denne gruppe af forældre kan have glæde af at blive tilbudt et onlineforløb, hvilket kan give fleksibilitet i forhold til arbejds- og familieliv.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Forældretræningen kan leveres individuelt eller i gruppe, afhængigt af forældrenes ønske. Nogle forældre har stor gavn af at møde andre forældre til børn med ADHD, og gruppeformatet kan her facilitere en netværksfunktion for familierne. Andre familier har behov for et individuelt forløb. Valget vil bero på en individuel vurdering i samarbejde med forældrene. Hvis behandlingen leveres i et onlineformat, understreger arbejdsgruppen nødvendigheden af, at der er kontakt til terapeut integreret i programmet. Dette kan for eksempel være en beskedfunktion, eller med løbende indlejlte telefonopkald med en behandler. Dette bør være tilgængeligt, så forældrene kan få hjælp til at overkomme barrierer for at implementere de konkrete tiltag samt til at justere behandlingen til deres barn og familie.

For oversigt over de inkluderede programmer, henvises til tabellen over de inkluderede studier og indsatser, der kan findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk).

For mere information henvises til Socialstyrelsens Nationale ADHD handleplan (2017), hvor forskellige forældretræningsindsatser præsenteres [7].

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ses en sandsynlig væsentlig effekt af forældretræning på forældrenes oplevelse af egne kompetencer, samt en mulig væsentlig effekt på ADHD kernesymptomer og adfærdsvanskeligheder, både ved endt behandling og efter minimum tre måneders opfølgning. Selvom de få inkluderede studier, der undersøgte forælderapporteret funktionsniveau, ikke kan pege på en entydig effekt på dette outcome, er det arbejdsgruppens kliniske erfaring, at effekten afspejler den rapporterede effekt i reduktion af ADHD kernesymptomer, og at dette kan ses i forældrenes oplevelse af børn der i samarbejde med deres forældre bedre kan håndtere ADHD symptomer, håndtere hverdagsituationer og krav og oplever større trivsel. Der er ikke fundet behandlingsrelaterede skadevirkninger, ligesom det heller ikke er klinikernes oplevelse af forældretræning, hvor de gavnlige effekter langt overstiger disse.

Det er ydermere arbejdsgruppens vurdering at forældre til børn og unge med ADHD vil være motiverede for at modtage forældretræning, og at kun ganske få vil takke nej til den.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Forældre til børn i alderen 3-18 år med ADHD med og uden komorbiditet

Intervention: Forældretræning defineret som et manualiseret, struktureret program der har fokus på ADHD og ADHD lignende vanskeligheder og som er målrettet til forældre til børn med ADHD i aldersgruppen 3 til 18 år.

Sammenligning: Ingen forældretræning

Sammenfatning**Litteratur**

Evidensgrundlaget består samlet set af 18 randomiserede forsøg, publiceret i 23 artikler [62][71][87][98][102][107][108][109][121][128][140][141][142][147][163][168][180][184][185][196][201][202][216]. En søgning i systematiske reviews gav ingen reviews, der dækkede hele populationen mht både alder, diagnose og intervention, hvorfor en søgning i primærstudier uden tidsmæssig bagkant blev foretaget. I denne søgning blev de 18 randomiserede forsøg publiceret i 23 artikler lokaliseret.

Gennemgang af evidensen

I de 18 studier deltog i alt 1228 børn i alderen 2-12 år. I 10 ud af 18 studier var børnene i førskolealderen (2-6/7 år), i de resterende 8 studier var børnene primært i skolealderen (5/6 -12 år). Behandlingen bestod af forskellige manualiserede og strukturerede forældretræningsprogrammer målrettet ADHD. I seks af studierne anvendtes New Forest Parenting Programme [62][140][180][184][185][196], i tre af studierne anvendtes Triple-P [71][87][216], i et af studierne anvendtes De Utrolige År [142], og i de resterende studier anvendtes andre forældretræningsprogrammer. I seks af studierne var forældretræningen gruppebaseret [71][121][142][163][202][216], i de otte studier var den individuelt baseret [62][87][140][147][180][184][185][196], i et studie anvendtes både individuelt og gruppebaseret [168], og i de resterende studier var behandlingen online [102][109] eller bestod i en selvguidet behandling med en udleveret bog + telefonsamtaler med terapeut [98]. Se tabel på Sundhedsstyrelsens hjemmeside med overblik over inkluderede studier, forældretræningsprogram, population mm.

I forældretræning er forældrene på én gang både modtagere af interventionen samt bedømmere af effekten, både på

forældreoutcomes samt på barnet. Dette forhold udgør et metodisk problem i at undersøge effekten af forældretræning i alle nærværende outcomes, da forældrene ikke kan blindes for viden om deltagelse i hhv. forældretrænings- eller kontrolgruppen. Dette udgør en risiko for, at de kan have et ønske om eller positiv forventning til at behandlingen vil have en effekt, hvilket kan have indflydelse på deres subjektive vurdering. Samtidig er det netop i hjemmet og i forældrenes bedømmelse af barnet, at effekten af forældretræning vil forventes at indtræde, hvorfor det er vigtigt ikke at underkende validiteten af forældrenes observationer på grund af risiko for bias. I det følgende er der derfor i alle outcomes, undtagen skadevirkninger og klinikerbedømte kernesymptomer, nedgraderet en gang for risiko for bias på grund af manglende blinding, da dette forhold samlet set må tænkes at have indflydelse på tiltroen til estimatet af behandlingen.

Kritiske outcomes

Seks studier viser sammenlagt at forældretræning sandsynligvis medfører en væsentlig forbedring af det kritiske outcome 'oplevet forældrekompetence' [71][87][109][140][180][185]. Der er moderat tiltro til estimatet (SMD=0.59, CI95% 0.47-0.71), da der måtte nedgraderes for risiko for bias på grund af manglende blinding.

Tre studier opgjorde det andet kritiske outcome, forælderapporertet funktionsniveau. I to af studierne sås der ingen betydelig klinisk relevant effekt [98][168], hvorimod der sås en klart klinisk relevant effekt i det sidste studie [216]. Forældretræning medfører muligvis en væsentlig forbedring af barnets funktionsniveau, men tiltroen til det samlede estimat (SMD=1.04, CI95% -0.21-2.28) er lav, grundet nedgradering for alvorligt inkonsistente resultater (inkonsistens i retningen af effekten samt høj heterogenitet imellem studierne) og alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding. Det er dog arbejdsgruppens klare kliniske erfaring, at behandlingen har en væsentlig og gavnlig effekt på forælderapporertet funktionsniveau. Arbejdsgruppens kliniske erfaring er, at tilbagevendinger fra forældre efter et forældretræningsforløb ofte omhandler, at deres børn har nemmere ved at håndtere deres udfordringer forårsaget af deres ADHD i hverdagen, har nemmere ved at imødekomme de krav der stilles til dem hjemme og kan indgå i flere sammenhænge, såsom dagtilbud/skole samt fritidsaktiviteter.

Vigtige outcomes

For forældrebedømte ADHD kernesymptomer efter endt behandling, viste det samlede resultat af 16 studier [62][87][98][102][109][121][140][142][147][163][180][184][185][196][202][216], at der muligvis er en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer. Effekten af forældretræning er klinisk relevant, svarende til en moderat til stor effekt (SMD=0.62, CI95% 0.42-0.82), men med lav tiltro til estimatet, da der måtte nedgraderes for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding samt for upræcist effektestimater, da konfidensintervallerne ikke overlappede i metanalyserne.

For forældrebedømte ADHD kernesymptomer ved minimum tre måneders opfølgning viste det samlede resultat af fire studier [109][140][163][185], at forældretræning sandsynligvis medfører en væsentlig forbedring (SMD=0.48, CI95% 0.24-0.72), med moderat tiltro til estimatet grundet nedgradering for alvorlig risiko for bias på grund af manglende blinding.

For klinikerbedømte ADHD kernesymptomer medfører forældretræning muligvis nogen forbedring. Der er dog lav tiltro til estimatet præsenteret i det ene studie der rapporterede dette outcome [62], grundet nedgradering for upræcist effektestimater og risiko for bias grundet manglende blinding.

Otte studier [62][87][102][109][140][142][180][202] rapporterede effekten af forældretræning på forældrestress. Det samlede resultat (SMD=0.38, CI95% 0.18-0.57) viser, at der muligvis er nogen forbedring efter forældretræning, men med lav tiltro til estimatet, grundet nedgradering for alvorlig risiko for bias samt for inkonsistente resultater, da konfidensintervallerne ikke overlappede og retning af effekten imellem studierne ikke var konsistent.

Det er usikkert om forældretræning øger barnets livskvalitet, da kun et studie [140] rapporterede dette, med en lille effekt og med meget lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias, samt meget alvorligt upræcist effektestimater på grund af få deltagere i et enkelt studie samt meget brede konfidensintervaller. Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at forældretræning øger barnets livskvalitet i nogen grad.

For forældrebedømte adfærdsvanskeligheder hos barnet efter endt behandling medfører forældretræning muligvis en væsentlig forbedring. I alt 16 studier [62][71][87][98][102][109][121][140][142][147][163][180][184][185][196][202] rapporterede forældrebedømte adfærdsvanskeligheder med et samlet klinisk relevant resultat (SMD=0.45, CI95% 0.29-0.62). Der er dog lav tiltro til estimatet grundet nedgradering for alvorlig risiko for bias samt for inkonsistente resultater på grund af manglende overlap af konfidensintervallerne imellem studierne.

Effekten på forældrebedømte adfærdsvanskeligheder lader til at være nogenlunde opretholdt ved minimum 3 mdr. follow up efter endt behandling. Den samlede effekt fra fem studier [109][140][163][185][196], er SMD=0.35 (CI95% 0.12-0.58), med en lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias samt upræcist effektestimater på grund af brede konfidensintervaller.

Ingen studier opgjorde klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder. Det er dog arbejdsgruppens erfaring, at der ses nogen

effekt af forældretræning på klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen forældretræning	Intervention Forældretræning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Skadevirkninger (Adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.17 (CI 95% 0.01 – 4.1) Baseret på data fra 101 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	30 per 1.000 Forskæl: 30 færre per 1.000 (CI 95% 40 færre – 100 flere)	0 per 1.000	Meget lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig risiko for bias ²	Det er arbejdsgruppens erfaring, at skadevirkningerne af forældretræning er få og ikke alvorlige. Der var for få, der oplevede skadevirkninger i det inkluderede studie, til at afgøre om der er skadevirkninger forbundet med forældretræning.
Oplevet forældrekompetence (Parenting Sense of Competence) Behandlingsafslutning (End of treatment) 9 Kritisk	Højere bedre Baseret på data fra: 500 patienter i 6 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger-3mdr.	Forskæl: SMD 0.59 højere (CI 95% 0.4 højere – 0.78 højere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Forældretræning medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af oplevet forældrekompetence
Funktionsniveau , forældrebedømt (parent rated function) Behandlingsafslutning (End of Treatment) 9 Kritisk	Højere bedre Baseret på data fra: 271 patienter i 3 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger-12 mdr..	Forskæl: SMD 1.04 højere (CI 95% 0.21 lavere – 2.28 højere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁶	Forældretræning medfører muligvis en væsentlig forbedring af barnets funktionsniveau, i overstemmelse med arbejdsgruppens kliniske erfaring. I de tre inkluderede studier, der opgjorde forælderapporateret funktionsniveau, var effekten af forældretræning usikker.
Forældrebedømte ADHD kernesymptomer (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment)	Lavere bedre Baseret på data fra: 1,087 patienter i 16 studier. ⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger-12 mdr.	Forskæl: SMD 0.62 lavere (CI 95% 0.81 lavere – 0.42 lavere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁸	Forældretræning medfører muligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømte ADHD kernesymptomer

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen forældretræning	Intervention Forældretræning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig					
Klinikerbedømte ADHD kernesymptomer (ADHD core symptoms, clinician rated) Behandlingsafslutning (End of Treatment)	Målt med: ADHD_RS rating score IV clinician, total Skala: 0 – 54 Lavere bedre Baseret på data fra: 101 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	12.85 (gennemsnit)	8.28 (gennemsnit)	Lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁰	Forældretræning medfører sandsynligvis nogen forbedring af klinikerbedømte ADHD kernesymptomer
6 Vigtig					
Forældrebedømte ADHD kernesymptomer (ADHD core symptoms, parent rated) Min. 3 mdr. follow-up (3 months follow-up)	Lavere bedre Baseret på data fra: 282 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 5-8 mdr.	Forskell: SMD 0.48 lavere (CI 95% 0.72 lavere – 0.24 lavere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹²	Forældretræning medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømte ADHD kernesymptomer ved min. 3 mdr. follow up
6 Vigtig					
Forældrestress (Parental stress) Behandlingsafslutning (End of Treatment)	Lavere bedre Baseret på data fra: 578 patienter i 8 studier. ¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 2-5 mdr.	Forskell: SMD 0.38 lavere (CI 95% 0.57 lavere – 0.18 lavere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁴	Forældretræning resulterer muligvis i nogen forbedring af forældrestress
6 Vigtig					
Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning (End of Treatment)	Målt med: CHQ_PF28 (Psychosocial score) Højere bedre Baseret på data fra: 143 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger.	0.86	0.42	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Det er usikkert, om forældretræning øger barnets livskvalitet, da kun et studie rapporterede dette. Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at forældretræning øger barnets livskvalitet i nogen grad
6 Vigtig					
Forældrebedømte adfærdsvanskeligheder (parent)	Lavere bedre Baseret på data fra: 1,054 patienter i 16	Forskell: SMD 0.45 lavere (CI 95% 0.61 lavere – 0.29 lavere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af	Forældretræning medfører muligvis en væsentlig forbedring af forældrebedømte

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen forældretræning	Intervention Forældretræning	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>rated conduct problems) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>studier.¹⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8-20 uger.</p>			<p>alvorlig inkonsistente resultater¹⁸</p>	<p>adfærdsvanskeligheder</p>
<p>Forældrebedømte adfærdsvanskeligheder (parent rated conduct problems) Min 3 mdr. follow-up (3 months follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Lavere bedre Baseret på data fra: 312 patienter i 5 studier.¹⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 17 uger-8 mdr.</p>	<p>Forskel: SMD 0.35 lavere (CI 95% 0.58 lavere — 0.12 lavere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater²⁰</p>	<p>Forældretræning medfører muligvis nogen forbedring af forældrebedømte adfærdsvanskeligheder ved 3 mdr. follow up</p>
<p>Klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder (clinician rated conduct problems) Behandlingsafslutning (End of Treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>				<p>Til trods for at ingen studier opgjorde klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder, er det arbejdsgruppens vurdering, at forældretræning sandsynligvis medfører nogen reduktion i klinikerbedømte adfærdsvanskeligheder.</p>

- Systematisk oversigtsartikel [229] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Meget alvorligt.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Bor 2002, Au 2014, Lange 2018, Franke 2020, SonugaBarke 2001, Shimabukuro 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Dose 2017, Piffner 2014, Yusuf 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj, Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig.** Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: SonugaBarke 2018, Thompson 2009, Shimabukuro 2020, SonugaBarke 2001, vandenHoofdakker 2007, Yusuf 2019, Franke 2020, Herbert 2013, Bor 2002, Dose 2017, Matos 2009,

Nobel 2020, Lange 2018, Leckey 2019, DuPaul 2018, Abikoff 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Konfidenintervallerne i de inkluderede studier overlapper ikke, . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

9. Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Abikoff 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

11. Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Nobel 2020, SonugaBarke 2001, Franke 2020, Lange 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

13. Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Abikoff 2015, Bor 2002, Lange 2018, Leckey 2019, DuPaul 2018, Franke 2020, Shimabukuro 2020, vandenHoofdakker 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier, Konfidenintervallerne i de inkluderede studier overlapper ikke. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

15. Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Lange 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

17. Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Thompson 2009, vandenHoofdakker 2007, Leckey 2019, Matos 2009, Herbert 2013, Lange 2018, SonugaBarke 2001, SonugaBarke 2018, Nobel 2020, Shimabukuro 2020, Dose 2017, Abikoff 2015, DuPaul 2018, Franke 2020, Au 2014, Bor 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Konfidenintervallerne i de inkluderede studier overlapper ikke. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.**

19. Systematisk oversigtsartikel [229] med inkluderede studier: Franke 2020, Nobel 2020, Lange 2018, Thompson 2009, SonugaBarke 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, , Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.

Referencer

7. Socialstyrelsen : National ADHD-handleplan : Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område. Socialstyrelsen, 2017; [Link](#)

62. Abikoff HB, Thompson M, Laver-Bradbury C, Long N, Forehand RL, Miller Brotman L, et al. : Parent training for preschool ADHD: a randomized controlled trial of specialized and generic programs. Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines 2015;56(6):618-631

71. Au A, Lau K, Wong AH, Lam C, Leung C, Lau J, et al. : The efficacy of a group Triple P (positive parenting program) for Chinese parents with a child diagnosed with ADHD in Hong Kong: A pilot randomised controlled study. Australian Psychologist 2014;49(3):151-162

87. Bor W, Sanders MR, Markie-Dadds C : The effects of the Triple P-Positive Parenting Program : on preschool children with co-occurring disruptive behavior and attentional/hyperactive difficulties. Journal of abnormal child psychology 2002;30(6):571-587

98. Dose C., Hautmann C., Buerger M., Schuermann S., Woitecki K., Doepfner M. : Telephone-assisted self-help for parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder who have residual functional impairment despite methylphenidate treatment: a randomized controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2017;58(6):682-690 [Journal](#)
102. DuPaul GJ, Kern L, Belk G, Custer B, Daffner M, Hatfield A, et al. : Face-to-Face Versus Online Behavioral Parent Training for Young Children at Risk for ADHD: Treatment Engagement and Outcomes. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 2018;47 S369-S383
107. Forehand R, Parent J, Peisch VD, Sonuga-Barke E, Long N, Breslend NL, et al. : Do parental ADHD symptoms reduce the efficacy of parent training for preschool ADHD? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Behaviour Research & Therapy* 2017;97 163-169
108. Forehand R, Parent J, Sonuga-Barke E, Peisch VD, Long N, Abikoff HB : Which Type of Parent Training Works Best for Preschoolers with Comorbid ADHD and ODD? A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial Comparing Generic and Specialized Programs. *Journal of abnormal child psychology* 2016;44(8):1503-1513
109. Franke N, Keown LJ, Sanders MR : An RCT of an Online Parenting Program for Parents of Preschool-Aged Children With ADHD Symptoms. *Journal of Attention Disorders* 2020;24(12):1716-1726
121. Herbert SD, Harvey EA, Roberts JL, Wichowski K., Lugo-Candelas C. : A Randomized Controlled Trial of a Parent Training and Emotion Socialization Program for Families of Hyperactive Preschool-Aged Children. *Behavior Therapy* 2013;44 302-316
128. Jiang Y, Haack LM, Delucchi K, Rooney M, Hinshaw SP, McBurnett K, et al. : Improved Parent Cognitions Relate to Immediate and Follow-Up Treatment Outcomes for Children With ADHD-Predominantly Inattentive Presentation. *Behavior Therapy* 2018;49(4):567-579
140. Lange A-M, Daley D, Frydenberg M, Houmann T, Kristensen LJ, Rask C, et al. : Parent Training for Preschool ADHD in Routine, Specialist Care: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2018;57(8):593-602
141. Larsen LB, Daley D, Lange A-M, Sonuga-Barke E, Thomsen PH, Rask CU : Effect of Parent Training on Health-Related Quality of Life in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Secondary Analysis of Data From a Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2020;
142. Leckey Y, McGilloway S, Hickey G, BrackenScally M, Kelly P, Furlong M : A randomised control trial of parent and child training programmes (versus wait list control) for children with ADHD-type behaviours: A pilot study. *Child Care in Practice* 2019;25(4):419-438
147. Matos M, Bauermeister JJ, Bernal G : Parent-child interaction therapy for Puerto Rican preschool children with ADHD and behavior problems: a pilot efficacy study. *Family process* 2009;48(2):232-252
163. Nobel E, Hoekstra PJ, Agnes Brunnekreef J., Messink-de Vries DEH, Fischer B, Emmelkamp PMG, et al. : Home-based parent training for school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder and behavior problems with remaining impairing disruptive behaviors after routine treatment: a randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry* 2020;29(3):395-408
168. Piffner LJ, Hinshaw SP, Owens E., Zalecki C., Kaiser NM, Villodas M., et al. : A two-site randomized clinical trial of integrated psychosocial treatment for ADHD-inattentive type. *Journal of consulting and clinical psychology* 2014;82(6):1115-1127 [Journal](#)
180. Shimabukuro S, Daley D, Thompson M, Laver-Bradbury C, Lovern K, Tripp G : Supporting Japanese Mothers of Children at Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Small Scale Randomized Control Trial of Well Parent Japan. *Journal of Child & Family Studies* 2020;29(6):1604-1616 [Journal Link](#)
184. Sonuga-Barke E.J.S., Barton J., Daley D., Hutchings J., Maishman T., Raftery J., et al. : A comparison of the clinical effectiveness and cost of specialised individually delivered parent training for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder and a generic, group-based programme: a multi-centre, randomised controlled trial of the New Forest Parenting Programme versus Incredible Years. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2018;27(6):797-809
185. Sonuga-Barke E.J.S., Daley D., Thompson M., LaverBradbury C., Weeks A. : Parent-based therapies for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled trial with a community sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(4):402-408
196. Thompson MJJ, Laver-Bradbury C, Ayres M, Le Poidevin E, Mead S, Dodds C, et al. : A small-scale randomized

controlled trial of the revised new forest parenting programme for preschoolers with attention deficit hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry* 2009;18(10):605-616

201. van den Hoofdakker BJ, Nauta MH, van der Veen-Mulders L, Sytema S, Emmelkamp PMG, Minderaa RB, et al. : Behavioral parent training as an adjunct to routine care in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: moderators of treatment response. *Journal of pediatric psychology* 2010;35(3):317-326

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

216. Yusuf O., Gonka O., Pekcanlar Aynur A. : The effects of the triple P-positive parenting programme on parenting, family functioning and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized controlled trial. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2019;29(4):665-673

229. NKR behandling af børn og unge med ADHD : Forældretræning : metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, 2021.

5.7. Sænsintegrationsbehandling 2020

Baggrund for valg af spørgsmål

En del børn og unge med ADHD har komorbide sænsintegrationsforstyrrelser (Sensory Processing Disorder). Disse forstyrrelser medfører vanskeligheder med at registrere, modulere, integrere, fortolke og hensigtsmæssigt handle på sensorisk information fra egen krop og fra omgivelserne. En del forældre efterspørger behandling for at afhjælpe disse vanskeligheder hos barnet/den unge. Sænsintegrationsbehandling består som minimum af konsulterende rådgivning og vejledning med udgangspunkt i barnet/den unges sensoriske tolerancetærskler og behov på følgende områder: Det kropslige plan, aktivitetsdeltagelse, rammer- og struktur for læring og aktivitet, undervisnings- og hjemmemiljø og rådgivning omkring en regulerende sensorisk ramme der kan passe til barnet/den unge [73].

Udredning af sænsintegrationsforstyrrelser bør ske på baggrund af standardiseret udredning af fagprofessionelle med validerede rating scales som for eksempel Sensory Processing Measure [156] eller Sensory Profile 2 [101] samt observationer og relevante performancetests (fx Movement- ABC 2 [120]). En del forældre vil have præference for at afprøve en ikke-farmakologisk intervention som sænsintegrationsbehandling, men det er usikkert hvad effekten af behandlingen er.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde superviseret og manualiseret sænsintegrationsbehandling i tillæg til vanlig behandling til børn og unge med ADHD og moderate til svære sænsintegrationsforstyrrelser.

Anbefaling tilføjet i 2020

Arbejdsgruppen understreger, at anbefalingen retter sig mod den undergruppe af børn og unge med ADHD, der også har sænsintegrationsforstyrrelser. ADHD alene er således ikke en indikation for igangsættelse af denne behandling. Tilstedeværelse af moderate til svære sænsintegrationsforstyrrelser kan eksempelvis defineres som en T-score > 70 på Sensory Processing Measure, svarende til Afgjort Dysfunktion.

Elementerne i sænsintegrationsbehandling kan tage udgangspunkt i behandlingsprincipperne beskrevet i "Sensory Integration Theory and Practice" 3rd. edition af Anita Bundy og Shelley Lane [56] eller "Sænsintegration hos børn" [73] og kan planlægges så det retter sig mod at øge barnets funktionsniveau og trivsel i hverdagen.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Det er arbejdsgruppens vurdering, at gruppen af børn og unge med ADHD og samtidige moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser muligvis kan have gavnlig effekt af interventionen i form af forbedret sensorisk bearbejdning og dermed mulig afsmittende effekt på adfærd, funktionsniveau og trivsel. Det er arbejdsgruppens vurdering, at der ikke er skadelige virkninger forbundet med interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Da der ikke kunne findes relevante studier, beror anbefalingen på klinisk erfaring.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

De fleste familier formodes at ville modtage rådgivning og vejledning, men der vil være forskel på hvorvidt familier vil have overskud til at igangsætte et behandlingsforløb.

Andre overvejelser

Elementerne i sanseintegrationsbehandling kan tage udgangspunkt i behandlingsprincipperne beskrevet i "Sensory Integration Theory and Practice" 3rd. edition af Anita Bundy og Shelley Lane [58] eller "Sanseintegration hos børn" 2. udgave af Jean Ayres [73], og kan planlægges så den integreres i barnets eller den unges hverdag, som led i målet om størst mulig trivsel.

Rationale

Der fandtes i litteraturgennemgangen ingen randomiserede og kontrollerede studier på målpopulationen, hvorfor der ikke er belæg for en evidensbaseret anbefaling. Arbejdsgruppen har i anbefalingen lagt vægt på den kliniske erfaring med gavnlige effekter på forbedret sanseregulering, øget funktionsniveau og forbedret livskvalitet, sammenholdt med familiens præference for at ville afprøve denne behandling.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge mellem 6 og 18 år med ADHD med moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser

Intervention: Sanseintegration

Sammenligning: Ingen behandling

Sammenfatning

Litteratur

I gennemgang af systematiske reviews omhandlende sanseintegrationsintervention til ADHD fandtes et systematisk review [78], der passede til inklusionskriterierne for dette fokuserede spørgsmål, hvoraf ingen af de inkluderede primærstudier kunne inkluderes i denne sammenhæng. I den brede litteratursøgning af primærlitteratur uden tidsmæssig begrænsning lokaliseredes 1395 studier, hvoraf de 1387 kunne frasorteres på titel og abstrakt-niveau. Af de 8 RCT'er der blev vurderet på fuldtækstniveau, var der ingen studier der passede til inklusionskriterierne for dette fokuserede spørgsmål. Studierne havde enten ikke inkluderet en population med både ADHD og udredte sanseintegrationsforstyrrelser, havde inkluderet børn uden diagnosticeret ADHD, opgav ingen data eller anvendte en sanseintegrationsintervention der ikke indgik i nærværende definition af interventionen. Dermed var der ikke grundlag for at lave en anbefaling på baggrund af evidens.

Evidens

Da der ingen studier fandtes, beror denne intervention ikke på evidens, men hviler alene på arbejdsgruppens kliniske erfaringer og konsensusbeslutning.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen behandling	Intervention Sanseintegratio n	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger (adverse events) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om der vil være bivirkninger forbundet med interventionen.
Adfærdforstyrre lser, forældrebedømt (Behavioral disorders, parents rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om sanseintegrationsintervent vil påvirke forekomsten af forældrebedømte adfærdforstyrrelser
Funktionsniveau , klinikerbedømt (Function, clinician rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 9 Kritisk	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at sanseintegrationsintervent muligvis vil forbedre det klinikerbedømte funktionsniveau
ADHD kernesymptome r, klinikerbedømt (ADHD core symptoms, clinician rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 9 Kritisk	Baseret på data fra: patienter i 0 studier. ¹				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om sanseintegrationsintervent vil påvirke klinikerbedømte ADHD kernesymptomer
Funktionsniveau , forældrebedømt (Function, parents rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier. ²				Arbejdsgruppen vurderer at sanseintegration muligvis medfører en forbedring af forældrebedømt funktionsniveau.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen behandling	Intervention Sanseintegratio n	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Funktionsniveau, selvrapporeret (Function, self-reported)</p> <p>Behandlingsafslutning (EoT)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>				<p>Arbejdsgruppen vurderer at sanseintegration muligvis medfører en forbedring af selvrapporeret funktionsniveau.</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>				<p>Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om sanseintegrationsintervention vil påvirke de lærerbedømte ADHD kernesymptomer</p>
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parents rated)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.³</p>				<p>Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om sanseintegrationsintervention vil påvirke de forældrerapporterede ADHD kernesymptomer</p>
<p>Adfærdforstyrrelser, lærerbedømt (Behavioral disorders, teachers rated)</p> <p>Behandlingsafslutning (EoT)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>				<p>Arbejdsgruppen vurderer, at sanseintegrationsintervention sandsynligvis ikke vil påvirke lærerbedømte adfærdforstyrrelser.</p>
<p>Livskvalitet, selvrapporeret (Quality of Life, self reported)</p> <p>Behandlingsafslutning (EoT)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>				<p>Arbejdsgruppen vurderer, at sanseintegration muligvis vil medføre en forbedring af selvrapporeret livskvalitet</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen behandling	Intervention Sanseintegratio n	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Livskvalitet, forælderappor- teret (Quality of Life, parent reported) Behandlingsafslut- ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at sanseintegration muligvis vil medføre en forbedring af forælderappor- teret livskvalitet
Sensorisk funktionsniveau /kompetencer (Sensory function level / competencies Behandlingsafslut- ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: Sensory Processing Measure (SPM), Sensory Profile 2 (SP2) Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at sanseintegrationsintervent muligvis vil forbedre barnets sensoriske funktionsniveau
Motorisk funktionsniveau /kompetencer (Motor functional level / competencies) Behandlingsafslut- ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: Movement-ABC Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at sanseintegrationsintervent muligvis vil forbedre barnets motoriske funktionsniveau

1. Systematisk oversigtsartikel [230] med inkluderede studier: Salami 2017, Clark 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [230] med inkluderede studier: Faramarzi 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. Systematisk oversigtsartikel [230] med inkluderede studier: Salami 2017, Clark 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5.8. Kugle/kædedyner 2020

Baggrund for valg af spørgsmål

Flere studier viser at op mod 70 % af børn med ADHD har forstyrret søvn [192] og mange forældre opsøger hjælp til behandling af dette. Nogle forældre efterspørger her især afhjælpning af uro og søvnevanskeligheder med kugle/kædedyne. Kugle/kædedyner formodes at berolige barnets krop under indsovningen og i løbet af søvnperioden og skabe tryghed og dermed ro for barnet [125]. Det er usikkert hvad effekten af kugle/kædedyne er.

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at tilbyde en kugle/kædedyne til børn og unge med ADHD og søvnforstyrrelser, hvor søvnhygieniske tiltag ikke har en tilstrækkelig effekt.

Anbefaling tilføjet i 2020

Søvnforstyrrelser kan i denne sammenhæng forstås som indsovning > 30 min efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, med en hyppighed af min. 4 ud af 7 dage med en varighed af ca. 3 mdr. Arbejdsgruppen vurderer af søvnhygieniske tiltag bør være afprøvet i en periode på minimum 4 uger, før man afprøver kugle/kædedyne. Søvnhygieniske tiltag, der skal afprøves før kugle/kædedyne afprøves er beskrevet under afsnittet om behandling.

Arbejdsgruppen vurderer, at en kæde/kugledyne skal afprøves i minimum 4 uger, inden det vurderes hvorvidt der opnåes den ønskede effekt.

Kugle/kædedyner bør være CE-mærkede i henhold til medicinsk udstyr klasse 1.

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der overvejende er fordele ved kugle/kædedynen i form af forkortet indsovningstid, færre opvågninger og bedre funktionsniveau på lang sigt på grund af bedre søvn. Nogle børn/unge vil opleve kugle/kædedynen ubehagelig eller overstimulerende i forhold til tryk og lyd, og kugledynen kan være vanskeligt transporterbar samt være svær at håndtere om natten for barnet. I øvrigt er der ingen kendte skadelige virkninger af interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Da der ikke kunne findes relevante studier, beror anbefalingen på klinisk erfaring og konsensus.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste familier med børn med ADHD og søvnforstyrrelser, og som ikke har haft tilstrækkelig effekt af søvnhygienisk intervention, vil have præference for at afprøve en kugle/kædedyne.

Andre overvejelser

Kugle/kædedyner bør være CE-mærkede i henhold til medicinsk udstyr klasse 1.

Rationale

Der fandtes i litteraturgennemgangen ingen randomiserede og kontrollerede studier på målpopulationen, hvorfor der ikke er belæg for en evidensbaseret anbefaling. Arbejdsgruppen har i anbefalingen lagt vægt på den kliniske erfaring med gavnlige effekter af kugle/kædedynen på indsovningstid, færre natlige opvågninger samt en bedre samlet søvn, sammenholdt med forældrenes præferencer for at ville afprøve denne behandling.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge mellem 6 og 18 år med ADHD med og uden komorbiditet, hvor søvnhygieniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.
- Intervention:** Kugle/kædedyne
- Sammenligning:** Ingen kugle/kædedyne

Sammenfatning

Litteratur

Der fandtes ingen systematiske reviews der undersøgte effekten af kugledyne til nærværende population. Ud af de 278 studier der lokaliseredes i primærtekstsøgningen, var der ingen randomiserede kontrollerede forsøg, der passede ind i inklusionskriterierne. Et enkelt studie, der lokaliseredes ved henvendelse til en ekspert inden for området [125], måtte ekskluderes på grund af manglende randomisering samt en sammenligning med børn uden ADHD i kontrolgruppen.

Evidens

Da der ingen evidens var på området, beror den gode praksisanbefaling alene på arbejdsgruppens kliniske erfaringer og konsensusbeslutning.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Inge kugle/ kædedyne	Intervention Kugle/ kædedyne	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger (antal personer med bivirkninger) (Adverse events) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der er overvejende fordele ved kæde/kugledynen. Nogen vil muligvis opleve kugledynen ubehagelig eller overstimulerende i forhold til tryk og lyd, men ellers er der ingen kendte skadelige virkninger af interventionen.
Indsovningsstid (Lights out) Behandlingsafslut ning (EoT) 9 Kritisk	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt på indsovningsstid
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/ observatørbedø mt (Function, Clinician rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt ved kæde/kugledynen i form af bedre funktionsniveau på grund af bedre søvn.
ADHD kernesymptome r kliniker/ observatør (ADHD core)	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt af kugledyne på

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Inge kugle/ kædedyne	Intervention Kugle/ kædedyne	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
function, Clinician rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig					klinikerbedømte kernesymptomer
ADHD kernesymptome r, forældrebestemt (ADHD core function, parents rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt effekt af kugledyne på forældrebedømte kernesymptomer
Døsighed og søvnighed i dagtimer (daytime drowsiness) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt af kugledyne på døsighed og søvnighed i dagtimerne.
Søvnforstyrrelse r generelt (Sleep disturbances) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt på færre antal opvågninger ved brug af kæde/kugle kædedyner.
Total sovetid (total time asleep) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis vil være en klinisk relevant effekt af kugledyne på den totale sovetid
Adfærdsforstyr relser, forældrebedømt	Baseret på data fra:				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Inge kugle/ kædedyne	Intervention Kugle/ kædedyne	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(Behavioral disorders, parents rated) Behandlingsafslutning (EoT) 6 Vigtig	patienter i 0 studier.				sandsynligvis ikke vil være en klinisk relevant effekt af kugledyne på forældrebedømte adfærdsforstyrrelser
Livskvalitet (Quality of Life) Behandlingsafslutning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis er klinisk relevant effekt af kugledyne på barnets/den unges livskvalitet

5.9. Kognitiv adfærdsterapi 2020

Baggrund for valg af spørgsmål

Børn og unge med ADHD er i højere risiko for at udvikle angst og depression, sammenlignet med børn og unge uden ADHD [152]. Samtidig efterspørger en del unge samt deres forældre terapeutiske tilbud til at arbejde med at håndtere de symptomer og følgevanskeligheder, der kan være ved ADHD. Kognitiv adfærdsterapi er en terapeutisk intervention der muligvis kan støtte børnene/de unge i at udvikle strategier til at mestre deres vanskeligheder og undgå funktionsnedsættelse og reducere depression og angst. Kognitiv adfærdsterapi har vist sig effektiv til voksne med ADHD [13], men effekten til børn og unge er usikker.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi målrettet ADHD til børn og unge med ADHD i aldersgruppen 6-18 år med og uden komorbiditet.

Anbefaling tilføjet i 2020

Kognitiv adfærdsterapi kan overvejes, når det fagligt vurderes at barnet/den unge kan følge behandlingen og have udbytte heraf. Det er arbejdsgruppens vurdering, at mange børn/unge med ønske om mere indsigt i egen problemstilling og/eller ønske om at lære strategier til at mestre de kognitive og emotionelle aspekter af ADHD vil have gavn af og præference for at modtage denne intervention. Behandlingen skal være målrettet barnets alder og de særlige vanskeligheder, der er forbundet med at have ADHD, og kan tilbydes individuelt eller gruppebaseret.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Arbejdsgruppen vurderer, at der samlet set overvejende er fordele ved kognitiv adfærdsterapi til populationen af børn og unge med ADHD. Der var ingen rapporterede skadevirkninger i de inkluderede studier, og det er arbejdsgruppens vurdering at børnene /de unge også efter interventionen er ophørt kan omsætte principperne i behandlingen til at mestre deres symptomer og udfordringer i takt med egen udvikling.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau var lavt, ligeledes for de vigtige outcomes selvrapporteret- og forældrebedømt funktionsniveau. For de vigtige outcomes kliniker-og forældrebedømte kernesymptomer var kvaliteten af evidensen meget lav. Den lave og meget lave tiltro til evidensen skyldes både at der i analyserne er få inkluderede studier med få deltagere, men også at det metodisk ikke er muligt at blinde hverken deltagerne eller behandlere samt forældrene i forhold til hvem der er i interventions- eller kontrolgruppen. Dette vil afspejles i risiko for bias, hvilket vil sænke tiltroen til estimatet.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Børn og unge med ADHD der skal kunne profitere af behandlingen bør have en alder hvor man kan forvente at de er i stand til at deltage og omsætte forløbet til deres daglige virke. Dette vil være individuelt for barnets/den unges udvikling og vil også afhænge af behandlingens format. Arbejdsgruppen vurderer, at der vil være særlig præference for kognitiv adfærdsterapi i gruppen af børn og unge med ADHD med ønske om mere indsigt i egen problemstilling og/eller ønske om at lære strategier til at mestre de kognitive og emotionelle aspekter af ADHD. Det er væsentligt at barnet/den unge selv har motivation til at indgå i behandlingen, og at indikationen her ikke udelukkende bør være forældrenes oplevelse af børnene/den unges behov for interventionen.

Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tilrettelæggelsen af behandlingen i form af varighed af sessioner, gruppe eller individuel kan med fordel afstemmes i forhold til den unges præferencer, sværhedsgraden af ADHD, kognitive forudsætninger samt øvrig komorbiditet.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at kognitiv adfærdsterapi muligvis øger det kliniker-og forældrebedømte funktionsniveau hos barnet/den unge i nogen grad. Samtidig er det arbejdsgruppens vurdering, at der for de fleste børn/unge vil være en præference for at modtage kognitiv adfærdsterapi særligt målrettet ADHD, og der vurderes ikke at være skadevirkninger af denne behandling. Mange unge med ønske om mere indsigt i egen problemstilling og/eller ønske om at lære strategier til at mestre de kognitive og emotionelle aspekter af ADHD vil have gavn af og præference for modtage denne intervention.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet
Intervention: Kognitiv adfærdsterapi, særligt målrettet ADHD. Både gruppe-og -individuelt leveret.
Sammenligning: Ingen kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur

I litteratursøgningen efter systematiske reviews blev der ikke fundet studier der passede til inklusionskriterierne for nærværende fokuserede spørgsmål. I primærlitteratursøgningen fandtes 833 studier, hvoraf 18 studier blev gennemgået på fuldttekstniveau. Af de 18 studier kunne 3 inkluderes som evidensgrundlag til nærværende PICO [178][186][204]. Flow charts findes [her](#).

Gennemgang af evidensen

I de tre studier var i alt inkluderet 171 børn/unge. Deltagerne i de tre inkluderede studier var i aldersgruppen 15-21 i det største studie med 119 deltagere [204], 14-18 i et andet studie med 46 deltagere [186] og 8-12 i det sidste og mindste studie med 11 deltagere [178]. De deltagende børn i to ud af tre studier [186][204] modtog medicinsk ADHD behandling stabilt både i interventions- og kontrolgruppe sideløbende med forsøgsperioden. I et af de inkluderede studier [204] var depression et eksklusionskriterie, mens der i Sciberras [178] var et inklusionkriterie at børnene havde både ADHD og komorbid angst.

Der sås en klinisk relevant effekt i nogen grad af kognitiv adfærdsterapi på det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau, med en lav tiltro til estimatet på grund af manglende blinding af deltagerne og få inkluderede patienter. Der sås ligeledes en klinisk relevant gavnlige effekt i nogen grad på to vigtige outcomes selvrapporert samt forælderapporert funktionsniveau, med en lav tiltro til estimatet på grund af manglende blinding af deltagerne og få inkluderede deltagere. Der sås en klar klinisk relevant effekt svarende til en stor effektstørrelse (SMD = 0.80) på reducerede forælderapporerede ADHD kernesymptomer, men med meget lav tiltro til estimatet på baggrund af manglende blinding af deltagere og bedømmere af effekten, inkonsistente resultater og et upræcist effektestimater på grund af få deltagere. På depression, angst og forælder-samt selvrapporert livskvalitet var effekten usikker og tiltroen til estimatet meget lavt på grund af manglende blinding, inkonsistente resultater og upræcise effektestimater med brede konfidensintervaller og få deltagere. Ingen studier opgav bivirkninger, compliance med anden behandling eller klinikerbedømte ADHD kernesymptomer som outcome. Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at der muligvis ingen væsentlige skadevirkninger er forbundet med behandlingen, og at der muligvis kan ses en effekt på klinikerbedømte kernesymptomer samt en forbedret compliance med eksisterende behandling.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen kognitiv adfærdsterapi	Intervention Kognitiv adfærdsterapi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger (adverse events) Behandlingsafslutning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier. ¹				Arbejdsgruppen vurderer at kognitiv adfærdsterapi muligvis ikke giver skadevirkninger
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør bedømt (ADHD function, clinician rated) Behandlingsafslutning (EoT) 9 Kritisk	Målt med: CGI-S Skala: 1 – 7 Lavere bedre Baseret på data fra: 162 patienter i 2 studier. ² (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.			Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ³	Kognitiv adfærdsterapi øger muligvis det klinikerbedømte funktionsniveau hos barnet/den unge i nogen grad
Funktionsniveau hos barnet/den unge, forældrebedømt (ADHD function, parents rated) Behandlingsafslutning (EoT)	Målt med: WFIRS-P Skala: 0 – 150 Lavere bedre Baseret på data fra: 119 patienter i 1 studier. ⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12 uger.			Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁵	Kognitiv adfærdsterapi øger muligvis det forældrebedømte funktionsniveau hos barnet/den unge med ADHD i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen kognitiv adfærdsterapi	Intervention Kognitiv adfærdsterapi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig					
Selvrapporteret funktionsniveau (Self-reported functioning) Behandlingsafslut ning (EoT)	Målt med: CGI-S Skala: 1 – 7 Lavere bedre Baseret på data fra: 119 patienter i 1 studier. ⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12 uger.				
6 Vigtig					
ADHD kernesymptome r, kliniker/ observatørbedø mt (ADHD core symptoms, clinician rated) Behandlingsafslut ning (EoT)	Baseret på data fra: patienter i 0 studier. ⁸				
6 Vigtig					
ADHD kernesymptome r, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parents rated) Behandlingsafslut ning (EoT)	Målt med: ADHD-RS, IE ADHD severity ratings Lavere bedre Baseret på data fra: 171 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)				
6 Vigtig					
Livskvalitet, selvrapporteret (Quality of Life, self reported) Behandlingsafslut ning (EoT)	Målt med: PedsQI Højere bedre Baseret på data fra: 10 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)				
6 Vigtig					
Livskvalitet, forældrerapport eret (Quality of	Målt med: PedsQI Højere bedre Baseret på data fra: 10				

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen kognitiv adfærdsterapi	Intervention Kognitiv adfærdsterapi	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
life, parents rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)			bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	livskvalitet til børn og unge med ADHD.
Depression (symptomer), (Depression symptoms) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: BDI Skala: 0 – 63 Lavere bedre Baseret på data fra: 119 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.01 højere (CI 95% 1.68 lavere – 1.7 højere)		Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Det er usikkert hvorvidt kognitiv adfærdsterapi har en effekt på depression hos børn og unge med ADHD.
Angst (symptomer) selvrapporteret, (Anxiety symptoms, self reported) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: STAI; SCAS Lavere bedre Baseret på data fra: 129 patienter i 2 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.05 højere (CI 95% 0.29 lavere – 0.4 højere)		Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Det er usikkert hvorvidt kognitiv adfærdsterapi har en effekt på selvrapporterede angst symptomer hos børn og unge med ADHD.
Compliance med eksisterende behandling (Compliance) Behandlingsafslut ning (EoT)	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at der muligvis kan være en effekt af kognitiv adfærdsterapi på compliance med eksisterende behandling hos børn og unge mellem 6-18 år og ADHD

1. Systematisk oversigtsartikel [233] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Vidal 2015, Sprich 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [186], [204],
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarhed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene.
4. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Vidal 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [204],
5. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Utilstrækkeligt skjult randomisering. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarhed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

6. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Vidal 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [204],
7. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
8. Systematisk oversigtsartikel [233]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Sciberras 2018, Sprich 2016, Vidal 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [186], [204], [178],
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj, Konfidensintervallerne i de inkluderede studier overlapper ikke. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Sciberras 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [178],
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Sciberras 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [178],
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: Vidal 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [204],
16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [233] med inkluderede studier: [204], Sciberras 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [178], [204],
18. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100)/(100-300) inkluderet i studiene, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

178. Sciberras E, Mulraney M, Anderson V, Rapee RM, Nicholson JM, Efron D, et al. : Managing Anxiety in Children With ADHD Using Cognitive-Behavioral Therapy: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Attention Disorders* 2018;22(5):515-520
186. Sprich SE, Safren SA, Finkelstein D, Remmert JE, Hammerness P : A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for ADHD in medication-treated adolescents. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 2016;57(11):1218-1226
204. Vidal R, Castells J, Richarte V, Palomar G, Garcia M, Nicolau R, et al. : Group therapy for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2015;54(4):275-282
233. NKR 57: CBT vs. control.

6. Farmakologisk behandling

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

Der er studier der understreger vigtigheden af at ADHD behandles effektivt, herunder med farmakologisk behandling, hvis dette vurderes at være nødvendigt. Der er identificeret 3 observationelle studier [263][264][323], der har undersøgt de langstrakte konsekvenser af ubehandlet versus behandlet ADHD. Resultaterne viste at behandling med ADHD medicin i børn og ungdomsårene, senere i livet reducerede risikoen for ulykker (OR 0.82, CI 95% 0.74-0.91) [264], kontakten til skadestuden (OR 0.86, CI 95% 0.79-0.94) [264] samt antallet af kontakter med politiet (faktor -0.171, SE 0.083) [263] sammenlignet med personer der ikke modtog behandling. Derudover havde ADHD medicin en effekt på akademisk præstation, målt i en positiv ændring i antallet af opnået point i en svensk adgangsprøve (MD 4.8, CI 95% 2.26-7.34) [323]. Samtidig er der studier der viser, at der ikke var nogen bemærkelsesværdig ændring i ADHD symptomer, samt hospitalisering og anholdelser efter medicinsk behandling ved en hhv. 3-års opfølgning [306][332] og 8-års opfølgning [333].

Samlet set, må det vurderes at være ukendt, hvilke konsekvenser der er forbundet med langvarig farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD, herunder om effekt og bivirkningsprofil ændrer sig over tid. Der er behov for langvarige, placebokontrollerede forsøg der undersøger dette, før man kan konkludere på langtidseffekterne [49].

Der bør ved opstart af behandling med centralstimulerende medicin tages højde for misbrugspotentiale, for at forhindre at medicinen anvendes til ikke-terapeutisk formål. Det skal dog understreges, at der ved patienter uden umiddelbar risiko for et misbrugspotentiale, ikke ses et øget misbrug forbundet med behandling med methylphenidat [262][254], men derimod en potentiel beskyttende effekt på længere sigt [254].

Ændringer som følge af opdateringen i 2018

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

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

Der er i forbindelse med opdateringen brugt studier fra den opdaterede NICE guideline 2018 [4], der undersøger den farmakologiske behandling af ADHD, herunder til børn og unge. Desuden er der inkluderet adskillige nyere systematiske reviews, til at understøtte den samlede evidens. AGREE og AMSTAR vurdering for disse kan tilgås på SST [hjemmeside](#).

Ændringer som følge af udvidelsen i 2020

I 2020-udvidelsen af retningslinjen er der udvidet med fokuserede spørgsmål omkring farmakologisk behandling med guanfacin vs. atomoxetin, melatonin + søvnhygienisk rådgivning vs. søvnhygienisk rådgivning alene, samt centralstimulerende farmakologisk behandling vs. ikke-centralstimulerende farmakologisk behandling til børn/unge med ADHD og aktivt misbrug.

6.1. Methylphenidat 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

I Danmark er methylphenidat (MPH), atomoxetin (ATX) og lisdexamfetamin (LDX) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. Det er relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige.

Stærk anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

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

Praktiske Oplysninger

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

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelig virkning**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

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

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

Det er vurderingen, at der ved personer med væsentlig funktionsnedsættelse er et stort behov for en effektiv indsats for at sikre barnets/den unges videre udvikling. Hertil kan methylphenidat være en mulighed, når non-farmakologiske tiltag ikke har været

tilstrækkelige. Sammenholdt med den moderate evidens og gode kliniske effekt af methylphenidat, bliver det en stærk anbefaling for brugen af methylphenidat til børn og unge med væsentlig funktionsnedsættelse, som ikke har responderet på non-farmakologiske tiltag.

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

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

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

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

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD. Randomiserede studier

Intervention: Methylphenidat

Sammenligning: Ingen behandling med methylphenidat

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 190 randomiseret forsøg. 185 af studierne er fundet i et cochrane review fra 2015 [366], mens de resterende 5 er fundet i en opdateret søgning [256][339][345][393][395]. Estimer for forekomsten af alvorlige skadevirkninger og ændring i højden er desuden suppleret med yderligere 4 observationelle studier [296][359][382][406] fundet i et cochrane review [365].

Gennemgang af evidensen

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

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

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

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [365][366], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Søvnforstyrrelser (Sleep disturbance) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 1.94 (CI 95% 1.35 – 2.8) Baseret på data fra patienter i 18 studier. ¹ (Randomiserede studier)			Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Methylphenidat øger sandsynligvis søvnforstyrrelser væsentligt målt efter afsluttet behandlingsforløb

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig					
Angst (Anxiety) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 1.37 (CI 95% 0.84 – 2.25) Baseret på data fra patienter i 3 studier. ³ (Randomiserede studier)			Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁴	Methylphenidat øger muligvis angst i nogen grad målt efter afsluttet behandlingsforløb
6 Vigtig					
Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 3.53 (CI 95% 2.64 – 4.71) Baseret på data fra 3,957 patienter i 19 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	55 per 1.000	194 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁶	Methylphenidat medfører sandsynligvis væsentlige appetitforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb
6 Vigtig					
Antal personer med vægttab (Number of patients with weightloss) Behandlingsafslutning (end of treatment)	Relative risiko 4.28 (CI 95% 1.75 – 10.46) Baseret på data fra 1,463 patienter i 7 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	8 per 1.000	34 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁸	Methylphenidat øger muligvis antal personer med vægttab i nogen grad når målt efter afsluttet behandlingsforløb
6 Vigtig					
Ikke-alvorlige bivirkninger, total (non-serious adverse events, total) Behandlingsafslutning (end of treatment)					Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimater ved behandlingsafslutning
6 Vigtig					
ADHD kernesymptomer, observeret bedømt (ADHD core symptoms,	Lavere bedre Baseret på data fra: 2,867 patienter i 14 studier. ⁹ (Randomiserede studier)			Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁰	Methylphenidat medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (observeret bedømt) målt efter afsluttet
		Forskelle: SMD 0.63 lavere (CI 95% 0.82 lavere – 0.45 lavere)			

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
observer rated) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 9 Kritisk					behandlingsforløb
ADHD kernesymptome r, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 1,698 patienter i 19 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)			Forskkel: SMD 0.77 lavere (CI 95% 0.9 lavere – 0.64 lavere)	Methylphenidat medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
ADHD kernesymptome r, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 2,187 patienter i 21 studier. ¹³ (Randomiserede studier)			Forskkel: SMD 0.66 lavere (CI 95% 0.82 lavere – 0.51 lavere)	Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Adfærdsvanskeli gheder, observatørbedø mt (Oppositional behavior, observer rated) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 896 patienter i 5 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)			Forskkel: SMD 0.59 lavere (CI 95% 0.76 lavere – 0.43 lavere)	Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af adfærdsvanskeligheder (observatørbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Adfærdsvanskeli gheder, forældrebedømt (Oppositional behavior, parent rated)	Lavere bedre Baseret på data fra: 212 patienter i 3 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)			Forskkel: SMD 0.64 lavere (CI 95% 0.95 lavere – 0.33 lavere)	Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig					
Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Oppositional behavior, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 227 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.81 lavere (CI 95% 1.11 lavere – 0.52 lavere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²⁰	Methylphenidat medfører muligvis en væsentlig forbedring af adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Livskvalitet forældre bedømt (Quality of life, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Højere bedre Baseret på data fra: 514 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.61 højere (CI 95% 0.42 højere – 0.8 højere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²²	Methylphenidat medfører sandsynligvis nogen forbedring af livskvalitet (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Vægttab (weightloss) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: Ændring i vægt (kg) Baseret på data fra: 805 patienter i 5 studier. ²³ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 1.92 lavere (CI 95% 2.45 lavere – 1.39 lavere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²⁴	Methylphenidat medfører sandsynligvis nogen vægttab målt efter afsluttet behandlingsforløb
Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) ²⁵ Behandlingsafslutning (End of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 2,604 patienter i 13 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)	Der blev rapporteret om 18 tilfælde af alvorlige skadevirkninger i interventionsgruppen, mens der var 10 tilfælde i kontrol gruppen.		Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater (kun 18 hændelser) ²⁷	Vi er usikre på forekomsten af alvorlige skadevirkninger da det kun blev rapporteret i 13 ud af 190 studier

1. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [280], [290], [350], [279], [259], [338], [339], [344], [340], [321], [255], [289], [278], [405], [252], [395], [399], [242]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til

interventionen.

2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [344], [289], [255]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [339], [278], [289], [255], [280], [395], [259], [392], [402], [242], [338], [279], [376], [350], [345], [321], [344], [399], [290]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [392], [321], [278], [259], [255], [339], [252]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [279], [373], [350], [278], [393], [307], [338], [287], [259], [399], [345], [395], [271], [339]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [340], [335], [353], [344], [242], [380], [373], [402], [300], [282], [237], [280], [278], [307], [249], [318], [314], [255], [251]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [300], [272], [255], [280], [370], [282], [279], [314], [252], [249], [338], [402], [307], [373], [399], [237], [405], [278], [353], [318], [376]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj, $1 \wedge 2$ 60%, , Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier nogen viser god effekt, andre ingen forskel. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [343], [342], [390], [354], [276]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [344], [280], [405]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [280], [380], [300]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
21. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [338], [370], [259]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i

reference brugt til interventionen.

22. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

23. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [340], [279], [338], [259], [252]. **Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.**

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

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

26. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [318], [350], [339], [345], [402], [252], [340], [279], [302], [393], [255], [259], [395],

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

Praktisk konsekvens	Ingen behandling med methylphenidat	Methylphenidat	Begge
 Mad og drikke		Indtages 1-3 gange om dagen, morgen og middag Indholdet må ikke tygges eller knuses.	
 Træning og aktiviteter		Anvendelse af methylphenidat kan medføre at sportsudøvere bliver diskvalificeret.	
 Rejse og transport		Præparatet kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.	

Referencer

350. Riggs PD, Winhusen T., Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S., Klein C., et al. : Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50(9):903-914 [Journal](#)

Fokuseret Spørgsmål

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Alvorlige skadevirkninger (Serious adverse events)</p> <p>Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.36 (CI 95% 1.17 – 1.57)</p> <p>Baseret på data fra 72,005 patienter i 2 studier. ¹</p> <p>(Observationelle studier)</p>	<p>12 per 1.000</p>	<p>16 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ²</p>	<p>Effekten af methylphenidat på alvorlige skadevirkninger er usikker</p>
<p>Forskel i højde (difference in height)</p> <p>Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 93 patienter i 2 studier. ³</p> <p>(Observationelle studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.93 lavere (CI 95% 2.61 lavere – 0.75 højere)</p>		<p>Meget lav på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effektestimater, på grund af alvorlig risiko for bias ⁴</p>	<p>Effekten på højde forskel er usikker</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [412] med inkluderede studier: Shyu 2015, Hemmer 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [359], [296],
2. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Vurderet til kritisk risiko for bias vha ROBINS-I. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [412] med inkluderede studier: Zhang 2010, Verret 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [382], [406],
4. **Risiko for bias: Alvorligt. Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

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

6.2. Atomoxetin 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

I Danmark er methylphenidat (MPH), atomoxetin (ATX) og lisdexamfetamin (LDX) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. Det er relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige.

Stærk anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grunding klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurderer behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

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

Praktiske Oplysninger

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

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

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

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

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

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Intervention: Atomoxetin
Sammenligning: Ingen behandling med atomoxetin

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 27 randomiseret forsøg [246][284][312][324][328][334][361][372][385][387][400][235][248][266][267][285][329][338][362][386][310][244][368][246][284][312][324][328][334][361][372][385][387][400] blev fundet via et review [308], 13 af studierne [235][248][266][267][285][329][338][362][386][310][244][368][369] blev fundet via NICE guideline [4], 1 af studierne via clinicaltrials.org [273] og de resterende 2 studier blev fundet i en opdateret søgning [297][384].

Gennemgang af evidensen

Patientpopulationen består af børn og unge med ADHD.

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

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Frafald pga bivirkninger (Dropout due to adverse events) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.44 (CI 95% 0.88 – 2.35) Baseret på data fra 3,184 patienter i 18 studier. ¹ (Randomiserede studier)	20 per 1.000 Forskæl: 9 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 27 flere)	29 per 1.000	Lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig risiko for bias ²	Atomoxetin påvirker muligvis ikke frafald pga bivirkninger målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Antal personer med vægttab (Number of patients with weightloss) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 3.36 (CI 95% 0.91 – 12.43) Baseret på data fra 475 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	6 per 1.000 Forskæl: 14 flere per 1.000 (CI 95% 1 færre – 69 flere)	20 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Atomoxetin øger sandsynligvis antal af personer med vægttab målt efter afsluttet behandlingsforløb i noget grad
Søvnforstyrrelse r (sleep)	Relative risiko 1.17 (CI 95% 0.66 – 2.08)	42	49	Moderat på grund af	Atomoxetin påvirker sandsynligvis ikke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>disturbances) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 1,205 patienter i 7 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>per 1.000</p> <p>Forskæl: 7 flere per 1.000 (CI 95% 14 færre – 45 flere)</p>	<p>per 1.000</p>	<p>alvorlig risiko for bias ⁶</p>	<p>søvnforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Angst (anxiety) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.14 (CI 95% 1.22 – 3.75) Baseret på data fra 476 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>68 per 1.000</p> <p>Forskæl: 78 flere per 1.000 (CI 95% 15 flere – 187 flere)</p>	<p>146 per 1.000</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁸</p>	<p>Atomoxetin øger sandsynligvis forekomsten af angst målt efter afsluttet behandlingsforløb i nogen grad</p>
<p>Appetitforstyrrelser (disturbances in appetite) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 3.18 (CI 95% 2.51 – 4.02) Baseret på data fra 3,897 patienter i 22 studier. ⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>50 per 1.000</p> <p>Forskæl: 109 flere per 1.000 (CI 95% 75 flere – 151 flere)</p>	<p>159 per 1.000</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁰</p>	<p>Atomoxetin medfører sandsynligvis en væsentlig forværring af appetitforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Ikke alvorlige bivirkninger, total (non-serious adverse events) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>					<p>Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimater</p>
<p>ADHD kernesymptomer, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 542 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskæl: SMD 0.43 lavere (CI 95% 0.72 lavere – 0.14 lavere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹²</p>	<p>Atomoxetin medfører sandsynligvis nogen forbedring af ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD</p>	<p>Målt med: ADHD-RS-IV</p>			<p>Moderat</p>	<p>Atomoxetin medfører</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>kernesymptomer, observeret bedømt (ADHD core symptoms, observer rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>total score Lavere bedre Baseret på data fra: 3,033 patienter i 19 studier. ¹³ (Randomiserede studier)</p>			<p>på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁴</p>	<p>sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (observeret bedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD core symptoms parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 1,160 patienter i 7 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)</p>			<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁶</p>	<p>Atomoxetin medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (oppositional, teacher rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Conners oppositional scale Lavere bedre Baseret på data fra: 225 patienter i 2 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)</p>			<p>Lav på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁸</p>	<p>Atomoxetin påvirker muligvis ikke adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (oppositional, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Conners oppositional scale Lavere bedre Baseret på data fra: 1,010 patienter i 7 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)</p>			<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektestimater ²⁰</p>	<p>Atomoxetin påvirker sandsynligvis ikke adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning</p>	<p>Målt med: CHIP, satisfaction score</p>			<p>Lav på grund af alvorlig risiko for</p>	<p>Atomoxetin påvirker muligvis ikke livskvalitet målt ved CHIP</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ning (end of treatment) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 385 patienter i 3 studier. ²¹ (Randomiserede studier)			bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²²	(satisfaction score) målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: Child health questionnaire, psychosocial score Baseret på data fra: 842 patienter i 4 studier. ²³ (Randomiserede studier)	Forskelle: MD 5.4 højere (CI 95% 3.12 højere – 7.68 højere)		Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²⁴	Atomoxetin medfører sandsynligvis nogen forbedring af livskvalitet målt ved child health questionnaire (psychosocial score) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Vægttab (weightloss) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: Mean change (kg) Baseret på data fra: 1,121 patienter i 5 studier. ²⁵ (Randomiserede studier)	Forskelle: MD 1.71 lavere (CI 95% 2.22 lavere – 1.2 lavere)		Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁶	Atomoxetin medfører sandsynligvis nogen forværring af vægttab målt efter afsluttet behandlingsforløb
Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 950 patienter i 6 studier. ²⁷ (Randomiserede studier)	Der blev ikke rapporteret om nogen alvorlige skadevirkninger i interventionen, hvorimod der blev rapportet om 4 skadevirkninger i kontrol gruppen		Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁸	Vi er usikre på forekomsten af alvorlige skadevirkninger da det kun blev rapporteret i 6 ud af 27 studier

- Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Martenyi 2010, Spencer 2002, Biederman 2002, Geller 2007, Newcorn 2008, Kelsey 2004, Block 2009, Takahashi 2009, Hervas 2014, Wehmeier 2014, Wilens 2011, Wehmeier 2011, Wehmeier 2012, Weiss 2005, Michelson 2001, Dittmann 2011, Allen 2005, Spencer 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [267], [362], [329], [361], [235], [297], [372], [338], [246], [400], [244], [285], [312], [387], [386], [384], [324], [385],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Wehmeier 2012, Gau 2007, Martenyi 2010, DellAgnello 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [266], [284], [385], [324],
- Risiko for bias: Ingen betydelig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Hervas 2014, Biederman 2002, Michelson 2001, Newcorn 2008, DellAgnello 2009, Wilens 2011, Gau 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [244], [338], [400], [284], [297], [329], [266],


6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Hervas 2014, Spencer 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [297], [361],
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Michelson 2001, DellAgnello 2009, Newcorn 2008, Takahashi 2009, Takahashi 2009, Gau 2007, Svanborg 2009a, Martenyi 2010, Spencer 2008, Geller 2007, Hervas 2014, Block 2009, Weiss 2005, Dittmann 2011, Montoya 2009, Escobar 2009, Block 2009, Takahashi 2009, Michelson 2002, Kelsey 2004, Biederman 2002, Kaplan 2004, Wehmeier 2012, Allen 2005, Spencer 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [246], [244], [273], [338], [334], [267], [329], [266], [328], [362], [235], [361], [324], [297], [385], [387], [372], [285], [284], [310], [368], [312],
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: DellAgnello 2009, Gau 2007, Michelson 2002, Brown 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [266], [284], [248], [328],
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [329], [328], [400], [372], [361], [324], [312], [385], [273], [310], [297], [334], [362], [284], [387], [368], [235], [244], [338]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Michelson 2002, DellAgnello 2009, Gau 2007, Biederman 2002, Brown 2006, Newcorn 2008, Michelson 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [248], [328], [329], [284], [266], [244], [338],
16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Gau 2007, DellAgnello 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [266], [284],
18. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Weiss 2005, Martenyi 2010, Michelson 2001, Gau 2007, Kaplan 2004, DellAgnello 2009, Montoya 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [387], [310], [324], [266], [329], [334], [284],
20. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
21. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Svanborg 2009, DellAgnello 2009, Escobar 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [266], [273], [369],
22. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
23. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Michelson 2001, Brown 2006, Newcorn 2008, Geller 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [338], [285], [248], [329],
24. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
25. Systematisk oversigtsartikel [413] med inkluderede studier: Spencer 2002, Weiss 2005, Geller 2007, Michelson 2001,

Block 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [329], [361], [387], [246], [285],

26. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

27. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [297], [361], [386], [368], [384], [385],

28. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Få hændelser og kun 6 ud af 27 studier afrapporterer på alvorlige skadevirkninger. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Ingen behandling med atomoxetin	Atomoxetin	Begge
 Mad og drikke		Indtages 1 gang om dagen, om morgenen Kapslerne bør synkes hele. Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene	

Referencer

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

6.3. Lisdexamfetamine/dexamfetamine 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

I Danmark er methylphenidat (MPH), atomoxetin (ATX) og lisdexamfetamin (LDX) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. Det er relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige.

Stærk anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundning klinisk vurdering og anamnese. Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

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

Praktiske Oplysninger

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

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelig virkning**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

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

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

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

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den fortsatte behandling [9].

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelig virkning**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

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

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Evidensen for det fokuserede spørgsmål består samlet af 12 randomiseret studier [259][258][281][243][247][270][286][337][348][357][358][391] fundet i et cochrane review [347]. En opdateret søgning bidrog ikke med yderligere studier.

Gennemgang af evidensen

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

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

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

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [347], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Lisdexamfetami ne/ dexamfetamine	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 6.19 (CI 95% 1.34 – 28.63) Baseret på data fra 1,149 patienter i 5 studier. ¹ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskæl: 317 flere per 1.000 (CI 95% 21 flere – 1,685 flere)	378 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Lisdexamfetamine/ dexamfetamine medfører sandsynligvis en væsentlig øget forekomst af appetitforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb
Søvnforstyrrelser (sleep disturbance) Behandlingsafslut ning (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 4.54 (CI 95% 1.81 – 11.41) Baseret på data fra 1,149 patienter i 5 studier. ³ (Randomiserede studier)	50 per 1.000 Forskæl: 177 flere per 1.000 (CI 95% 40 flere – 520 flere)	227 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Lisdexamfetamine/ dexamfetamine medfører sandsynligvis en væsentlig øget forekomst af søvnforstyrrelser målt efter afsluttet behandlingsforløb

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Lisdexamfetami- ne/ dexamfetamine	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Angst (Anxiety) Behandlingsafslut- ning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.14 (CI 95% 0.47 – 2.8) Baseret på data fra 68 patienter i 1 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>206 per 1.000</p> <p>Forskæl: 29 flere per 1.000 (CI 95% 109 færre – 371 flere)</p>	<p>235 per 1.000</p>	<p>Meget lav på grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p>	<p>Effekten på angst er usikker</p>
<p>Frafald pga. bivirkninger (Dropout due to an adverse event) Behandlingsafslut- ning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.02 (CI 95% 0.84 – 4.86) Baseret på data fra 1,176 patienter i 5 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>16 per 1.000</p> <p>Forskæl: 16 flere per 1.000 (CI 95% 3 færre – 62 flere)</p>	<p>32 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat⁸</p>	<p>Lisdexamfetamine/ dexamfetamine påvirker muligvis ikke frafald pga. bivirkninger målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad</p>
<p>Ikke-alvorlige bivirkninger, total (non- serious adverse events, total) Behandlingsafslut- ning (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>					<p>Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effekttestimat</p>
<p>ADHD kernesymptome r, observatør/ klinikerbedømt (ADHD symptom score, clinician/ investigator rated) Behandlingsafslut- ning (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 745 patienter i 3 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskæl: SMD 1.23 lavere (CI 95% 1.81 lavere – 0.65 lavere)</p>		<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁰</p>	<p>Lisdexamfetamine/ dexamfetamine medfører sandsynligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (observatør/kliniker bedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>ADHD kernesymptome r, lærerbedømt (ADHD core symptom, teacher rated)</p>	<p>Baseret på data fra: 68 patienter i 2 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskæl: SMD 0.8 lavere (CI 95% 1.29 lavere – 0.3 lavere)</p>		<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat¹²</p>	<p>Lisdexamfetamine/ dexamfetamine medfører muligvis en væsentlig forbedring af ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) målt efter afsluttet</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kontrol	Intervention Lisdexamfetamine/ dexamfetamine	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Behandlingsafslutning (end of treatment) 9 Kritisk					behandlingsforløb
Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 309 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)		Forskkel: MD 0.1 lavere (CI 95% 3.26 lavere – 3.06 højere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁴	Lisdexamfetamine/dexamfetamine påvirker muligvis ikke livskvalitet målt efter afsluttet behandlingsforløb i betydelig grad
Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (Oppositional, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 210 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)		Forskkel: MD 3.5 lavere (CI 95% 4.6 lavere – 2.4 lavere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ¹⁶	Lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører muligvis nogen forbedring i adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD symptom score, parent rated) Behandlingsafslutning (end of treatment) 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 514 patienter i 3 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)		Forskkel: SMD 0.69 lavere (CI 95% 1.36 lavere – 0.03 lavere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁸	Lisdexamfetamine/dexamfetamine medfører muligvis en væsentlig forbedring i ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) målt efter afsluttet behandlingsforløb
Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) Behandlingsafslutning (end of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 880 patienter i 6 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)		Der blev ikke rapportert om nogen skadevirkning i enten interventionsgruppen eller kontrol gruppen	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ²⁰	Vi er usikre på forekomsten af alvorlige skadevirkninger da det kun blev rapporteret i 6 ud af 12 studier

1. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Findling 2011, Biederman 2007b, Coghill 2013, Ramtvedt

2013, Wigal 2009a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [348], [243], [259], [281], [391],

2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Findling 2011, Ramtvedt 2013, Wigal 2009a, Biederman 2007b, Coghill 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [243], [259], [391], [281], [348],

4. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Ramtvedt 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [348],

6. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

7. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Borchering 1990, Findling 2011, Biederman 2007b, Wigal 2009a, Coghill 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [247], [391], [281], [243], [259],

8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

9. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Findling 2011, Wigal 2009a, Coghill 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [391], [281], [259],

10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

11. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Nemzer 1986, Donnelly 1989. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [337], [270],

12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Få patienter (68). **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

13. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Findling 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [281],

14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

15. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [258]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Alvorligt.**




17. Systematisk oversigtsartikel [414] med inkluderede studier: Biederman 2007b, Coghill 2013, Nemzer 1986. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [337], [243], [259],

18. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

19. Systematisk oversigtsartikel **Understøttende referencer:** [281], [247], [391], [258], [337], [286],

20. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater:**

Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt. Kun 6 ud af 12 studier afrapporterer alvorlige skadevirkninger. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Ingen behandling med lisdexamfetamine/dexamfetamine	Lisdexamfetamine/dexamfetamine	Begge
 <p>Mad og drikke</p>			<p>Kapslerne kan synkes hele.</p> <p>Kapslerne kan åbnes. Indholdet opløses i et glas vand eller blandes med lidt blød mad - fx yoghurt eller æblemos, umiddelbart før indtagelse</p>
 <p>Træning og aktiviteter</p>			<p>Anvendelse af dexamfetamin medfører at sportsudøvere bliver diskvalificeret</p>
 <p>Rejse og transport</p>			<p>Præparatet kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.</p>

Referencer

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

6.4. Methylphenidat versus atomoxetin 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

I Danmark er methylphenidat (MPH), atomoxetin (ATX) og lisdexamfetamin (LDX) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. Det er relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige.

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til det fortsatte behandlingsforløb [9].

Praktiske Oplysninger

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

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger Der blev ikke fundet nogen klinisk relevant forskel på ADHD kernesymptomer mellem præparaterne. Der blev ikke rapporteret om nogen forskel i forekomsten af alvorlige skadevirkninger, appetit - og søvnforstyrrelser eller vægttab mellem præparaterne.	Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ
Kvaliteten af evidensen Kvaliteten af evidensen er lav	Lav
Patientpræferencer Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.	Betydelig variation er forventet eller usikker

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål består samlet set af 15 randomiserede forsøg [338][383][356][404][367][315][313][283][355][363][253][240][364][407][352], hvoraf 11 studier [338][383][356][404][367][315][313][283][355][363][253] blev fundet i et systematisk review [322], og de resterende 4 studier [240][364][407][352] blev fundet i en opdateret søgning.

Gennemgang af evidens

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

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

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

En del af studierne er inkluderet i de inkluderede systematiske oversigtsartikler [322], hvorfra informationer om resultater og risk of bias vurderinger er benyttet. For de resterende studier kan disse informationer tilgås på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Vægttab (Weight loss) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.47 – 1.87) Baseret på data fra 369 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>54 per 1.000</p> <p>Forskæl: 3 færre per 1.000 (CI 95% 29 færre – 47 flere)</p>	<p>51 per 1.000</p> <p>Forskæl: 3 færre per 1.000 (CI 95% 29 færre – 47 flere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²</p>	<p>Der er muligvis ingen forskel i vægttab imellem methylphenidat og atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.85 – 1.26) Baseret på data fra 3,326 patienter i 12 studier. ³ (Randomiserede studier)</p>	<p>168 per 1.000</p> <p>Forskæl: 7 flere per 1.000 (CI 95% 25 færre – 44 flere)</p>	<p>175 per 1.000</p> <p>Forskæl: 7 flere per 1.000 (CI 95% 25 færre – 44 flere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁴</p>	<p>Der er muligvis ingen forskel i appetitforstyrrelser mellem methylphenidat og atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Alvorlige skadevirkninger (Severe adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.54 (CI 95% 0.15 – 16.11) Baseret på data fra 1,649 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>3 per 1.000</p> <p>Forskæl: 2 flere per 1.000 (CI 95% 3 færre – 45 flere)</p>	<p>5 per 1.000</p> <p>Forskæl: 2 flere per 1.000 (CI 95% 3 færre – 45 flere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁶</p>	<p>Der er muligvis ingen betydelig forskel i antallet af alvorlige skadevirkninger mellem methylphenidat og atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Frafald pga bivirkninger (Dropout due to adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.63 – 1.12) Baseret på data fra 3,099 patienter i 13 studier. ⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>67 per 1.000</p> <p>Forskæl: 11 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 8 flere)</p>	<p>56 per 1.000</p> <p>Forskæl: 11 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 8 flere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸</p>	<p>Der er muligvis ingen forskel i frafald på grund af bivirkninger målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Søvnforstyrrelser (Sleep disturbance) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.24 (CI 95% 1.72 – 2.92) Baseret på data fra 3,556 patienter i 13 studier. ⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>47 per 1.000</p> <p>Forskæl: 58 flere per 1.000 (CI 95% 34 flere – 90 flere)</p>	<p>105 per 1.000</p> <p>Forskæl: 58 flere per 1.000 (CI 95% 34 flere – 90 flere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰</p>	<p>Methylphenidat øger muligvis risikoen for søvnforstyrrelse i nogen grad sammenlignet med atomoxetin målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ikke alvorlige bivirkninger (non-serious adverse events) Behandlingsafslut ning (End of treatment)					Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimant
6 Vigtig					
ADHD kernesymptome r, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher-rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment)	Baseret på data fra: 326 patienter i 4 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.18 lavere (CI 95% 0.41 lavere – 0.04 højere)		Lav på grund af meget alvorlig risiko for bias ¹²	Der er muligvis ingen betydelig forskel i ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb
9 Kritisk					
ADHD kernesymptome r, observatørbedø mt (ADHD core symptoms, observer-rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment)	Baseret på data fra: 2,878 patienter i 8 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.22 lavere (CI 95% 0.39 lavere – 0.05 lavere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁴	Der er muligvis ingen betydelig forskel i ADHD kernesymptomer (observatørbedømt) mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb
9 Kritisk					
ADHD kernesymptome r, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent-rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment)	Baseret på data fra: 1,257 patienter i 7 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.18 lavere (CI 95% 0.32 lavere – 0.04 lavere)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimant ¹⁶	Der er sandsynligvis ingen betydelig forskel i ADHD kernesymptomer (forældre bedømt) mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb
6 Vigtig					
Livskvalitet (Quality of life)	Målt med: Ændring i Child health and illness profile-	5.4	7.8	Lav på grund af meget	Der er muligvis ingen betydelig forskel i

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Methylphenidat	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig	child edition (CHIP-CE) total Skala: 0 – 100 Lavere bedre Baseret på data fra: 386 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	(gennemsnit)	(gennemsnit)	alvorlig upræcist effekt estimat ¹⁸	livskvalitet mellem atomoxetin og methylphenidat målt efter afsluttet behandlingsforløb
Adfærdsvanskeligheder, lærerbedømt (Behavioral difficulties, teacher rated) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved behandlingsafslutning
Adfærdsvanskeligheder forældrebedømt (Behavioral difficulties, parent rated) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder (forældrebedømt) ved behandlingsafslutning
Angst (Anxiety) Behandlingsafslutning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde angst ved behandlingsafslutning

- Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Yildiz 2011, Cetin 2015, Kratochvil 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [253], [315], [404],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Selektiv rapportering af outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Kratochvil 2002, Sangal 2006, Garg 2014, Kemner 2005, Starr 2005, Newcorn 2008, Wang 2007, Shang 2015, Zhu 2017, Su 2016, Cetin 2015, Yildiz 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [404], [253], [338], [315], [367], [352], [383], [283], [363], [313], [356], [407],
- Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier. **Manglende**

overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt. Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Kemner 2005, Wang 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [383], [313],

6. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Retningen af effekten er ikke konsistent imellem de inkluderede studier. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

7. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Garg 2014, Shang 2015, Kratochvil 2002, Su 2016, Zhu 2017, Bedard 2015, Newcorn 2008, Cetin 2015, Yildiz 2011, Kemner 2005, Sangal 2006, Schulz 2012, Starr 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [313], [253], [407], [315], [352], [355], [356], [363], [338], [367], [240], [283], [404],

8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

9. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Yildiz 2011, Zhu 2017, Wang 2007, Garg 2014, Kemner 2005, Newcorn 2008, Su 2016, Shang 2015, Starr 2005, Stein 2015, Cetin 2015, Kratochvil 2002, Sangal 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [352], [407], [367], [283], [253], [313], [338], [404], [315], [383], [364], [363], [356],

10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.

11. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Garg 2014, Shang 2015, Cetin 2015, Yildiz 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [356], [404], [253], [283],

12. **Risiko for bias: Meget alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Manglende blinding, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

13. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Schulz 2012, Kemner 2005, Shang 2015, Starr 2005, Bedard 2015, Newcorn 2008, Kratochvil 2002, Wang 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [240], [338], [356], [355], [313], [315], [363], [383],


14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

15. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Newcorn 2008, Yildiz 2011, Kratochvil 2002, Zhu 2017, Garg 2014, Shang 2015, Wang 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [407], [356], [404], [338], [383], [283], [315],

16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

17. Systematisk oversigtsartikel [415] med inkluderede studier: Newcorn 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [338],

18. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Atomoxetin	Methylphenidat	Begge
 Mad og drikke	Indtages 1 gang om dagen, om morgenen	Indtages 1-3 gange om dagen, morgen og middag	
	Kapslerne bør synkes hele	Indholdet må ikke tygges eller knuses.	
	Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene		



Rejse og transport

Præparatet kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.



Træning og aktiviteter

Anvendelse af methylphenidat medfører at den sportsudøvende bliver diskvalificeret.

Referencer

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

6.5. Atomoxetin versus lisdexamfetamin/dexamfetamin 2018

Baggrund for valg af spørgsmål

I Danmark er methylphenidat (MPH), atomoxetin (ATX) og lisdexamfetamin (LDX) godkendt til behandling af 6-18-årige børn og unge med ADHD. Det er relevant at undersøge evidensen for, om de positive effekter og bivirkningerne af disse tre typer medicin er forskellige eller sammenlignelige.

Svag anbefaling

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

Anbefaling tilføjet i 2018

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

Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandling [9].

Praktiske Oplysninger

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

Nøgleinformationer

Gavnige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Lisdexamfetamin medfører muligvis nogen forbedring af ADHD kernesymptomer (observatørbedømt) sammenlignet med atomoxetine, undersøgt ved et korttidsstudie af 9 ugers varighed. Lisdexamfetamin har en relativ hurtig indsættende

effekt, hvorimod effekten af atomoxetine først indtræder efter flere dage til uger. På baggrund af det inkluderede evidens er det uklart om de estimerede effektstørrelser fastholdes ved længerevarende behandling ud over 9 uger. Det er dog den kliniske vurdering, at begge præparater vil have en ligestillet effekt på ADHD kernesymptomer over tid.

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

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen er lav

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Valg af præparat vil afhænge af individuelle forskelle og præferencer.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er ét randomiseret forsøg fundet i søgningen foretaget i 2014 [268]. Den opdaterede søgning i 2017 fandt ingen nye studier. Anbefalingen tager derved udgangspunkt i det samme studie som blev fundet ved første søgning, der omhandler brugen af atomoxetine versus lisdexamfetamine. Der blev ikke fundet studier omhandlende brug af dexamfetamine versus atomoxetine.

Gennemgang af evidens

Studiet af Dittmann et al. 2013 [268] inkluderer kun patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på MPH. Der er således tale om en selekteret patientgruppe.

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

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Lisdexamfetami ne	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Alvorlige skadevirkninger (Serious adverse events) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.55 (CI 95% 0.16 – 1.82) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>55 per 1.000</p> <p>Forskel: 25 færre per 1.000 (CI 95% 46 færre – 45 flere)</p>	<p>30 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat²</p>	<p>Der er muligvis ikke forskel i forekomsten af alvorlige skadevirkninger</p>
<p>Frafald total (Dropout in total) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.19 (CI 95% 0.49 – 2.93) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>63 per 1.000</p> <p>Forskel: 12 flere per 1.000 (CI 95% 32 færre – 122 flere)</p>	<p>75 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁴</p>	<p>Atomoxetin påvirker muligvis ikke frafald i betydelig grad sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Appetitforstyrrelser (Disturbance in appetite) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.23 – 0.72) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>258 per 1.000</p> <p>Forskel: 152 færre per 1.000 (CI 95% 199 færre – 72 færre)</p>	<p>106 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁶</p>	<p>Atomoxetin medfører muligvis færre appetitforstyrrelser sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Vægttab (Decreased weight) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.31 (CI 95% 0.15 – 0.63) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>219 per 1.000</p> <p>Forskel: 151 færre per 1.000 (CI 95% 186 færre – 81 færre)</p>	<p>68 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat⁸</p>	<p>Atomoxetin medfører muligvis mindre forekomst af vægttab sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>
<p>Søvnløshed (Sleep disturbance) Behandlingsafslutning (End of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.51 (CI 95% 0.22 – 1.16) Baseret på data fra 262 patienter i 1 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>117 per 1.000</p> <p>Forskel: 57 færre per 1.000 (CI 95% 91 færre – 19 flere)</p>	<p>60 per 1.000</p>	<p>Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat¹⁰</p>	<p>Atomoxetin nedsætter muligvis forekomsten af søvnløshed i nogen grad sammenlignet med lisdexamfetamine målt efter afsluttet behandlingsforløb</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Lisdexamfetami ne	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ikke-almvordige bivirkninger (None-severe adverse events) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 6 Vigtig					Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effekttestimat
ADHD kernesymptome r observatør/ kliniker bedømt (ADHD core symptoms, observer-rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 9 Kritisk	Målt med: ADHD-RS, total Lavere bedre Baseret på data fra: 259 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 6.2 højere (CI 95% 3.23 højere – 9.17 højere)		Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Atomoxetin medfører muligvis nogen forværring af ADHD kernesymptomer (observatør/kliniker bedømt) sammenlignet med lisdexamfetamine efter endt behandling
ADHD kernesymptome r, lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 9 Kritisk					Vi fandt ingen studier, der opgjorde ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) ved behandlingsafslutning
ADHD Kernesymptome r, forældre bedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde ADHD kernesymptomer (forældrebedømt) ved behandlingsafslutning
Adfærdsvanskeli gheder, forældrebedømt					Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Lisdexamfetami ne	Intervention Atomoxetin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(Behavioral difficulties, parent rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 6 Vigtig					(forældrebedømt) ved behandlingsafslutning
Adfærdsvanskeli gheder, lærerbedømt (Behavioural difficulties, teacher rated) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde adfærdsvanskeligheder (lærerbedømt) ved behandlingsafslutning
Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet ved behandlingsafslutning
Angst (Anxiety) Behandlingsafslut ning (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde angst ved behandlingsafslutning

1. Systematisk oversigtsartikel [417] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [268],
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [417] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [268],
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [417] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [268],
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [417] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i

reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [268],


8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

9. Systematisk oversigtsartikel [417] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen. Understøttende referencer:** [268],

10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

11. Systematisk oversigtsartikel [417] med inkluderede studier: Dittmann 2013. **Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen. Understøttende referencer:** [268],

12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Lisdexamfetamine	Atomoxetin	Begge
 Mad og drikke	<p>Kapslerne kan synkes hele.</p> <p>Kapslerne kan åbnes. Indholdet opløses i et glas vand eller blandes med lidt blød mad - fx yoghurt eller æblemos, umiddelbart før indtagelse</p>	<p>Indtages 1 gang om dagen, om morgenen</p> <p>Kapslerne bør synkes hele</p> <p>Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene</p>	

Referencer

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

6.6. Guanfacin versus atomoxetin 2020

Baggrund for valg af spørgsmål

Guanfacin (fx Intuniv®) er et godkendt ikke-centralstimulerende præparat til behandling af ADHD. Guanfacin er indiceret til behandling af ADHD hos børn og unge i alderen fra det fyldte 6. år og til det fyldte 18. år, hvor centralstimulerende ikke er egnet, ikke kan tolereres eller har vist sig at være ineffektivt [274]. I forhold til placering i behandlingen i Danmark er viden om effekten og bivirkninger af guanfacin over for atomoxetin ikke klarlagt, hvilket udgør rationale for at stille dette fokuserede spørgsmål.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde guanfacin eller atomoxetin til børn og unge mellem 6 og 18 år med ADHD med og uden komorbiditet, hvor centralstimulerende ikke tåles, ikke er egnet eller har vist sig ineffektivt.

Anbefaling tilføjet i 2020

Da der ikke ses nogen væsentlige forskelle på hverken klinisk effekt eller bivirkninger mellem guanfacin og atomoxetin, er der ikke noget grundlag for at anbefale det ene præparat frem for det andet. Valget vil bero på en individuel vurdering af den enkelte patient.

Farmakologisk behandling af børn og unge med ADHD skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8].

Ved opstart skal speciallægen fastlægge en behandlingsplan, med kontroller efter hver dosisjustering, med det formål at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Speciallægen skal derudfra tage stilling til den fortsatte behandling. For farmakologisk behandling med både guanfacin og atomoxetin gælder det, at de skal anvendes som en del af et omfattende behandlingsprogram for ADHD, der typisk omfatter psykoedukation, pædagogisk og social behandling.

Nøgleinformationer**Gavnlig og skadelig virkning**

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der sås ikke væsentlig forskel på forekomsten af både alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger mellem guanfacin og atomoxetin, dog med en vis usikkerhed på grund af lav tiltro til estimatet da der her kun var et studie [297], der havde undersøgt dette og at estimatet derfor var upræcist. Der sås nogen øget forekomst af forbedret funktionsniveau i guanfacin-gruppen, sammenlignet med atomoxetin, med lav tiltro til estimatet på grund af upræcist effektestimater. Der sås ingen væsentlig forskel på effekten på klinikerbedømte kernesymptomer mellem de to behandlinger.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes alvorlige bivirkninger, klinikerbedømt funktionsniveau samt klinikerbedømte kernesymptomer var lav, på baggrund af nedgraderinger for upræcise effektestimater, manglende overførbarhed på baggrund af indirekte sammenligninger samt på baggrund af alvorlig risiko for bias i mange af de inkluderede studier. Ligeledes var tiltroen lav til de vigtige outcomes ikke-alvorlige bivirkninger, frafald på grund af bivirkninger samt forældrebedømte kernesymptomer tiltroen til estimatet lavt på baggrund af upræcise effektestimater, manglende overførbarhed på baggrund af indirekte sammenligninger samt på baggrund af alvorlig risiko for bias i mange af de inkluderede studier. For lærerbedømte kernesymptomer var tiltroen til estimatet meget lavt da konfidensintervallet for dette outcome NMA krydser en af de fastsatte grænser for den kliniske vigtige effektzone (-0,2; 0,2) i den netværksmetaanalyse [260], i tillæg til de samme problemer som de øvrige outcomes havde.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen forventer ikke betydelig variation i patientpræferencer i forhold til valget mellem guanfacin og atomoxetin, baseret på klinisk erfaring. For nogle børn og deres familier vil der være forbehold for at anvende et præparat der indebærer risiko for vægtøgning som bivirkning, som ved guanfacin, mens der for andre børn og deres familier vil være forbehold for at anvende et præparat med risiko for væggtab som bivirkning, som ved atomoxetin.

Ved behandling med atomoxetin kan originalpræparatet være en økonomisk belastning for en del familier. For at kunne modtage forhøjet tilskud til originalpræparat kræves afprøvning af to væsentlig billigere kopipræparater med henblik på at undersøge intolerabilitet (bivirkninger). Disse forhold kan have indflydelse på valget af atomoxetin.

Andre overvejelser

Ved opstart skal speciallægen fastlægge en behandlingsplan, med kontroller efter hver dosisjustering, med det formål at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Speciallægen skal derudfra tage stilling til den fortsatte behandling.

For begge præparater gælder at der ved kendt kardiovaskulære sygdom skal udvises særlig forsigtighed ved behandlingen, som skal monitoreres ugentligt under dosistitrering og herefter hver 3. måned det første år (for guanfacin) og hver 6. måned efter et års behandling.

Ved nedsat lever- og eller nyrefunktion kan det være nødvendigt at nedsætte dosis ved valg af guanfacin.

Ved behandlingsafslutning med guanfacin skal man være opmærksom på at der i sjældne tilfælde kan opstå en øgning af blodtryk ved seponering, hvorfor det anbefales at monitorere dette.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der fra arbejdsgruppen lagt vægt på, at der ikke er fundet tilstrækkelig evidens til at anbefale det ene præparat frem for det andet. Sammenligningen af de to præparater viser, at guanfacin muligvis medfører nogen forbedring af klinikerbedømt funktionsniveau sammenlignet med atomoxetin, men med usikkerhed på grund af lav tiltro til estimatet med manglende overførbare da estimatet er baseret på indirekte sammenligninger i en netværksmetaanalyse samt på grund af de brede konfidensintervaller, sammenholdt usikkerheden i fundet af ingen betydelige forskelle i alvorlige bivirkninger samt ikke-alvorlige bivirkninger på grund af den lave tiltro til evidensen. Samlet set resulterer dette i en svag anbefaling for brugen af enten guanfacin eller atomoxetin. Valget af præparat vil afhænge af en individuel klinisk vurdering af den enkelte patient.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Børn og unge fra det fyldte 6.år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet, hvor centralstimulerende behandling ikke er egnet, ikke kan tolereres eller har vist sig at være ineffektivt

Intervention: Guanfacin

Sammenligning: Atomoxetin

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review [260], der præsenterer netværksmetaanalyser, baseret på placebo kontrollerede randomiserede forsøg, for fem effektmål (funktionsniveau, kernesymptomer og frafald). Desuden er identificeret et randomiseret head to head studie [297], der bidrager med estimater på to effektmål (bivirkninger).

Vi foretog en opfølgende systematisk litteratursøgning efter primær studier fra slutsøgedatoen fra det systematiske review af Cortese 2018 [260] (april 2017). Denne søgning blev udført oktober 2019, og identificerede ikke yderligere studier med direkte sammenligning af guanfacin versus atomoxetin.

Evidensgrundlaget for dette fokuserede spørgsmål er således et systematisk review [260] og et randomiseret studie [297], der begge undersøger guanfacin som intervention sammenlignet med atomoxetin til børn med ADHD i alderen 6-17 år. Flow charts findes [her](#).

Gennemgang af evidensen:

Den metodologiske kvalitet af det systematiske review [260] er meget høj, vurderet med måleværktøjet AMSTAR (se [AMSTAR vurdering](#)). Cortese reviewet præsenterer systematiske litteratursøgninger, fastsatte inklusions- og eksklusionskriterier, samt detaljerede beskrivelser af kvaliteten af de inkluderede primærstudier, vurderet med Cochrane's risiko for bias værktøj.

Cortese reviewet anvender endvidere GRADE metoden til at vurdere evidensen for og tiltroen til hvert effektmål på tværs af studier, præsenteret i netværksmetaanalyser. Doseringer for aktiv præparat fra individuelle studier der indgår i

netværksmetaanalyserne følger FDA anbefalede terapeutiske intervaller (1-4 mg/dag for guanfacin, og 0,5-1,8 mg/kg/dag for atomoxetin).

For de kritiske outcomes klinikerbedømte kernesymptomer og alvorlige bivirkninger sås der ingen væsentlig forskel mellem de to præparater, og tiltroen til evidensen var lav. For det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau sås der en mulig mindre forskel i effekten favoriserende guanfacin, med lav tiltro til estimatet. Der sås ingen væsentlig forskel på forekomsten af ikke-alvorlige bivirkninger mellem de to præparater og et usikkert estimat omkring frafald på grund af bivirkninger. På de lærerbedømte kernesymptomer sås der en lille effektforskel favoriserende atomoxetin, mens der for forældrebedømte kernesymptomer sås en lille effektforskel favoriserende guanfacin, med lav tiltro til begge estimater. Ingen studier rapporterede selv-eller forældrerapporteret funktionsniveau eller livskvalitet.

Netværksmetaanalyser blev udarbejdet under antagelse af sammenlignelige heterogenitetsparametre (Frequentist framework) på tværs af alle sammenligninger og hvor der tages højde for mulige korrelationer induceret af de multiarm-studier der indgår i netværksmetaanalysen.

Herefter foretoges indirekte sammenligninger af poolede parvise resultater for de enkelte outcomes.

Til vurdering af tiltroen til effektestimater for de enkelte outcomes anvendtes GRADE metoden. De enkelte estimater i netværksmetaanalysen blev sammenholdt med estimaterne fra parvise metaanalyser som test for at der er overensstemmelse.

Estimaterne er præsenteret som odds ratio for binære outcomes og SMD for kontinuære outcomes med 95% konfidensinterval for alle sammenligninger. Odds ratio estimater > 1.00, og SMD estimater > 0.00 betyder at Guanfacin har en større effekt end Atomoxetin på pågældende outcome.





Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Guanfacin	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Alvorlige bivirkninger (serious adverse events)¹ 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 4.91 (CI 95% 0.24 – 101.2) Baseret på data fra 226 patienter i 1 studier.² (Randomiserede studier)</p>	<p>0 per 1.000</p>	<p>20 per 1.000</p>	<p>Lav Meget alvorligt upræcist effektestimat, kun et studie³</p>	<p>Der er lille eller ingen forskel på alvorlige bivirkninger ved guanfacin sammenlignet med atomoxetin</p>
<p>Funktionsniveau klinikerbedømt (Function, clinician rated)⁴ Målt med CGI-I; andel af patienter med forbedring af CGI-I score på 1-2; 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 1.59 (CI 95% 0.82 – 3.12) Baseret på data fra patienter i 9 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>			<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effektestimat⁶</p>	<p>Guanfacin medfører muligvis nogen forbedring af klinikerbedømt funktionsniveau sammenlignet med atomoxetin. Estimat baseret på netværksmetaanalyse.</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Guanfacin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ikke- alvorlige bivirkninger (Adverse events) 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.14 (CI 95% 0.97 – 1.34) Baseret på data fra 226 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	679 per 1.000 Forskel: 95 flere per 1.000 (CI 95% 20 færre – 231 flere)	774 per 1.000	Lav Kun data fra ét studie, på grund af manglende overførbarehed ⁸	Guanfacin påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af ikke- alvorlige bivirkninger sammenlignet med atomoxetin i betydelig grad
Frafald grundet bivirkninger (Drop-outs due to adverse events) ⁹ Andel af patienter der stopper behandling indenfor 12 uger efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment) 6 Vigtig	Odds ratio 1.75 (CI 95% 0.68 – 4.55) Baseret på data fra patienter i 20 studier. ¹⁰			Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig risiko for bias ¹¹	Guanfacin medfører muligvis nogen forværring af frafald grundet bivirkninger (drop-outs due to adverse events). Estimat baseret på netværksmetaanalyse.
ADHD kernesymptomer klinikerbedømt (ADHD core symptoms, clinician rated) symptoms 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: patienter i 28 studier. ¹²	Forskel: SMD 0.11 højere (CI 95% 0.09 lavere – 0.32 højere)		Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig risiko for bias ¹³	Der er muligvis ingen forskel på effekten af guanfacin og atomoxetin på klinikerbedømte kernesymptomer. Estimat baseret på netværksmetaanalyse.
ADHD kernesymptome r lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Målt med ADHD- RS; 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment)	Baseret på data fra: patienter i 4 studier. ¹⁴	Forskel: SMD 0.31 højere (CI 95% 0.79 lavere – 1.42 højere)		Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af upræcist effekttestimat ¹⁵	Guanfacin medfører muligvis en væsentlig reduktion af lærerbedømte kernesymptomer sammenlignet med atomoxetin. Estimat baseret på netværksmetaanalyse.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Guanfacin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig ADHD kernesymptome r forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Målt med ADHD- RS; 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment)	Baseret på data fra: patienter i 10 studier. ¹⁶	Forskel: SMD 0.37 lavere (CI 95% 1.06 lavere – 0.31 højere)		Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbare, på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af upræcist effektestimater ¹⁷	Guanfacin er muligvis mindre effektivt i at reducere forældrebedømte kernesymptomer sammenlignet med atomoxetin. Estimat baseret på netværksmetaanalyse.
6 Vigtig Funktionsniveau selvrapporteret (Function, selfreported) Målt med CGI-S self report; 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment)	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome	
6 Vigtig Funktionsniveau forælderreport eret (Function, parent rated) Målt med WFIR- P; 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment)	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.			CI 95%	Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome
6 Vigtig Livskvalitet selvrapporteret (Quality of Life, selfreported) Målt med EQ-5D; 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Atomoxetin	Intervention Guanfacin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
start of treatment) 6 Vigtig Livskvalitet forældrebedømt (Quality of Life, parent rated) 3-6 mdr efter behandlingsstart (3-6 mo. after start of treatment) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome

1. Præsenterede absolutværdier er baseret på risk difference estimater.
2. Primærstudie[297]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Data fra et studie, brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. For outcome ADHD funktionsniveau ('klinisk global forbedring' (CGI-I, kliniker bedømt)), repræsenterer det dikotome estimat andelen af deltagere der opnåede en forbedring af CGI-I-scoren på 1-2. CGI-I skala går fra 1 til 7, laveste værdi er udtryk for størst forbedring.
5. Systematisk oversigtsartikel [260]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Ingen direkte evidens. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
7. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [297]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** på grund af for høj dosering. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie.
9. Defineret som andelen af patienter, der af en hvilken som helst grund forlod undersøgelsen i løbet af de første 12 uger af behandlingen.
10. Systematisk oversigtsartikel [260]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Risiko for bias: Alvorligt.** På grund af at >50% af inkluderede sammenligninger i NMA har moderat Risk of Bias, på grund af [grund]. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.**
12. Systematisk oversigtsartikel [260]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Risiko for bias: Alvorligt.** På grund af at >50% af inkluderede sammenligninger i NMA har moderat Risk of Bias. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** På grund af at >50% af inkluderede sammenligninger i NMA er baseret på indirekte evidens, og direkte sammenligninger ikke tilgængelige.
14. Systematisk oversigtsartikel [260]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Risiko for bias: Alvorligt.** På grund af at >50% af inkluderede sammenligninger i NMA har moderat Risk of Bias. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** På grund af at konfidensintervallet fra NMA krydser en af de fastsatte grænser for den kliniske vigtige effektzone (-0,2; 0,2).
16. Systematisk oversigtsartikel [260]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Risiko for bias: Alvorligt.** På grund af at >50% af inkluderede sammenligninger i NMA har moderat Risk of Bias. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** På grund af at >50% af inkluderede sammenligninger i NMA er baseret på indirekte evidens, og direkte sammenligninger ikke tilgængelige.

Praktisk konsekvens	Atomoxetin	Guanfacin	Begge
 Medicineringsrutine	<p>Indtages oralt 1 gang om dagen, om morgenen.</p> <p>Kapslerne bør synkes hele. Kapslerne bør ikke åbnes, da indholdet irriterer øjnene. Findes også som oral opløsning. Efter åbning: Kan opbevares i højst 45 dage.</p>	<p>Intuniv tages en gang dagligt enten om morgenen eller om aftenen. Intuniv må ikke knuses, tygges eller knækkes, før den sluges, da dette øger hastigheden af guanfacinfrigørelsen. Behandlingen anbefales kun for børn, der er i stand til at sluge tabletten hel uden problemer. Guanfacin absorberes let, og de maksimale plasmakoncentrationer nås ca. 5 timer efter oral administration til pædiatriske patienter.</p>	
 Bivirkninger, interaktioner og modgift	<p>Meget almindelige og almindelige bivirkninger</p> <p>Nedsat appetit; Kvalme, mavesmerter, opkastning; Forhøjet blodtryk, hurtigere puls; Hovedpine; Søvnighed, træthed; Vægttab, forstoppelse; Angst, depression, humørsvingninger, irritabilitet, svimmelhed, søvnliggende sløvhedstilstand, søvnløshed, tics, uro og rastløshed; Øvrige: Betændelse i huden, hudkløe, forstørrede pupiller.</p> <p>For særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen af Intuniv henvises til produktinformation: http://min.medicin/praeparater/4026</p>	<p>Meget almindelige og almindelige bivirkninger</p> <p>Nedsat appetit; Depression, angst, affektlabilitet, søvnproblemer, mareridt; Sedation, svimmelhed, letargi; Bradykardi; Opkastning, diarré, kvalme, forstoppelse, mavebesvær, mundtørhed; Øvrige: Udslæt, enurese, træthed, irritabilitet, nedsat blodtryk, vægtøgning</p> <p>For særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen af Intuniv henvises til produktinformation: https://www.en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information_da.pdf</p>	
 Rejse og transport	<p>Atomoxetin kan forårsage svimmelhed og døsigthed. Dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller cykle i moderat til svær grad. Patienter bør advares om disse mulige virkninger og rådes til at undgå disse aktiviteter, hvis de er påvirket.</p>	<p>Intuniv kan forårsage svimmelhed og døsigthed. Disse virkninger opstår primært ved behandlingsstart, og kan forekomme mindre hyppigt, når behandlingen fortsættes. Der er også blevet observeret synkope. Det kan også påvirke evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller cykle i moderat til svær grad. Patienterne bør advares om disse mulige virkninger og rådes til at undgå disse aktiviteter, hvis de er påvirket.</p>	
 Mad og drikke	<p>Kan indtages i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.</p>	<p>Intuniv kan administreres sammen med eller uden mad, men må ikke administreres sammen med måltider med et højt fedtindhold på grund af den øgede eksponering, da det</p>	

er blevet vist, at måltider med højt fedtindhold har en signifikant virkning på absorptionen af guanfacin. Intuniv må ikke administreres sammen med grapefrugtjuice.

Referencer

260. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. : Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. 2018;5(9):727-738

297. Hervas A., Huss M., Johnson M., McNicholas F., van Stralen J., Sreckovic S., et al. : Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2014;24(12):1861-1872 [Journal](#)

6.7. Melatonin 2020

Baggrund for valg af spørgsmål

Flere studier viser, at op mod 70 % af børn med ADHD har forstyrret søvn [192] og mange forældre opsøger hjælp til farmakologisk behandling af dette hos egen læge, hos børnelægen og i psykiatrien [241]. I Danmark er den omhu og samvittighedsfuldhed, der skal udvises ved behandling af børn med melatonin, præciseret i Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8]. Heraf fremgår det, at farmakologisk behandling aldrig er førstevalg ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, og at man generelt skal være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. Såfremt medikamentel behandling overvejes, skal der være afprøvet relevante ikke-farmakologiske behandlinger af rimeligt omfang og varighed, ligesom at der skal være foretaget søvnregistrering i minimum 14 dage inden start af behandlingen.

Ved behandling af søvnforstyrrelser med melatonin hos børn med ADHD er effekten og bivirkninger på længere sigt usikker, hvilket er baggrunden for at stille dette fokuserede spørgsmål.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser og ADHD i aldersgruppen 6-18 år, hvor søvnhygieniske indsatser ikke har tilstrækkelig effekt.

Anbefaling tilføjet i 2020

Søvnforstyrrelser ved indsovning kan defineres som indsovning > 30 min efter barnet/den unge er gået i seng og lyset er slukket, med en hyppighed af min. 4 ud af 7 dage med en varighed af ca. 3 mdr. Arbejdsgruppen har vurderet af søvnhygieniske tiltag bør være afprøvet i en periode på minimum 4 uger, før man afprøver melatonin. Søvnhygieniske tiltag, der skal afprøves før igangssættelse af melatoninbehandling er beskrevet under afsnittet om behandling.

Melatoninbehandling til børn og unge med ADHD skal ske i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8].

Indtages 0,5-1 time inden sengetid. Efter mindst 3 måneders behandling bør lægen evaluere behandlingseffekten, og overveje seponering hvis der ikke ses klinisk relevant behandlingseffekt.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Melatonin nedsætter muligvis indsovningstid i nogen grad og øger sandsynligvis total sovetid i nogen grad. Der er sandsynligvis ingen betydelig forskel i forekomst af alvorlige bivirkninger mellem melatonin og placebogruppen. Samtidig ses en øget forekomst i nogen grad af bivirkninger, der blandt andet omfatter mavesmerter, svimmelhed, agitation, svimmel, hoste og døsighed [341] ses ingen betydningsfuld effekt af melatonin på hverken klinikerbedømt funktionsniveau, ADHD kernesymptomer (både forælder-og klinikerbedømt), generelle søvnforstyrrelser eller livskvalitet.

Kvaliteten af evidensen

Lav

For det kritiske outcome alvorlige bivirkninger var kvaliteten af evidensen moderat, da der måtte nedgraderes for et upræcist effektestimat. For det kritiske outcome indsovningstid var kvaliteten af evidensen lav på grund af alvorlig risiko for bias samt meget alvorlige problemer med upræcist effektestimat med få deltagere i et enkelt studie.

For det kritiske outcome funktionsniveau var der meget lav tiltro til estimatet, da det kun var opgjort i et af de inkluderede studier [388], og her var det rapporteret narrativt på en måde der umuliggjorde beregning på estimatet.

For det vigtige outcome ikke-alvorlige bivirkninger var tiltroen til estimatet moderat på grund af et alvorligt upræcist effektestimat på grund af brede konfidensintervaller.

For de vigtige outcomes generelle søvnforstyrrelse og forældrebedømte ADHD kernesymptomer var kvaliteten af evidensen meget lav på baggrund af alvorlig risiko for bias samt et alvorligt upræcist effektestimat med få deltagere i et enkelt studie. For total sovetid var kvaliteten af evidensen lav på grund af alvorlig risiko for bias og upræcist effektestimat med få deltagere i et enkelt studie.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen forventer, at de fleste familier med børn med ADHD og søvnvanskeligheder, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af søvnhygieniske tiltag, vil have præference for at afprøve melatonin.

Andre overvejelser

Opstart og behandling af børn og unge med ADHD med melatonin skal foregå i børne- og ungdomspsykiatrisk regi eller hos speciallæger i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme. Vedligeholdelsesbehandling kan overtages af den alment praktiserende læge, hvis det sker efter konkret, gensidig aftale og i fortsat samarbejde med speciallægen i børne- og ungdomspsykiatri og som nærmere beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledning [8].

For nogle børn er effekten kortvarig, og behandlingen bør derfor seponeres hvis der efter 8-12 uger ikke ses nogen klinisk relevant behandlingseffekt.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på det kritiske outcome indsovningstid, hvor det sås at melatonin muligvis nedsætter indsovningstiden i nogen grad, sammenholdt med det kritiske outcome alvorlige bivirkninger, hvor det sås at melatonin sandsynligvis ikke påvirker forekomst af alvorlige bivirkninger i betydelig grad. Det er usikkert hvorvidt der er en effekt af melatonin på klinikerbedømt funktionsniveau, ADHD kernesymptomer eller generelle søvnforstyrrelser, da der ingen signifikant effekt sås, sammenholdt med meget lav tiltro til estimatet. Samtidig sås der en sandsynlig risiko for ikke-alvorlige bivirkninger ved melatonin sammenlignet med placebo, og der er usikkerhed omkring langtidsbivirkninger ved brugen af melatonin, da ingen studier rapporterede disse længere end 13 uger. Det er arbejdsgruppens vurdering, at målgruppen overvejende vil have præference for at ville afprøve behandlingen, og at den mulige effekt på indsovningstiden opvejer den sandsynlige forekomst af de ikke-alvorlige bivirkninger for den gruppe af børn og unge med ADHD, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af en velafprøvet søvnhygienisk rådgivning og indsats. Styrken af anbefalingen er svag på grund af den lave tiltro til evidensen og på baggrund af den sandsynlige forekomst af bivirkninger ved behandlingen samt usikkerheden ved alvorlige bivirkninger over længere tid.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet (Autisme undtaget), hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.
- Intervention:** Melatonin som add-on til søvnhygiejne (rådgivning og vejledning i søvnhygiejne).
- Sammenligning:** Vanlig behandling (rådgivning og vejledning i søvnhygiejne)

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for dette fokuserede spørgsmål er et systematisk review [234], som bidrog med 3 RCT'er der passede i inklusionskriterierne [331][379][388]. Yderligere søgning efter RCT'er, der kunne være publiceret efter reviewets foretagne systematiske litteratursøgning, fandt ingen studier der kunne indgå i nærværende fokuserede spørgsmål. Da det under dataekstraktion blev tydeligt, at rapportering og oplysninger om bivirkninger var yderst sparsom i de inkluderede RCT'er, blev der foretaget en udvidet søgning efter studier der undersøger effekten af og bivirkningerne ved melatonin i en bred pædiatrisk population.

Denne søgning resulterede i et systematisk review [341] og to primær studier [291][371], der bidrog med data på bivirkninger, heraf 7 studier med data på alvorlige bivirkninger (SAE) [236][291][304][305][371][388][403], og 6 studier med data på bivirkninger (AE) [261][269][291][292][379][401].

Gennemgang af evidensen

For det kritiske outcome indsovningstid sås der, at melatonin muligvis nedsætter indsovningstiden i nogen grad, med en gennemsnitlig forkortet indsovningstid svarende til 16 min (fra 7 til 26 min kortere) men med lav tiltro til estimatet på grund af alvorlig risiko for bias da der var problemer med manglende skjult randomisering og ufuldstændige data og et alvorligt upræcist effektestimater på grund af få inkluderede patienter. Kun et studie [388] opgjorde effekten på det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau og kun ved en narrativ beskrivelse af en manglende statistisk signifikant forskel mellem aktiv behandling og placebo uden rapporterede data, hvilket gør effekten på dette outcome usikker og med meget lav tiltro til estimatet. Total sovetid rapporteredes i et studie [379] og favoriserede melatonin, med gennemsnitligt 33 min længere sovetid i forhold til placebogruppen (CI 95%: 8-58 min længere), men med lav tiltro til evidensen på baggrund af alvorlig risiko for bias og upræcist effektestimater på baggrund af kun et inkluderet studie med få deltagere. Det er usikkert hvad effekten af melatonin er på de vigtige outcomes forælderreporterede ADHD kernesymptomer og generelle søvnforstyrrelser, da der ikke sås en statistisk signifikant forskel, med meget lav tiltro til evidensen. Effekten på forældrebedømt livskvalitet var usikker og med lav tiltro til evidensen. Der var ingen studier, der opgjorde forekomsten af døsigthed i dagtimerne, men i produktinformationen for Slenyto [275] (melatonin godkendt til behandling af søvnløshed hos børn og unge i alderen 2-18 år med autismspektrumforstyrrelse og/eller Smith-Magenis syndrom) angives somnolens, træthed, humørsvingninger, hovedpine, irritabilitet, aggression og tømmermænd, som almindelige bivirkninger (forekom hos 1:100-1:10 børn), hvilket arbejdsgruppen vurderer også vil være ens for børn og unge med ADHD. Ved behandling af børn og unge med ADHD bør der udvises forsigtighed, hvis virkningerne af døsigthed forventes at kunne medføre en sikkerhedsrisiko fx ved fører af motorkøretøj og betjene maskiner.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Vanlig behandling	Intervention Melatonin + vanlig behandling	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige bivirkninger (antal personer med bivirkninger), (Serious adverse events) ¹ Follow-up (opgjort efter endt behandling) (FU, EoT)	Relative risiko 1.14 (CI 95% 0.64 – 2.02) Baseret på data fra 447 patienter i 7 studier. ² (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 11 dage - 13 uger.	82 per 1.000	93 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater ³	Melatonin påvirker sandsynligvis ikke forekomst af alvorlige bivirkninger i betydelig grad.
		Forskelle: 0 flere per 1.000 (CI 95% 40 færre – 40 flere)			

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Vanlig behandling	Intervention Melatonin + vanlig behandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk					
Bivirkninger (antal personer med bivirkninger) (Adverse events) 4 Behandlingsafslut ning (EoT)	Relative risiko 3.93 (CI 95% 0.09 – 177.66) Baseret på data fra 442 patienter i 7 studier. ⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4-13 uger.	226 per 1.000	276 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Melatonin øger sandsynligvis forekomsten af bivirkninger i nogen grad
6 Vigtig					
Døsighed og søvnighed i dagtimer (daytime drowsiness) Behandlingsafslut ning (EoT)	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Det er arbejdsgruppens vurdering at døsighed og træthed kan forekomme og at der bør udvises forsigtighed, hvis virkningerne af døsighed og træthed forventes at kunne medføre en sikkerhedsrisiko
6 Vigtig					
Funktion (kliniker/ observatør bedømt)(Functio n, clinician rated) Behandlingsafslut ning (EoT)	Baseret på data fra: patienter i 0 studier. ⁷ (Randomiserede studier)			Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Vi er usikre på, om melatonin påvirker ADHD funktion, klinikerbedømt.
9 Kritisk					
Indsovnings tid (minutter) (sleep latency, minutes) Behandlingsafslut ning (EoT)	Målt med: SDSC sleep, actigraf, somnolog Lavere bedre Baseret på data fra: 193 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4-8 uger.		Forskel: MD 16 lavere (CI 95% 26 lavere – 7 lavere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Melatonin nedsætter muligvis indsovnings tid i nogen grad
9 Kritisk					
Søvnforstyrrelse r generelt (Sleep disturbances) Behandlingsafslut ning (EoT)	Målt med: SDSC sleep questionnaire Skala: 27 – 135 Lavere bedre		Forskel: MD 4.2 lavere (CI 95% 17.16 lavere – 8.76 højere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af	Vi er usikre på, om melatonin påvirker generelle søvnforstyrrelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Vanlig behandling	Intervention Melatonin + vanlig behandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ning (EoT) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 50 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger.			meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	
Total sovetid (minutter) (Total sleep time) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: Actigraf Højere bedre Baseret på data fra: 155 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4 uger.			Lav På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat, ¹⁴	Melatonin øger sandsynligvis total sovetid i nogen grad
ADHD kernesymptome r, forældrebedømt hyperaktivitet (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: ADHD RS Skala: 0 – 54 Lavere bedre Baseret på data fra: 50 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger.			Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Vi er usikre på, om melatonin påvirker forældrebedømte ADHD kernesymptomer
ADHD kernesymptome r inattention, forældrebedømt (ADHD core symptoms, parent rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: ADHD RS Skala: 0 – 54 Lavere bedre Baseret på data fra: 50 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 8 uger.			Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Vi er usikre på, om melatonin påvirker forælderapporert ADHD kernesymptomer (inattention).
Livskvalitet, forældrebedømt (Quality of Life, parent rated) Behandlingsafslut ning (EoT) 6 Vigtig	Målt med: TACQOL-P Skala: 63 – 224 Højere bedre Baseret på data fra: 105 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4 uger.			Lav på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Melatonin påvirker muligvis ikke forældrebedømt livskvalitet i betydelig grad

1. Absolutværdier er beregnet på baggrund af Risk Difference estimer
2. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Jan 2000, [236], Jain 2016, [371], Weiss 2006, Gringras

- 2017, Wright 2011. NB! til samkøring med Autisme RL mangler to studier i oversigten: Appleton 2012 og Ardakani 2018 - ialt 216 deltagere. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [304], [305], [388], [291], [403],
3. **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
4. Absolutværdier er baseret på Risk difference estimerer
5. Systematisk oversigtsartikel [341] med inkluderede studier: [261], [379], [291], [269], [401], [292]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
7. Systematisk oversigtsartikel [421] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringsskvens, Utilstrækkeligt skjult randomisering. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra ét studie, på grund af manglende rapportering af de narrativt beskrevne data. .
9. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Weiss 2006, Van der Heijden 2007, Mohammadi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [388], [331], [379],
10. **Risiko for bias: Alvorligt. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Mohammadi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [331],
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra ét studie, andre problemer. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Van der Heijden 2007, Mohammadi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [331], [379],
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
15. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Mohammadi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [331],
16. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
17. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Mohammadi 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [331],
18. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
19. Systematisk oversigtsartikel [421] med inkluderede studier: Van der Heijden 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen. **Understøttende referencer:** [379],
20. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Utilstrækkeligt skjult randomisering. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) /(100-300) inkluderet i studierne, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Vanlig behandling (rådgivning og vejledning i søvnhygiejne)	Melatonin som add-on til søvnhygiejne (rådgivning og vejledning i søvnhygiejne).	Begge
---------------------	---	--	-------



Medicineringsrutin

Slenyto tages én gang dagligt, 0,5-1 time før sengetid, sammen med eller efter et måltid.

Tabletterne bør synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges, da de derved vil miste depotegenskaberne.

Hvis en tablet glemmes, kan den tages, før patienten går i seng samme aften, men efter dette tidspunkt bør der ikke gives endnu en tablet før næste planlagte dosis.

For yderligere information: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_da.pdf

Forsigtighedsregler

Særlige populationer

Forsigtighed bør udvises ved administration af melatonin til patienter med nedsat nyrefunktion.

Melatonin frarådes derfor anvendt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Det frarådes derfor at anvende melatonin hos patienter med autoimmune sygdomme.

Tabletter kan kommes i madvarer som yoghurt, appelsinjuice eller is for at gøre det lettere at synke dem og opnå bedre compliance. Hvis tabletterne er blandet i mad eller drikke, skal de indtages straks; blandingen må ikke opbevares.

Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da det reducerer virkningen af melatonin på søvn.

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Melatonin kan forårsage døsighed og skal derfor anvendes med forsigtighed, især hvor døsighedens grad kan være forbundet med en



Bivirkninger, interaktioner og modgift



Mad og drikke



Rejse og transport

sikkerhedsrisiko.

Fysisk
velbefindende*Rygning*

Hvis en patient holder op med at ryge eller begynder at ryge under behandling med melatonin, kan dosisjustering være nødvendig.

Referencer

236. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, et al. : The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). Health technology assessment (Winchester, England) 2012;16(40):i-239 [Pubmed](#) [Journal](#)

261. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. : Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. Journal of sleep research 2012;21(6):700-709 [Journal](#)

269. Dodge NN, Wilson GA : Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. Journal of child neurology 2001;16(8):581-584 [Journal](#)

291. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL : Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2017;56(11):948-957.e4 [Pubmed](#) [Journal](#)

292. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne JP : Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. Journal of child neurology 2005;20(1):78-80 [Journal](#)

304. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, et al. : Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. Sleep medicine 2015;16(5):637-44 [Pubmed](#) [Journal](#)

305. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M : Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. Journal of pineal research 2000;29(1):34-9 [Pubmed](#)

331. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P., Hosseinzadeh-Attar M., et al. : Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. Iranian journal of psychiatry 2012;7(2):87-92

341. Parker A, Beresford B, Dawson V, Elphick H, Fairhurst C, Hewitt C, et al. : Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. Developmental medicine and child neurology 2019;61(8):880-890 [Pubmed](#) [Journal](#)

371. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Kheirkhah D, et al. : The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2018;29(8):834-840 [Pubmed](#) [Journal](#)

379. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB : Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2007;46(2):233-241 [Journal](#)

388. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD : Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2006;45(5):512-519 [Journal](#)

401. Wirojawan J., Jacquemont S., Diaz R., Bacalman S., Anders TF, Hagerman RJ, et al. : The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 2009;5(2):145-150

403. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. : Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. Journal of autism and developmental disorders 2011;41(2):175-84 [Pubmed](#) [Journal](#)

421. NKR 57, ADHD for børn og unge, PICO 2 Melatonin vs placebo.

6.7. Centralstimulerende versus ikke centralstimulerende farmakologisk behandling til børn og unge med ADHD og misbrug 2020

Baggrund for valg af spørgsmål

Unge med ADHD har øget risiko for at udvikle misbrug af stoffer, cannabis samt alkohol sammenlignet med andre unge [311][319][396]. I relation til dette er arbejdsgruppen bekendt med eksempler på misbrug hos helt unge børn med ADHD. Der har traditionelt været forsigtighed ved centralstimulerende farmakologisk behandling til unge med ADHD og misbrug, blandt andet af hensyn til risiko for misbrug af præparaterne i sig selv i større doser end ordineret [277][409], hvorfor atomoxetin har været anbefalet til denne population.

Samtidig er den fulde effekt af atomoxetin længere om at indtræde (fx 1-2 mdr for atomoxetine sammenlignet med den hurtigtvirkende methylphenidat [277]). Dette kan betyde at den hårdt belastede gruppe af børn og unge med ADHD og misbrug ikke bliver effektivt behandlet med henblik på et forbedret funktionsniveau og dermed ikke kan blive stabiliseret nok til at komme ud af misbruget. Det fokuserede spørgsmål stilles for at undersøge sikkerheden samt effekten af centralstimulerende vs ikkecentralstimulerende farmakologisk behandling til nævnte population på ADHD kernesymptomer, funktionsniveau og misbruget selv.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde centralstimulerende farmakologisk behandling til børn og unge med ADHD i et aktivt misbrug frem for ikke centralstimulerende farmakologisk behandling, da behandlingen muligvis har en gavnlig effekt på funktionsniveau og er hurtigt indsættende.

Anbefaling tilføjet i 2020

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste unge med ADHD og misbrug samt deres forældre vil foretrække centralstimulerende behandling for hurtigst muligt at øge funktionsniveauet og dermed sandsynliggøre en mulig reduktion i behovet for selvmedicinering, dvs. impulsen til at dæmpe egne symptomer og vanskeligheder med misbrug samt potentielt øge den unges overskud til at indgå i misbrugsbehandling, som sideløbende skal tilbydes.

Behandlingsforløbet skal følge Sundhedsstyrelsen vejledninger om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [8] samt ordination af afhængighedsskabende lægemidler.

Ved opstart skal speciallægen fastlægge en behandlingsplan, med kontroller efter hver dosisjustering, med det formål at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Speciallægen skal derudfra tage stilling til den fortsatte behandling.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der er bivirkninger registreret for både atomoxetin og methylphenidat, som var de aktive præparater i de inkluderede studier (jævnfør afsnit 6.1; 6.2). I sammenligningen af forekomsten af alvorlige bivirkninger mellem de to behandlinger var der høj grad af usikkerhed på grund af for lav forekomst af alvorlige bivirkninger til at kunne fastslå en forskel her. For de ikke-alvorlige bivirkninger sås der nogen højere forekomst i den gruppe der fik ikke-centralstimulerende behandling, sammenlignet med centralstimulerende, med en vis usikkerhed på grund af lav tiltro til estimatet.

For de kritiske outcomes klinikerbedømt funktionsniveau, misbrug målt som antal rapporterede dage med misbrug, misbrug målt som negative urinprøver samt klinikerbedømte ADHD kernesymptomer var tiltroen til evidensen lav, og meget lav for det kritiske outcome alvorlige bivirkninger. Begge inkluderede primærstudier er i sig selv af god metodisk kvalitet, men der må i tiltroen til estimatet nedgraderes for indirekte sammenligning mellem de to interventioner samt for upræcist effektestimater på baggrund af brede konfidensintervaller og få deltagere, og den samlede kvalitet af evidensen er derfor lav til meget lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste unge med ADHD og misbrug samt deres forældre ville foretrække centralstimulerende for hurtigst muligt at øge funktionsniveauet og dermed sandsynliggøre en reduktion i behovet for *selvmedicinering*, dvs. impulsen til at dæmpe egne symptomer og vanskeligheder med misbrug samt potentielt øge den unges overskud til at indgå i misbrugsbehandling.

Andre overvejelser

Væsentlige problemer

Ved centralstimulerende behandling skal der monitoreres for compliance hos den unge for at undgå en u hensigtsmæssig overdosering og/eller videredistribuering af medicinen. I studiet der undersøgte methylphenidat overfor placebo [350] forelå der ingen statistisk signifikant forskel på antallet af unge der tog større dosis end anbefalet, sammenlignet med placebo. Som et mål for ulovlig videredistribuering af medicin var der heller ikke færre returnerede piller i gruppen der modtog methylphenidat, sammenlignet med gruppen der modtog placebo. Klinikerne bør være opmærksom på forholdet i de enkelte tilfælde.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at centralstimulerende behandling muligvis medfører nogen reduktion i misbrug i form af flere negative urinprøver, sammenlignet med ikke-centralstimulerende behandling. Endvidere blev der lagt vægt på den hyppigere forekomst af ikke-alvorlige bivirkninger for ikke-centralstimulerende behandling, men på grund af få forekommende alvorlige bivirkninger er det usikkert hvorvidt der er forskel på forekomsten af disse mellem de to behandlinger. Der er endvidere lagt vægt på det forbedrede klinikerbedømte funktionsniveau favoriserende centralstimulerende. Styrken af anbefalingen er svag, da der i tiltroen til estimatet må nedgraderes for indirekte evidens idet anbefalingen beror på data fra to separate studier der ikke kan sammelignes direkte (head to head) med hinanden, sammenholdt usikkerheden omkring den sande forekomst af alvorlige bivirkninger mellem de to behandlinger.

I sammenholdningen af den mulige gavnlige effekt der ses på øget funktionsniveau og det mulige reducerede antal negative urinprøver for centralstimulerende behandling vurderer arbejdsgruppen, at der overvejende er fordele ved centralstimulerende behandling, frem for ikke-centralstimulerende behandling, for hurtigst muligt at øge funktionsniveauet og dermed sandsynliggøre en reduktion i behovet for selvmedicinering, dvs. impulsen til at dæmpe egne symptomer og vanskeligheder med misbrug samt potentielt øge den unges overskud til at indgå i misbrugsbehandling.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD med og uden komorbiditet og i et aktivt misbrug uanset type.
- Intervention:** Centralstimulerende behandling, alle typer
- Sammenligning:** Ikke-Centralstimulerende behandling

Sammenfatning

Litteratur

I gennemgangen af litteraturen fandtes i første omgang ingen studier, der direkte (head-to-head) undersøgte effekten og sikkerheden ved at behandle ADHD hos børn og unge og et aktivt misbrug med henholdsvis centralstimulans vs.

ikke-centralstimulantia. Derfor blev litteraturen gennemgået igen med det formål at identificere studier der undersøgte hhv. centralstimulantia og ikke-centralstimulantia sammenlignet med placebo, med det formål at sammenligne præparaterne indirekte. I denne omgang blev der ud af en søgning på 463 studier identificeret 2 randomiserede placebokontrollerede studier [350][374] med design og data der kunne inkluderes som evidensgrundlag i nærværende spørgsmål.

Gennemgang af evidensen

I alt var 373 børn inkluderet i de to medtagne studier, med et alderspænd på hhv. 13-18 i det ene studie, der undersøgte centralstimulerende medicin overfor placebo (methylphenidat) [350] og 13-19 år i det andet studie, der undersøgte ikke-centralstimulerende medicin (atomoxetin) [374]. I begge studiepopulationer var typen af misbrug blandet, med både cannabis, alkohol, kokain, opioider, sedativer og amfetamin. I begge studier modtog de deltagende unge i både aktiv behandling samt placebo sideløbende kognitiv adfærdsterapi og motivationssamtaler målrettet at støtte de unge til ophør med misbruget.

For det kritiske outcome klinikerbedømt funktionsniveau var data i begge studier opgjort som antallet af deltagere, hvis funktionsniveau var forbedret eller meget forbedret ("much or very much improved") svarende til en score på 1 eller 2 på CGI-Improvent Scale [46]. For dette outcome var der en mulig forskel af nogen klinisk relevans ved brug af centralstimulerende behandling, med lav tiltro til evidensen på grund af nedgradering for indirekte sammenligninger, forkortet tidsramme og alvorligt upræcist effektestimater.

For det kritiske outcome alvorlige bivirkninger ved længste follow-up var det usikkert hvorvidt der var forskel mellem de to behandlinger på grund af for få oplevede alvorlige bivirkninger, med meget lav tiltro til estimatet på grund af nedgradering for indirekte sammenligninger og alvorligt upræcist effektestimater. Det kritiske outcome misbrug rapporteret som antal dage med misbrug viste muligvis nogen reduktion i selvrapporert antal dage med misbrug favoriserende ikke-centralstimulerende behandling, med lav tiltro til evidensen på grund af nedgradering for indirekte sammenligninger og alvorligt upræcist effektestimater. For misbrug rapporteret som antal negative urinprøver sås der en mulig effekt af centralstimulerende medicin, men med lav tiltro til estimatet.

For det vigtige outcome ikke-alvorlige bivirkninger var der en mulig højere forekomst i gruppen der modtog ikke-centralstimulerende medicin, ligeledes med lav tiltro til estimatet på grund af indirekte sammenligning og et alvorligt upræcist effektestimater. Der var ingen væsentlig forskel i forældrebedømte ADHD kernesymptomer mellem de to behandlinger, ligeledes med lav tiltro til estimatet. Ingen af studierne rapporterede lærerbedømte ADHD kernesymptomer, selvrapporert funktionsniveau eller kriminalitet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ikke- Centralstimulerende	Intervention Centralstimulerende	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Funktion (klinikerbedømt) (CGI-I score 1 eller 2, much eller very much improved) (Function, clinician rated; CGI-I 1 or 2, much or very much improved)¹</p> <p>1-2 mdr efter behandlingsstart</p>	<p>Odds ratio 1.77 (CI 95% 0.57 – 5.49) Baseret på data fra 176 patienter i 2 studier.² (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.</p>	<p>531 per 1.000</p> <p>Forskel: 136 flere per 1.000 (CI 95% 139 færre – 330 flere)</p>	<p>667 per 1.000</p>	<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed (inddirekte estimat og for lang tidsskala), på grund af alvorlig upræcist effektestimater³</p>	<p>Der er muligvis nogen forbedring i klinikerbedømt funktionsniveau ved centralstimulerende farmakologisk behandling sammenlignet med ikke-centralstimulerende behandling.</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ikke- Centralstimulerende	Intervention Centralstimulerende	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(1-2 mo. after starting treatment) (målt med CGI-I; skala 1-7)					
9 Kritisk					
Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events) Længste follow-up under behandling (Longest FU during treatment)	Odds ratio 0.56 (CI 95% 0.03 – 12.2) Baseret på data fra 177 patienter i 2 studier. ⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.	29 per 1.000	16 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁵	Der var for få der oplevede alvorlige bivirkninger, til at afgøre om der er forskel mellem centralstimulerende og ikke-centralstimulerende behandling
9 Kritisk		Forskel: 13 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 238 flere)			
Ikke alvorlige bivirkninger (Adverse events) Længste follow-up under behandling (Longest FU during treatment)	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.16 – 1.39) Baseret på data fra 176 patienter i 2 studier. ⁶ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.	686 per 1.000	512 per 1.000	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁷	Centralstimulerende farmakologisk behandling medfører muligvis en mindre forekomst af ikke alvorlige bivirkninger, sammenlignet med ikke-centralstimulerende behandling
6 Vigtig		Forskel: 174 færre per 1.000 (CI 95% 427 færre – 66 flere)			
Funktion (klinikerbedømt) (CGI-I score 1 eller 2, much eller very much improved) (Function, clinician rated; CGI-I 1 or 2, much or very much improved) ⁸ Min. 2 mdr efter behandlingsstart (Min 2 mo. after starting treatment) (målt med CGI-I; skala 1-7)	Odds ratio 1.77 (CI 95% 0.57 – 5.49) Baseret på data fra 176 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.	531 per 1.000	667 per 1.000	Lav på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Der er muligvis nogen forbedring i klinikerbedømt funktionsniveau ved centralstimulerende farmakologisk behandling sammenlignet med ikke-centralstimulerende behandling.
		Forskel: 136 flere per 1.000 (CI 95% 139 færre – 330 flere)			





Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ikke- Centralstimuler ende	Intervention Centralstimuler ende	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	ADHD kernesymptome r klinikerbedømt (ADHD core symptoms, clinician rated) 1-2 mdr efter behandlingsstart (1-2 mo. after starting treatment)				
	Målt med: ADHD RS Skala: 0 – 54 Lavere bedre Baseret på data fra: 120 patienter i 2 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.				
		Forskel: MD 1.17 lavere (CI 95% 8.49 lavere – 6.15 højere)			
				Lav på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle på klinikerbedømt ADHD kernesymptomer mellem centralstimulerende farmakologisk behandling overfor ikke- centralstimulerende behandling
9 Kritisk	ADHD kernesymptome r forældrebedømt (ADHD core symptoms, parents rated) ¹³ 1-2 mdr efter behandlingsstart (1-2 mo. after starting treatment)				
	Målt med: ADHD RS Skala: 0 – 54 Lavere bedre Baseret på data fra: 120 patienter i 2 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.				
		Forskel: MD 0.6 lavere (CI 95% 8.34 lavere – 7.14 højere)			
				Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁵	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle på klinikerbedømt ADHD kernesymptomer mellem centralstimulerende farmakologisk behandling overfor ikke- centralstimulerende behandling
6 Vigtig	Misbrug: Antal dage med misbrug pr 28 dage, selvrapporteret (Abuse: Days per 28 days, adolescent reported) ¹⁶ Min. 6 mdr efter behandlingsstart (min. 6 mo. after starting treatment)				
	Målt med: dage Skala: 0 – 28 Lavere bedre Baseret på data fra: 179 patienter i 2 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.				
		Forskel: MD 3.04 højere (CI 95% 2.23 lavere – 8.31 højere)			
				Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Der er muligvis nogen reduktion i antal dage med misbrug pr 28 dage favoriserende ikke- centralstimulerende behandling, sammenlignet med centralstimulerende behandling
9 Kritisk	Misbrug: Antal				
	Højere bedre			Lav	Centralstimulerende farmakologisk

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ikke- Centralstimuler ende	Intervention Centralstimuler ende	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>negative urinprøver (Abuse: Number of negative urine samples) ¹⁹ Min. 6 mdr. efter behandlingsstart (min. 6 mo. after starting treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra: 176 patienter i 2 studier. ²⁰ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-16 uger.</p>	<p>Forskel: SMD 0.23 højere (CI 95% 0.31 lavere – 0.77 højere)</p>		<p>På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²¹</p>	<p>behandling øger muligvis antallet af negative urinprøver i nogen grad, sammenlignet med ikke-centralstimulerende behandling.</p>
<p>ADHD kernesymptomer klinikerbedømt (ADHD core symptoms, clinician rated) Minimum 2 mdr efter behandlingsstart (Minimum 2 months after starting treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: ADHD-RS Skala: 0 – 54 Lavere bedre Baseret på data fra: 120 patienter i 2 studier. ²² Opfølgningstid: 12-16 uger.</p>	<p>Forskel: MD 1.17 lavere (CI 95% 8.49 lavere – 6.15 højere)</p>		<p>Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²³</p>	<p>Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle på klinikerbedømt ADHD kernesymptomer mellem centralstimulerende farmakologisk behandling overfor ikke-centralstimulerende behandling</p>
<p>ADHD kernesymptomer lærerbedømt (ADHD core symptoms, teacher rated) Minimum 2 mdr efter behandlingsstart (Minimum 2 months after starting treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>	<p>CI 95%</p>			<p>Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome</p>
<p>Funktion (selvrapporteret) (Function, self reported) Minimum 2 mdr efter behandlingsstart (Minimum 2</p>	<p>Baseret på data fra: patienter i 0 studier.</p>	<p>CI 95%</p>			<p>Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ikke- Centralstimuler ende	Intervention Centralstimuler ende	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
months after starting treatment) 6 Vigtig					
Kriminalitet (Crime) Minimum 6 mdr efter behandlingsstart (Minimum 6 months after starting treatment) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.		CI 95%		Vi fandt ingen studier der belyste dette outcome

- Der er målt efter 16 uger
- Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [374], [350]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [374], [350]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studierne.
- Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [374], [350]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
- Der er målt efter 16 uger
- Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [374], [350]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene, Få patienter (<100) / (100-300) inkluderet i studiene.
- Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [350], [374]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
- Målt efter 8-12 uger
- Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [350], [374]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
- Behandlingsvarighed: 8-12 uger

17. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [350], [374]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige, Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
19. Behandlingsvarighed 16 uger
20. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [350], [374]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige, Opfølgningstiden i studierne var utilstrækkelig. **Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
22. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [350], [374]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Direkte sammenligninger ikke tilgængelige. **Upræcist effektestimater: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Praktisk konsekvens	Ikke-Centralstimulerende behandling	Centralstimulerende behandling, alle typer	Begge
 Medicineringsrutiner		Centralstimulerende lægemidler kan være afhængighedsskabende, hvorfor der skal udvises særlig opmærksomhed hos unge med tidligere eller pågående stofmisbrug.	Ved opstart skal speciallægen fastlægge en behandlingsplan, med kontroller efter hver dosisjustering, med det formål at vurdere effekt, bivirkninger, og hvor godt patienten overholder behandlingen. Speciallægen skal derudfra tage stilling til den fortsatte behandling.
 Mad og drikke			Afhængigt af valgt præparat følges vejledning om indtagelse i hht indlæggelsesseddel for det enkelte præparat.
 Rejse og transport		Centralstimulerende præparater kræver pillepas ved rejser til Schengen-lande.	For både centralstimulerende som ikke-centralstimulerende præparater gælder generelt at de kan forårsage svimmelhed og døsighed. Dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller cykle i moderat til svær grad. Patienter bør advares om disse mulige virkninger og rådes til at undgå disse aktiviteter, hvis de er påvirket.
 Træning og aktiviteter		Anvendelse af centralstimulerende præparater medfører at den sportsudøvende bliver diskvalificeret.	

Referencer

350. Riggs PD, Winhusen T., Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S., Klein C., et al. : Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50(9):903-914 [Journal](#)

374. Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, Mikulich-Gilbertson S : Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010;49(6):573-582

6.8. Medicinpauser 2014

Baggrund for valg af spørgsmål

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

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

Svag anbefaling mod

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

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

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

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

Kvaliteten af evidensen

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

Patientpræferencer

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

Andre overvejelser

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning**Litteratur**

NICE guideline gennemgår ikke evidensen for medicinpauser. Ved litteratursøgningen til dette spørgsmål blev der derfor søgt efter både systematiske reviews, metaanalyser og RCT'er publiceret efter 1994. Der blev i søgningen identificeret 178 referencer, hvoraf de 166 kunne ekskluderes umiddelbart, fordi de ikke var relevante til at besvare spørgsmålet. Blandt de resterende 12 referencer fandtes ingen systematiske reviews eller metaanalyser, og fem studier blev ekskluderet, fordi de var usystematiske oversigtsartikler [288][295][298][326][378], primært omhandlede voksne [389], og ikke rapporterede relevante outcomes [317][325] eller inkluderede en lille studiepopulation (n=5) [349]. Kun tre relevante RCT'er havde vurderet effekten af medicinpauser – ét om MPH [238] og to om ATX[250][330]. Disse tre studier blev inkluderet. Se desuden flow chart i bilag 7.

Gennemgang af evidens

Arnold et al. [238] inkluderede 75 børn og unge med ADHD, som var i behandling med MPH. De blev randomiseret til enten fortsat MPH-behandling eller skift til placebo, og effekten af dette blev vurderet efter to uger. Studiet fandt, at børn og unge i interventionsgruppen havde signifikant bedre effekt på ADHD-kernesymptomer vurderet af både forældre og lærere. Studiet fandt samlet set ingen signifikant forskel i andelen af børn og unge, der havde bivirkninger i interventionsgruppen (19,6 %) og i placebogruppen (22,5 %), men børn og unge i interventionsgruppen havde en signifikant højere puls med 3,5 (1,8 til 8,8) flere slag pr. minut. Efter to uger havde 44,3 % i interventionsgruppen behandlingssvigt med tydelig forværring af det samlede funktionsniveau, i placebogruppen var det til sammenligning 61,5 %, der havde behandlingssvigt.

De to RCT'er om ATX [250] [330] havde et vist overlap i studiepopulation. Begge studier inkluderede børn og unge, som var i behandling med ATX. I det første studie fra 2004 [330] lavede Michelson et al. en 70/30-vægtet randomisering af 416 børn og unge med ADHD, der tidligere havde været i behandling i 12 uger. Af disse fortsatte 292 med ATX, mens 124 skiftede til placebo, og outcomes blev vurderet efter 9 måneders opfølgning. En gruppe på 163 fra det første studie blev i det efterfølgende studie af Buitelaar et al. fra 2007 [250] inkluderet og randomiseret til enten ATX (N=81) eller skift til placebo (N=82) med yderligere 6 måneders opfølgning.

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

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

Kort beskrivelse af de vigtigste faktorerne bag anbefalingens formulering, retning og styrke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger, total	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.39 – 1.95) Baseret på data fra 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	29 per 1.000	196 per 1.000	Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo). Risiko for bias. ¹	
Behandlingssvig- t CGI-skala på 6 eller 7 ved slutningen af uge 2	Relative risiko 0.72 (CI 95% 0.39 – 0.87) Baseret på data fra 74 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	615 per 1.000	443 per 1.000	Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo). Risiko for bias. ²	
ADHD- kernesymptome r, forælderbedømt	Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.5 lavere (CI 95% 0.8 lavere – 0.23 lavere)		Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo. Manglende blinding pga. forælderrating. ³	
ADHD- kernesymptome r, lærerbedømt	Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.7 lavere (CI 95% 1.04 lavere – 0.35 lavere)		Lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo). Risiko for bias. ⁴	
Pulsstigning Ændring fra baseline	Baseret på data fra: 75 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 3.5 højere (CI 95% 1.8 højere – 8.8 højere)		Meget lav Indirectness (fortsat behandling vs placebo. Manglende blinding pga. forælderrating). Upræcist effekttestimat. ⁵	

1. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mulighed for selektionsbias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Mulighed for selektionsbias. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Placebo vs. continued treatment. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** Publikationsbias: **Ingen betydelig.**

2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mulighed for selektionsbias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Mulighed for selektionsbias. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Placebo vs continued treatment. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** Publikationsbias: **Ingen betydelig.**

3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mulighed for selektionsbias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** placebo vs. continued treatment. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** Publikationsbias: **Ingen**

betydelig.

4. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mulighed for selektionsbias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** Placebo vs. continued treatment. **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

5. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt.** placebo vs. continued treatment. **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. Anbefaling forskellig afhængigt af om den sande værdi ligger i øvre eller nedre grænse. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Fokuseret Spørgsmål

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hovedpine	Relative risiko 0.9 (CI 95% 0.3 – 2.3) Baseret på data fra 163 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	85 per 1.000	77 per 1.000	Lav Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Upræcist effekttestimat. ¹	
ADHD- kernesymptome r ²	Målt med: Klinikerbedømt Baseret på data fra: 158 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskelle: MD 6.1 lavere (CI 95% 9.5 lavere – 2.7 lavere)		Moderat Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ³	
ADHD- kernesymptome r ⁴	Målt med: Forælderbedømt Baseret på data fra: 158 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskelle: MD 2.3 lavere (CI 95% 3.9 lavere – 0.6 lavere)		Moderat Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁵	
ADHD- kernesymptome r ⁶	Målt med: Lærerbedømt Baseret på data fra: 131 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskelle: MD 5.1 lavere (CI 95% 7.3 lavere – 2.9 lavere)		Lav Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Risiko for bias. ⁷	
Livskvalitet		Forskelle: MD 0.2 højere		Lav Positiv værdi	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	Baseret på data fra: 121 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	(CI 95% 0.6 lavere – 4.6 højere)		udtryk for højere livskvalitet i interventions- gruppen. Risiko for bias. Manglende overførbarehed. ⁸	
Tid til relapse (dage)	Baseret på data fra: 160 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 29.7 højere (CI 95% 28.9 højere – 30.4 højere)		Moderat Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁹	
Højdetilvækst højdepercentil	Baseret på data fra: 163 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 5 lavere (CI 95% 13.4 lavere – 3.4 lavere)		Lav Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Upræcist effekttestimat. ¹⁰	

- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt. placebo vs. cont treatment. Upræcist effekttestimat: Alvorligt. wide 95% CI. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Klinikerbedømt
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt. Placebo vs cont treatment. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Forælderbedømt
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt. placebo vs. cont. treatment. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Lærerbedømt
- Risiko for bias: Alvorligt. Attrition bias. Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt. Placebo vs cont treatment. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Risiko for bias: Alvorligt. Bortfald. Manglende overførbarehed: Alvorligt. Nedgraderes pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) .**
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt. placebo vs. continued treatment. Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Alvorligt. Placebo vs. cont treatment. Upræcist effekttestimat: Alvorligt. wide 95% CI. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Fokuseret Spørgsmål

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Bivirkninger, total	Relative risiko 1.2 (CI 95% 1.01 – 1.47) Baseret på data fra 414 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	537 per 1.000	644 per 1.000	Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). ¹	
Vækst, højde	Baseret på data fra: 416 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 0.4 lavere (CI 95% 0.9 lavere – 0.1 højere)		Lav Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo). Upræcist effekttestimat ²	
ADHD- kernesymptome r	Målt med: Kliniker bedømt Baseret på data fra: 414 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 5.5 lavere (CI 95% 8.5 lavere – 2.5 lavere)		Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ³	
ADHD- kernesymptome r ⁴	Målt med: Forælderbedømt Baseret på data fra: 414 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 1.1 lavere (CI 95% 2.1 lavere – 0.1 lavere)		Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁵	
ADHD kernesymptome r ⁶	Målt med: Lærerbedømt Baseret på data fra: 322 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 0 højere (CI 95% 0.9 lavere – 0.9 højere)		Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo. Upræcist effekttestimat. ⁷	
Tid til recidiv (dage) ⁸	Målt med: Stigning fra baseline i CGI-S med mindst 2 point Baseret på data fra: 416 patienter i 1 studie studier. (Randomiserede studier)	Forskæl: MD 71.6 højere (CI 95% 70.2 lavere – 73 lavere)		Moderat Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs. placebo) ⁹	
Livskvalitet Child health questionnaire	Baseret på data fra: 331 patienter i 1 studie studier. (Randomiserede	Forskæl: MD 3.9 højere (CI 95% 2.4 lavere – 5.4 højere)		Lav Nedgraderet pga. indirectness (fortsat behandling vs.	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	studier)			placebo. Upræcist effekttestimat. ¹⁰	

1. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Upræcist effekttestimat. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Forælderbedømt
5. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
6. Lærerbedømt
7. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
8. Stigning fra baseline i CGI-S med mindst 2 point
9. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Indirectness (cont vs placebo). **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Upræcist effekttestimat. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

7. Farmakologisk behandling kombineret med ikke-farmakologisk behandling 2014

Baggrund for valg af spørgsmål

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

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

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

God praksis (konsensus)

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

Opdateringen af anbefalingen ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

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

Kvaliteten af evidensen

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

Patientpræferencer

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

Andre overvejelser

Den farmakologiske behandling af børn og unge med ADHD er indiceret som en del af et omfattende og individualiseret behandlingsprogram, som også inkluderer psykoekudation og psykologisk, pædagogisk og adfærdsmæssig vejledning til familien og netværket omkring barnet/den unge. Afvejning af kombinationen af indsatser bør baseres på barnet eller den unges grad af funktionsnedsættelse og almene trivsel.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Litteratur

NICE guideline har gennemgået evidensen frem til september 2008 [5]. Ved søgning på sekundærlitteratur publiceret herefter, identificeredes 29 reviews, og 2 af disse fandtes relevante i besvarelsen af dette spørgsmål. Ingen af de to reviews opnåede imidlertid tilstrækkelig høj AMSTAR-score til at blive inkluderet [309][336]. I søgningen af primærlitteratur publiceret efter 2008 identificeredes 53 referencer, og 52 af disse kunne ekskluderes umiddelbart. Den sidste artikel var et RCT fra 2011, som blev ekskluderet, fordi det udelukkende inkluderede unge med ADHD og misbrug af rusmidler [350]. Evidensen vedr. kombinationsbehandling baserer sig derfor på NICE guideline. Se desuden flow chart under afsnittet Søgestrategi.

Gennemgang af evidens

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ADHD- kernesymptomer , forælderbedømt	Baseret på data fra: 428 patienter i studier. (Randomiserede studier)			Forskelle Forskelle: MD 0.12 lavere (CI 95% 0.03 lavere – 0.07 højere)	Moderat
ADHD- kernesymptomer , lærerbedømt	Baseret på data fra: 482 patienter i 6 studier studier. (Randomiserede studier)			Forskelle Forskelle: MD 0.06 lavere (CI 95% 0.24 lavere – 0.12 højere)	Moderat Nedgraderes pga. upræcist effekttestimat ¹
Adfærdforstyrelse , Forælderbedømt	Baseret på data fra: 378 patienter i 3 studier studier. (Randomiserede studier)			Forskelle Forskelle: MD 0.21 lavere (CI 95% 0.41 lavere – 0.01 lavere)	Moderat
Adfærdforstyrelse, lærerbedømt	Baseret på data fra: 461 patienter i 5 studier studier. (Randomiserede			Forskelle Forskelle: MD 0.07 lavere (CI 95% 0.26 lavere – 0.11 højere)	Moderat

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator	Intervention	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	studier)				
Sociale færdigheder, lærerbedømt	Baseret på data fra: 333 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)			Forskel: MD 0.03 lavere (CI 95% 0.11 lavere – 0.05 højere)	Moderat
Sociale færdigheder, forælderbedømt	Baseret på data fra: 315 patienter i 2 studier studier. (Randomiserede studier)			Forskel: MD 0.14 lavere (CI 95% 0.36 lavere – 0.09 højere)	Moderat Nedgraderes pga. upræcist effekttestimat ²
Emotionelle symptomer, forælderbedømt	Baseret på data fra: 327 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)			Forskel: MD 0.03 lavere (CI 95% 0.25 lavere – 0.19 højere)	Moderat
Emotionelle symptomer, lærerbedømt	Baseret på data fra: 265 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)			Forskel: MD 0.15 højere (CI 95% 0.09 lavere – 0.39 højere)	Moderat

- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: Alvorligt.**
Upræcist effekttestimat. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Upræcist effekttestimat.

8. Udvidet oversigt over studierne der undersøger forældretræning

Fokuseret spørgsmål 8: Effekten af forældretræningsprogrammer til børn og unge i alderen 3-18 år med ADHD. Oversigt over inkluderede studier.

Author, Year, Ref.	Age of children	Type and content of intervention	Type of comparator	Length of intervention	Comment
<i>Abikoff et al. (2015) [62], Forehand et al, 2016 + 2017 [107][108],</i>	3-4 years	Individually delivered <i>New Forest Parenting Programme</i> . Behavioral reinforcement, reduction of inattention and hyperactivity/impulsivity, increasing positive parenting, psychoeducation.	Waitlist	8 sessions	
<i>Au et al., (2014) [71]</i>	5-10 years	Level 4 <i>Triple P Positive Parenting program</i> . Group based with individual sessions. Positive parenting, behavioral reinforcement, reduction of conduct problems	Passive control	9 sessions. Five 2.5 h group sessions, 3 telephone sessions, 1 group booster session	Adaptation to Chinese population
<i>Bor et al. (2014) [87]</i>	36-48 months	<i>Triple P Positive Parenting program</i> . Group based with additional individual sessions. Positive parenting, behavioral reinforcement, reduction of conduct problems	Waitlist	12-14 sessions	
<i>Dose et al., (2017) [98]</i>	6-12 years	Telephone-assisted self-help intervention (<i>TASH</i>) with problem behaviors of their child. behaviour. Booklets an follow up telephone sessions. Behavioral analysis, reinforcement of adaptive strategies, management of noncompliance.	Waitlist	10 telephone consultations of about 30 min each during the first 6 months and four booster telephone consultations during the second 6-month period . 12 months total.	
<i>DuPaul et al., (2018) [102]</i>	3-5 years	Face2face and online behavioral parent training. Psychoeducation, behavioral reinforcement, problem solving.	Waitlist	10 sessions	
<i>Franke et al., (2020) [109]</i>	3-4 years	<i>Triple P Positive Parenting program</i> . Online behavioral parent training. Positive parenting, behavioral	Waitlist	8 online sessions, 2 telephone consultations.	

		reinforcement, reduction of conduct problems			
<i>Herbert et al., (2013) [121]</i>	34-76 months	<i>Parenting your Hyperactive Preschooler</i> , Behavioral parent training and emotion regulation strategies. Psychoeducation	Waitlist	14 sessions	
<i>Pfiffner et al., (2014) [168]; Jiang et al., (2018) [128]</i>	7-11 years	<i>Child Life and Attentional Skills (CLAS)</i> , parent training in groups, family sessions, child sessions. Behavioral reinforcement, executive functioning, organisational skills.	Treatment as usual	10 parent sessions, 10 family sessions, 10 child sessions with therapist, teacher consultations.	Population is ADHD- primarily inattentive type (DSM-IV) only.
<i>Lange et al., (2018) [140]; Larsen et al., (2020) [141]</i>	3-7 years	Individually delivered <i>New Forest Parenting Programme</i> , Behavioral reinforcement, reduction of inattention and hyperactivity/inattention, increasing positive parenting, psychoeducation.	Treatment as usual	8 sessions with parents, 3 sessions with child present.	Danish population
<i>Leckey et al., (2019) [142]</i>	3-7 years	Group based <i>Incredible Years</i> Parent training only. Behavioral reinforcement, positive parenting, problem solving.	waitlist	20 sessions	
<i>Matos et al., (2009) [147]</i>	4-6 years	Individually delivered <i>Parent-Child Interaction Therapy</i> . Behavioral reinforcement, positive parenting, problem solving.	waitlist	17 sessions	
<i>Nobel et al., (2020) [163]</i>	3-7 years	Individually delivered home-based parent training. Cognitive-behavioral foundation, focus on reducing problem behaviour, behavioural reinforcement of child.	Treatment as usual	16 sessions	
<i>Shimabukoro et al., (2020) [180]</i>	6-12 years	Individually delivered <i>Well-parent Japan</i> , cultural adaptation of <i>New Forest Parenting Programme</i> . Behavioral reinforcement, reduction of inattention and hyperactivity/inattention, increasing positive parenting, psychoeducation. Added modules of parent wellbeing,	Waitlist	13 sessions	Adaptation to Japanese population

Sonuga-Barke et al., (2018) [184]	33-54 months	Individually delivered <i>New Forest Parenting Programme</i> , Behavioral reinforcement, reduction of inattention and hyperactivity/inattention, increasing positive parenting, psychoeducation.	Treatment as usual	12 sessions	
Sonuga-Barke et al.,(2001) [185]	3 years	Individually delivered <i>New Forest Parenting Programme</i> , Behavioral reinforcement, reduction of inattention and hyperactivity/inattention, increasing positive parenting, psychoeducation.	Waitlist	8 sessions	
Thompson et al., (2009) [196]	30-77 months	Individually delivered <i>New Forest Parenting Programme</i> , Behavioral reinforcement, reduction of inattention and hyperactivity/inattention, increasing positive parenting, psychoeducation.	Waitlist	8 sessions	
VandenHoofdakker et al, (2007) [202] ; VandenHoofdakker (2010) [201]	4-12 years	Group based behavioral parent training. Cognitive-behavioral foundation, reinforcement, behaviour, psychoeducation + treatment as usual	Treatment as usual	12 sessions	
Yusuf et al., (2019) [216]	7-12 years	<i>Triple P Positive Parenting program</i> . Group based with additional individual sessions. Positive parenting, behavioral reinforcement, reduction of conduct problems.	Waitlist	5 group sessions, 3 individual telephone consultations.	Adaptation to Turkish population

9. Implementering

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

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

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

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

Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

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

Der opfordres fra arbejdsgruppen og Sundhedsstyrelsen også til en øget tværfaglig indsats i behandlingen af ADHD hos børn og unge. Ligeledes henvises til Socialstyrelsens Nationale ADHD-Handleplan - Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område [7] samt til Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for Børn og Unge med ADHD [10].

10. Monitorering

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

- ADHD Databasen under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
- Landspatientregistret
- Lægemiddelstatistikregistret

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

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

Selve den kliniske retningslinje foreslås monitoreret ved registrering af:

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

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

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

11. Opdatering og videre forskning

Opdatering

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

Videre forskning

Arbejdsgruppen finder, at der i særdeleshed er brug for metodologisk systematisk forskning, der undersøger effekterne af ikke-farmakologiske interventioner som fx forældertræning, social færdighedstræning og kognitiv adfærdsterapi. Ligeledes var der hverken for sanseintegrationsintervention eller kugle/kædedyne metodisk stringente, randomiserede kontrollerede forsøg på denne populationen, hvilket hindrer en evidensbaseret anbefaling.

Der er behov for mere viden om effekt og bivirkninger af farmakologisk behandling til børn og unge med ADHD med samtidigt misbrug.

Samtidig var det i gennemgangen af litteraturen tydeligt, at kun få af studierne rapporterede livskvalitet, hvilket er væsentligt for trivsel og dermed en udtalt mangel ved de fleste studier. Det er også relevant at man i forskningssammenhæng undersøger andre typer af outcomes af betydning for børn og unges funktionsniveau, som fx emotionel dysregulering. Samtidig er det vanskeligt, at funktionsniveau måles og rapporteres forskelligt og uden validerede standarder for klinisk relevante ændringer. Dette er også en nødvendig genstand for yderligere forskning.

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

Fremtidige fokuserede spørgsmål i NKR

Der er i høringsvar på 2020-udvidelsen endvidere fremsendt ønske om et fokuseret spørgsmål, der undersøger hvordan der bedst muligt i udredning af børn og unge med ADHD skelnes mellem symptomer der opstår i relationelle vanskeligheder og omgivelser og symptomer der opstår på baggrund af neurologiske deficit.

Der efterspørges også viden om effekten af egentlige mestringsforløb målrettet unge med ADHD.

Da compliance med medicinsk behandling kan være et problematisk område for unge med ADHD, kan dette med fordel undersøges som et selvstændigt effektmål i fremtidige PICOS, ligesom et særskilt fokuseret spørgsmål omkring effekten af interventioner til øget compliance kan være et fremtidigt spørgsmål.

Endelig efterspørges det at retningslinjen også rettes mod førskolebørn under 6 år.

Der er i høringsvar på 2021 fremsendt ønske om fokuserede spørgsmål, der undersøger interventionsmuligheder i bl.a. skole og daginstitutioner.

12. Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

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

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Diagnosespecifikke rating scales

Comparison (sammenligning)

Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

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

Fokuseret spørgsmål 2

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

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Professionel observation af barnet i dets hverdagsmiljø

Comparison (sammenligning)

Diagnosekriterierne i henhold til ICD-10

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

Fokuseret spørgsmål 3

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

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

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med PUFA

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

Fokuseret spørgsmål 4

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

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Elimination af farvestoffer i kosten

Comparison (sammenligning)

Placebo / treatment as usual / venteliste

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

Livskvalitet	Ikke defineret	Vigtigt
--------------	----------------	---------

Fokuseret spørgsmål 5

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

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Elimination af sukker i kosten

Comparison (sammenligning)

Placebo / treatment as usual / venteliste

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

Fokuseret spørgsmål 6

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

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

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Computerbaseret kognitiv træning

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med kognitiv træning

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

Fokuseret spørgsmål 7

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

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

Adfærdsforstyrrelser og færdigheder i skolen er blevet inkluderet som nye outcome.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Social færdighedstræning

Comparison (sammenligning)

Ingen social færdighedstræning

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

Fokuseret spørgsmål 8

Bør man anvende forældretræningsprogrammer hos børn og unge i alderen 3-18 år med ADHD?

2018-formulering: Bør man anvende forældretræningsprogrammer hos børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD?

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

Baggrund for valg af opdatering:

Medlemmer af arbejdsgruppen mener at der er kommet nyt litteratur på området og det er derfor relevant med en opdateret søgning efter primære studier. Derudover har både referencegruppen, arbejdsgruppen og indkomne høringsvar på udvidelsen af NKR efterspurgt en opdatering af dette fokuserede spørgsmål, både med inklusion af nye og relevante studier samt med udvidelse af aldersgruppen. I den forbindelse er det blevet påpeget at den nuværende aldersgruppe (6-18 år) ikke er repræsentativ for målgruppen i klinisk praksis og derfor bør udvides. Det er væsentligt at udvide ned til 3 år da det er den klinisk relevante population for denne indsats, der ud over at være en behandling også anses som forebyggende for forværring af ADHD symptomerne selv samt for udvikling af følgevanskeligheder som eksempelvis adfærdsvanskeligheder.

Population (population)

Forældre til børn og unge med ADHD med og uden komorbiditet i aldersgruppen 3-18 år

Intervention

Forældretræning. Forældretræning defineres som et manualiseret, struktureret program der har fokus på ADHD og ADHD lignende vanskeligheder og som er målrettet til forældre til børn med ADHD i aldersgruppen 3 til 18 år. Forældretræningsprogrammer karakteriseres ved, at behandlingen er henvendt til forældrene og er forældremedieret, hvilket afgrænser interventionen ift. interventioner hvor barnet/den unge er primær modtager af behandlingen (f.eks. legeterapi med børn, individuelle eller gruppebaserede interventioner direkte henvendt til børn/unge uden betydelig forældreinvolvering). Programmerne kan inddrage barnet direkte eller indirekte, men forældrene er primære modtagere af behandlingen og forældrene skal aktivt i sessionerne og hjemme imellem sessionerne, træne de forskellige færdigheder indeholdt i programmet. Programmerne skal indeholde undervisning og præsentere øvelser/redskaber til at øge forståelse og mestring relateret til forældrerollen ift. at have et barn med ADHD. Programmerne kan indeholde træningselementer der retter sig mod forståelse og håndtering af tillægsproblematikker (f.eks. søvn, udad reagerende adfærd, ængstelighed mv.), så længe programmets hovedfokus er på ADHD. Programmerne kan være individuelle eller gruppebaserede og de kan evt. leveres over internettet med terapeutstøtte. Dvs. at interventioner der alene har fokus på psykoedukation, undervisning eller som udelukkende er selvhjælpsorienterede (f.eks. biblioterapi eller internetleveret terapi uden mulighed for terapeutisk støtte over f.eks. e-mail, telefon eller fremmøde) ikke medtages. For at sikre at interventionerne har den fornødne varighed til at kunne påvirke de udvalgte outcomes er det et krav at der er et minimum af 4 sessioner.

Comparison (sammenligning)

Ingen forældretræning, som indirekte belyst ved fx venteliste, vanlig behandling, opmærksomhedskontrol.

Der ønskes at lave en subgruppeanalyse, for at se på effekten af forældretræning på forskellige aldersgrupper. Dette gælder også i forhold til om forældretræning gives individuelt eller gruppebaseret.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Oplevet forældrekompetence, Parenting Sense of Competence Scale (PSOC) (MCID defineres ud fra Cohens effect size)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Funktionsniveau hos barnet/den unge, forælderapporert (WFIRS-P) (MCID ≥ 10)*	Behandlingsafslutning	Kritisk
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør (CGAS, CGI)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer kliniker/observatør	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer kliniker/observatør	Min 3 mdr Follow-up	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD-RS)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt (ADHD-RS)	Min 3 mdr. Follow-up	Vigtigt
Forældrestress forældrestress (PSI)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, klinikerbedømt,	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (ECBI, CBCL)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsvanskeligheder, forældrebedømt (ECBI, CBCL)	Min 3 mdr Follow-up	Vigtigt
Livskvalitet hos barnet (PedsQL)	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Skadevirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
*Hodgkins et al, 2017, Estimating minimal important differences for several scales assessing function and quality of life in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (Tabel 4, child overall)		

Fokuseret spørgsmål 9

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

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

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Methylphenidat

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med Methylphenidat

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

Fokuseret spørgsmål 10

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Atomoxetin

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med atomoxetin

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

Fokuseret spørgsmål 11

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18år med ADHD

Intervention

Lixdexamfetamin/Dexamfetamin

Comparison (sammenligning)

Ingen behandling med amfetaminer

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
----------	-----------	-----------------

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

Fokuseret spørgsmål 12

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

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

Population (population)

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

Intervention

Methylphenidat

Comparison (sammenligning)

Atomoxetine

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

Gastrointestinale bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Søvnforstyrrelse	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 13

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

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

Baggrund for valg af opdatering:

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

Population (population)

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

Intervention

Atomoxetine

Comparison (sammenligning)

Lixdexamfetamin/Dexamfetamin

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

Fokuseret spørgsmål 14

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

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

Planlagt pausering af behandling med lægemidler godkendt til indikationen

Comparison (sammenligning)

Uafbrudt behandling med lægemidler godkendt til indikationen

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

Fokuseret spørgsmål 15

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

Baggrund for valg af opdatering:

Det blev besluttet ikke at opdatere dette fokuserede spørgsmål

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD

Intervention

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

Comparison (sammenligning)

Farmakologisk behandling alene

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

Fokuseret spørgsmål 16

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

Baggrund for valg af spørgsmål:

Guanfacin (fx Intuniv®) er et godkendt ikkecentralstimulerende præparat til behandling af ADHD. Guanfacin er indiceret til behandling af ADHD hos børn og unge i alderen fra det fyldte 6. år og til det fyldte 18. år, hvor stimulantia ikke er egnede, ikke kan tolereres eller har vist sig at være ineffektive, i overensstemmelse med RADS behandlingsvejledning fra 2017. I forhold til placering i behandlingen i Danmark er viden om effekten og bivirkninger af guanfacin over for atomoxetin ikke klarlagt.

Population

Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet, hvor stimulantia ikke er egnet, ikke kan tolereres eller har vist sig at være ineffektivt.

Intervention

Guanfacin depottabletter doseret efter anvisningerne i produktinformationen.

Comparison (sammenligning)

Atomoxetin doseret efter anvisningerne i produktinformationen.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Antal personer med alvorlige bivirkninger	3-6 måneder efter behandlingsstart	Kritisk
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør	3-6 måneder efter behandlingsstart	Kritisk
ADHD kernesymptomer kliniker/observatør	3-6 måneder efter behandlingsstart	Kritisk
ADHD kernesymptomer lærerbedømt	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt
Ikke-alvorlige bivirkninger, totalt	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt
Livskvalitet, selvrapporeret	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt
Livskvalitet, forælderapporeret	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt
Funktionsniveau hos barnet/den unge, selvrapporeret	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt
Funktionsniveau hos barnet/den unge, forælderapporeret	3-6 måneder efter behandlingsstart	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 17

Bør man tilbyde melatonin til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD og søvnforstyrrelser

Baggrund for valg af spørgsmål:

Flere studier viser at op mod 70 % af børn med ADHD har forstyrret søvn (Sung et al., 2008) og mange forældre opsøger hjælp til farmakologisk behandling af dette hos egen læge og i psykiatrien (Berring- Uldum et al., 2018). I Danmark er den omhu og samvittighedsfuldhed der skal udvises ved behandling af børn med melatonin præciseret i Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser (VEJ nr 9733 af 09/07/2019). Heraf fremgår det at farmakologisk behandling aldrig er førstevalg ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, og at man generelt skal man være meget tilbageholdende med medikamentel behandling. Såfremt medikamentel behandling overvejes, skal der være afprøvet relevante ikke-farmakologiske behandlinger af rimeligt omfang og varighed ligesom at der skal være foretaget søvnregistrering i minimum 14 dage inden start af behandlingen.

Ved behandling af søvnforstyrrelser hos børn med ADHD er effekten, den optimale dosis og bivirkninger på længere sigt usikker.

Population (population)

Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet (Autisme undtaget), hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Intervention

Melatonin som add-on til søvnhygiejne (rådgivning og vejledning i søvnhygiejne).

Comparison (sammenligning)

Vanlig behandling (rådgivning og vejledning i søvnhygiejne)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør	Behandlingsafslutning	Kritisk
Indsovningstid (Lights out) (målt med actigraph)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Søvnforstyrrelser generelt (målt med spørgeskema)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Total sovetid (minutes) (målt med actigraph)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Alvorlige bivirkninger-totalt	follow-up	Vigtigt

<i>Ikke- alvorlige bivirkninger, totalt</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>
<i>ADHD kernesymptomer, forælderbedømt</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>
<i>ADHD kernesymptomer kliniker/observatør</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Livskvalitet</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Døsighed og søvnighed i dagtimer (daytime drowsiness)</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>

Fokuseret spørgsmål 18

Bør man tilbyde sanseintegrationsbehandling til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD med moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser?

Baggrund for valg af spørgsmål:

En del børn og unge med ADHD har komorbide sanseintegrationsforstyrrelser (Sensory Processing Disorder). Disse forstyrrelser medfører vanskeligheder med at registrere, modulere, integrere, fortolke og hensigtsmæssigt handle på sensorisk information fra egen krop og fra omgivelserne. En del forældre efterspørger sanseintegrationsbehandling for at afhjælpe symptomerne. Denne behandling består som minimum af konsulterende rådgivning og vejledning med udgangspunkt i barnet/den unges sensoriske tolerancetærskler og behov på følgende områder: Det kropslige plan, aktivitetsdeltagelse, rammer- og struktur for læring og aktivitet, undervisnings- og hjemmemiljø og rådgivning omkring en regulerende "sensorisk livsstil". Ved indikation af moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser på baggrund af standardiseret udredning kan behandlingen endvidere inkludere individuel sanseintegrationsbehandling. Sanseintegrationsbehandling udbydes både privat, regionalt og kommunalt, og en del forældre vil have præference for at afprøve en ikke-farmakologisk intervention som denne, men det er usikkert hvad effekten af behandlingen er. Formålet med sanseintegrationsbehandlingen er, gennem udnyttelse af neuroplasticitet, at fremme sensorisk bearbejdning og modne hjernen til adaptivt respons (hensigtsmæssig reaktion og handling) på multisensorisk information.

Population (population)

Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet og med moderate til svære sanseintegrationsforstyrrelser påvist ved udredning med standardiserede redskaber som eksempelvis Sensory Processing Measure (SPM-undersøgelse) eller Sensory Profile 2 (Sensoriske Profil 2).

Intervention

Superviseret og manualiseret sanseintegrationsbehandling i tillæg til vanlig behandling. Sanseintegrationsbehandling kan omfatte rådgivning og vejledning omkring sensorisk tolerance og behov, samt superviseret behandling i sensorisk reguleret miljø. Sanseintegrationsbehandling skal være målrettet barnet, forældre/omsorgspersoner og pædagogisk team. Behandlingsfaciliteterne til sanseintegrationsbehandling skal tilpasses barnet/den unges sensoriske tolerancetærskler og behov og skal være indrettet med specialdesignede sanseintegrationsredskaber. Den superviserede behandling er karakteriseret ved, at barnet/den unge gennem målrettede sansemotorisk udfordrende opgaver og aktiviteter, aktivt opsøger og modtager kontrolleret og afstemt sensorisk stimulation. Sanseintegrationsbehandling skal differentieres fra betegnelser som: Sansemotorisk behandling, Sansemotorisk træning, Sansetræning, Sansestimulation og Motorisk træning.

Comparison (sammenligning)

Vanlig behandling uden sanseintegrationsbehandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>ADHD kernesymptomer kliniker/observatør</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Funktionsniveau hos barnet/den unge, forældrebedømt</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Funktionsniveau hos barnet/den unge, selvrapporert</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>
<i>ADHD kernesymptomer lærerbedømt</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Antal personer med bivirkninger</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt</i>	<i>Behandlingsafslutning</i>	<i>Vigtig</i>

Adfærdsforstyrrelser, lærerbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Adfærdsforstyrrelser, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtig
Livskvalitet, selvrapporeret	Behandlingsafslutning	Vigtig
Livskvalitet, forælderapporeret	Behandlingsafslutning	Vigtig
Sensorisk funktionsniveau/kompetencer (målt ved Sensory Processing Measure (SPM) Sensory Profile 2 (SP2) og fra 2020/21 Sensory Processing Three Dimensions Scale (SP3D) og Evaluation of Ayres Sensory Integration (EASI))	Behandlingsafslutning	Vigtig
Motorisk funktionsniveau/kompetencer (målt ved Movement-ABC)	Behandlingsafslutning	Vigtig

Fokuseret spørgsmål 19

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

Baggrund for valg af spørgsmål:

Børn og unge med ADHD er i højere risiko for at udvikle angst og depression, sammenlignet med børn og unge med normal udvikling (Melegari et al., 2018). Samtidig efterspørger både en del unge og deres forældre terapeutiske tilbud til at arbejde med at håndtere de symptomer og følgevanskeligheder der kan være ved ADHD. Kognitiv adfærdsterapi (KAT) er en terapeutisk intervention til at udvikle strategier til at mestre funktionsnedsættelse og reducere depression og angst. KAT har vist sig effektiv til voksne med ADHD (NKR ADHD voksne, 2015) men effekten til børn og unge er usikker.

Population (population)

Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet.

Intervention

Kognitiv adfærdsterapi (KAT), særligt målrettet ADHD. Både gruppe- og -individuel baseret.

Comparison (sammenligning)

Ingen kognitiv adfærdsterapi

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør	Behandlingsafslutning	Kritisk
Funktionsniveau hos barnet, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Funktionsniveau, selvrapporeret af barnet/den unge	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer kliniker/observatør	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet, selvrapporeret	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet, forælderapporeret	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Depression (Symptomer)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Angst (Symptomer)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Compliance med eksisterende behandling	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 20

Bør man tilbyde brug af kæde/kugledyne til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD og søvnforstyrrelser?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Flere studier viser at op mod 70 % af børn med ADHD har forstyrret søvn (Sung et al., 2008) og mange forældre opsøger hjælp til behandling af dette. Nogle forældre efterspørger her især afhjælpning af uro og søvnevanskeligheder med kæde/kugledyner. Kugle/kædedyner formodes at berolige barnets krop under indsovningen og i løbet af søvnperioden og skabe tryghed og dermed ro for barnet (Hvolby et al., 2010). Det er usikkert hvad effekten af kæde/kugledyner er.

Population

Børn og unge fra det fyldte 6. år op til det fyldte 18. år med ADHD med og uden komorbiditet, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Intervention

Kugle/kædedyne til nattesøvn.

Comparison

Ingen kugle/kædedyne

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatørbedømt	Behandlingsafslutning	Kritisk
Indsovningstid (Lights out) (målt med actigraph)	Behandlingsafslutning	Kritisk
Søvnforstyrrelser generelt (målt med spørgeskema)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer kliniker/observatør	Behandlingsafslutning	Vigtigt
ADHD kernesymptomer, forælderbedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Døsighed og søvnighed i dagtimer (daytime drowsiness)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Total sovetid (minutes) (målt med actigraph)	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Adfærdsforstyrrelser, forældrebedømt	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Livskvalitet	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Fokuseret spørgsmål 21

Bør man tilbyde centralstimulerende farmakologisk behandling til børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD, der har et aktivt misbrug?

Baggrund for valg af spørgsmål:

Unge med ADHD er i større risiko for at udvikle misbrug af stoffer, cannabis samt alkohol sammenlignet med unge med almindelig udvikling (Katusic et al., 2005; Wilens et al., 2011; Levy et al., 2014), hvor arbejdsgruppen er bekendt med eksempler på misbrug hos helt unge børn med ADHD. Der har traditionelt været forsigtighed ved centralstimulerende farmakologisk behandling til unge med ADHD og misbrug, blandt andet af hensyn til risiko for misbrug af præparaterne i sig selv i større doser end ordineret (Zulauf et al., 2014; RADS behandlingsvejledning, 2017), hvorfor atomoxetin har været anbefalet til denne population. Samtidig er den fulde effekt af atomoxetin længere om at indtræde (fx 1-2 mdr for atomoxetin sammenlignet med den hurtigtvirkende methylphenidat (RADS behandlingsvejledning, 2017). Dette kan betyde at den hårdt belastede gruppe af børn og unge med ADHD og misbrug ikke bliver effektivt behandlet med henblik på et forbedret funktionsniveau og dermed ikke kan blive stabiliseret nok til at komme ud af misbruget. Det fokuserede spørgsmål stilles for at undersøge sikkerheden samt effekten af centralstimulerende vs ikkecentralstimulerende farmakologisk behandling til nævnte population på ADHD kernesymptomer, funktionsniveau og misbruget selv.

Population (population)

Børn og unge i alderen 6-18 år med ADHD med og uden komorbiditet og i et aktivt misbrug uanset type.

Intervention

Centralstimulerende farmakologisk behandling, alle typer

Comparison (sammenligning)

Ikke centralstimulerende farmakologisk behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør (målt ved CGI)</i>	<i>Indenfor 1-2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Kritisk</i>
<i>ADHD kernesymptomer kliniker/observatør</i>	<i>Indenfor 1-2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Alvorlige bivirkninger-totalt</i>	<i>Længste followup under behandling</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Misbrug (reduktion i misbrug, længde af afholdenhed).</i>	<i>min. 6 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Kritisk</i>
<i>ADHD kernesymptomer kliniker/observatør</i>	<i>Min. 2. mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>ADHD kernesymptomer lærerbedømt</i>	<i>Min 2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Funktionsniveau hos barnet/den unge, kliniker/observatør (målt ved CGI)</i>	<i>min. 2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtigt</i>
<i>Ikke-alvorlige bivirkninger, totalt</i>	<i>Længste follow-up under behandling</i>	<i>Vigtig</i>
<i>ADHD kernesymptomer, forældrebedømt</i>	<i>Min. 2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Funktionsniveau hos barnet/den unge, selvrapporeret</i>	<i>Min. 2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Kriminalitet</i>	<i>min. 2 mdr. efter behandlingsstart</i>	<i>Vigtig</i>

13. Søgebeskrivelser

SØGEBESKRIVELSE FRA UDGAVEN PUBLICERET I 2021

Litteratursøgning til denne udgave er kun udført for PICO'et "Forældretræning". Litteratursøgningen er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget to systematiske søgninger:

- 1) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser) fra 2017 til september 2020 ;
- 2) en søgning fra databasernes periodestart til oktober 2020.

Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Marie Louise Rimestad.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige nedenfor under punktet [Søgeprotokoller](#) samt på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Generelle søgetermer

Der er udelukkende søgt med individuelle søgetermer vedr. forældretræning. Se søgeprotokoller nedenfor under punktet [Søgeprotokoller](#) - eller på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#) for denne guideline:

Søgekriterier

Publikationsår: Fra databasernes periodestart til oktober 2020

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier

Søgningerne

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 10. september 2020. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library (via Medline og Embase), PsycINFO samt Cinahl.

Søgning efter primære studier

Søgningen efter primære studier blev foretaget 9. oktober 2020 i databaserne Medline, Embase og PsycInfo, Cinahl og ERIC.

[Søgeprotokoller](#)

Søgeprotokoller kan tilgås her og på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#):

- [Sekundærlitteratur](#)
- [Primærlitteratur](#)

SØGEBESKRIVELSE FRA UDGAVEN PUBLICERET I 2020

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger:

- 1) en søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines (guidelines-søgningen) fra 2009 til og med marts 2019;
- 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser) fra 2009 til oktober 2019 ;
- 3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til december 2019.

Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Marie Louise Rimestad.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige nedenfor under punktet [Søgeprotokoller](#) samt på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Generelle søgetermer

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

Dansk: ADHD, Opmærksomhedsforstyrrelse, Hyperkinetisk forstyrrelse

Norsk: ADHD, Opmærksomhedsforstyrrelse, Hyperkinetisk forstyrrelse

Svensk: ADHD, Uppmärksamhetsstörning, Hyperkinetisk störning

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål. Se søgeprotokoller for de opfølgende søgninger nedenfor under punktet [Søgeprotokoller](#) - eller på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#) for denne guideline:

Generelle søgekriterier

Publikationsår: 2009 – december 2019

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier

Guidelines søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 08.– 28. april 2019 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Trip Database (Intl), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Folkehelseinstituttet (Norge), NHMRC (Australien), Clinical Practice Guidelines (Canada), CADTH (Canada), de skandinaviske biblioteksdata-baser samt Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl. Endvidere er der søgt på hjemmesiderne for American Psychiatric Association (APA) og WHO.

De opfølgende søgninger

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 15. juli – 15. oktober 2019. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library (via Medline og Embase), PsycINFO samt Cinahl, PEDRO og OT Seeker (PICO 3,5).

Søgning efter primære studier

Den supplerende søgning efter primære studier blev foretaget 23. august – 02. december 2019 i databaserne Medline, Embase og PsycInfo samt Cinahl, PEDRO og OT Seeker (PICO 3,5).

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller kan tilgås her og på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#):

- [Guidelines](#)
- [Sekundærlitteratur](#)
- [Primærlitteratur](#)

SØGEBESKRIVELSE FOR DE FOKUSEREDE SPØRGSMÅL OPDATERET I 2018

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af søgespecialisterne Kirsten Birkefoss og Birgitte Holm Petersen i samarbejde med fagkonsulenterne Kristine Brok-Kaalund og Marie Louise Rimestad. Søgeprotokoller med

søgestrategierne for de enkelte databaser med angivelse af de opdateret PICO spørgsmål kan tilgås i [Søgeprotokoller](#).

Søgeprotokollerne vil også være tilgængelige på www.sst.dk

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

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

Generelle søgetermer

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

Dansk: ADHD, Opmærksomhedsforstyrrelse, Hyperkinetisk forstyrrelse

Norsk: ADHD, Opmærksomhedsforstyrrelse, Hyperkinetisk forstyrrelse

Svensk: ADHD, Uppmärksamhetsstörning, Hyperkinetisk störning

Inklusionskriterier

Publikations år: 2013 til november 2017

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

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

Søgeprotokoller

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

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

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

SØGEBESKRIVELSE FRA UDGAVEN PUBLICERET I 2014

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

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

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

Søgetermer

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

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

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

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

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

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

Inklusionskriterier

Publikationsår: august 2002 til oktober 2013

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Population: børn og unge

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

Søgeprotokoller

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

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

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

Flowcharts

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

14. Beskrivelse af anvendt metode

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>

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer. Metodehåndbogen kan tilgås her.

Fortolkning af effektestimater

Effektestimater er vurderet statistisk signifikante, hvis $p < 0,05$. Signifikansniveauet kan også aflæses ud fra, hvorvidt 95 % konfidensintervallet indeholder værdien for ingen effekt. For effektmålene relativ risiko og odds ratio vil dette være 1, mens det for gennemsnitlige forskelle og standardiserede gennemsnitlige forskelle vil være 0. Hvis konfidensintervallet indeholder værdien for ingen effekt, er det pågældende effektestimat ikke signifikant. Ordet 'tendens' benyttes i de tilfælde, hvor der ikke er tale om en signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppe, men hvor estimatet ser ud til at pege i retning af en effekt.

Effektestimater er også vurderet med hensyn til, om de er klinisk relevante. I de tilfælde, hvor der er anvendt en standardiseret gennemsnitlig forskel, er følgende vejledning anvendt: 0,2 lille effekt, 0,5 mellem effekt og 0,8 stor effekt. Effekter under 0,3 er ikke blevet anset som klinisk relevante. I denne retningslinje benyttes primært standardiserede gennemsnitlige forskelle (standardized mean differences) som effektestimater. De er identiske med de i litteraturen ofte beskrevne "effect sizes". Se tabel med oversigt over effektestimaters tolkning nedenfor. For yderligere information om metode, se Cochrane håndbogen:

<http://handbook.cochrane.org/>.

For en uddybet beskrivelse af metoden bag udarbejdelsen af denne nationale kliniske retningslinje, henvises til Sundhedsstyrelsens NKR metodehåndbog.

15. Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

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

Stærk anbefaling

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

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

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

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling mod

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

gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

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

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller

den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller

fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

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

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

Svag anbefaling mod

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man

ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

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

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

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

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

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis (konsensus)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af

arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type

anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje...

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

16. Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen for opdateringen af den pågældende NKR, 2021

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

Karen A. Tilma, Dansk Pædiatrisk Selskab
Sanne Lemcke, Dansk Sygepleje Selskab
Lis Hentze Poulsen, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
Ingelis Arnsbjerg, Ergoterapeutforeningen
Christina Mohr Jensen, Dansk Psykolog Forening
Lene Straarup Møller, Dansk Psykolog Forening
Trish Nymark, ADHD foreningen

NKR sekretariat, 2021

Jeanett Friis Rohde, projektleder
Maria Herlev Ahrenfeldt, formand
Henning Keinke Andersen, metodekonsulent
Kirsten Birkefoss, søgespecialist
Marie Louise Rimestad, fagkonsulent

Retningslinjen blev i 2021 peer reviewet af:

Per Hove Thomsen, Klinisk lærestolsprofessor, overlæge, dr.med, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling, Forskning, Aarhus Universitetshospital, Psykiatrien, Danmark

Marlene Briciet Lauritsen, Klinisk professor, overlæge, dr. med, Klinisk Institut, Aalborg Universitetshospital og leder af Forskningsenheden for Børne- og Ungdomspsykiatri, Psykiatrien, Aalborg Universitetshospital.

Arbejdsgruppen for opdateringen af den pågældende NKR, 2020

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

- Karen A. Tilma, Dansk Pædiatrisk Selskab
- Sanne Lemcke, Dansk Sygepleje Selskab
- Lis Hentze Poulsen, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Camilla Tjøtt, Dansk selskab for Fysioterapi
- Ingelis Arnsbjerg, Ergoterapeutforeningen
- Christina Mohr Jensen, Dansk Psykolog Forening
- Lene Straarup Møller, Dansk Psykolog Forening
- Pernille Winkler, Dansk Selskab for Almen Medicin
- Trish Nymark, ADHD foreningen

Dansk Neurologisk Selskab fik også mulighed for at udpege en repræsentant, men takkede nej til at være med i arbejdsgruppen.

NKR sekretariat, 2020

- Jeanett Friis Rohde, projektleder
- Maria Herlev Ahrenfeldt, formand
- Henning Keinke Andersen, metodekonsulent
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist
- Marie Louise Rimestad, fagkonsulent

Referencegruppen, 2020

- Jan Birnbaum, Region Hovedstaden Jakob Paludan, Region Midtjylland
- Jakob Paludan, Region Midtjylland
- Tina Heltborg Jakobsen, Region Nordjylland Erik Simonsen, Region Sjælland
- Erik Simonsen, Region Sjælland
- Allan Hvolby, Region Syddanmark
- Tina Levysohn, KL
- Ane Stallknecht, Kommunerne

- Lotte Fensbo, Århus Kommune
- Arnfinn Thorsteinsson, SIND
- Søs Schack Nielsen, SUM
- Sanna Dragholm, Socialstyrelsen

Retningslinjen blev i 2020 peer reviewet af:

- Per Hove Thomsen, Klinisk lærestolsprofessor, overlæge, dr.med, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling, Forskning, Aarhus Universitetshospital, Psykiatrien, Danmark
- Pål Zeiner, Overlæge, dr.med, Afdeling for Mental Sundhed og Afhængighed, Oslo Universitetshospital, Norge

Arbejdsgruppen for opdateringen af den pågældende NKR, 2018

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

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

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

NKR sekretariat, 2018

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

Peer review og offentlig høring, 2018

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

Retningslinjen blev i 2018 peer reviewet af

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

Arbejdsgruppen for udarbejdelsen af den pågældende NKR, 2014

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

- Ole Andersen, overlæge, Sundhedsstyrelsen (formand)

- Anne Gersdorff Korsgaard, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab, privatpraktiserende speciallæge i neurologi, Odense
- Birgitte Lind Amdisen, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab, sygeplejerske, Regionspsykiatrien Viborg-Skive
- Charlotte Olesen, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, overlæge, Center for Sjældne Sygdomme, Børneafdeling A, Aarhus Universitetshospital
- Helle Rasmussen, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, overlæge, afsnit D, Aarhus Universitetshospital Risskov, BUC Region Midtjylland
- Henning Strand, udpeget af Dansk Psykolog Forening, ledende psykolog, PPR, Herlev Kommune
- Jørgen P. Ærthøj, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, speciallæge og koordinerende læge, Kvalitetsenheden for Almen Praksis i Region Nordjylland
- Liselotte Skov, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, overlæge, børneafdelingen i Herlev
- Rikke Schwartz, udpeget af Dansk Psykolog Forening, privatpraktiserende psykolog
- Susanne Pernille Iversen, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, afdelingslæge, Klinik Børn og Unge, Ambulatorium for ADHD, Aalborg Universitetshospital – Psykiatrien
- Tine Houmann, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, overlæge, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden, Afdeling Glostrup

Habilitetsforhold

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

Referencegruppen, 2014

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

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

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

Sekretariat, 2014

Sekretariatet for begge grupper:

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

Peer review og offentlig høring, 2014

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

blandt følgende høringsparter:

- ADHD-foreningen
- Beskæftigelsesministeriet
- Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Dansk Neurologisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Distriktspsykiatri
- Danske Fysioterapeuter
- Danske Regioner
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Sygepleje Selskab
- Ergoterapeutforeningen
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Social-, Børne- og Integrationsministeriet
- Socialstyrelsen
- Undervisningsministeriet

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

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

17. Patientcases

Patientcase 1: Effekt af kugledyner/kædedyner

Pige 5 år, diagnosticeret med ADHD og infantil autisme.

Beskrives med talrige nedsmeltninger i løbet af dagen og en særdeles lav frustrationstærskel. Forældrene oplever en trist pige, der ikke trives. Hun kan ikke sidde ved bordet, når familien spiser, hun sover dårligt med lang indsovningstid og talrige opvågninger. Hun er i daglige konflikter med forældrene og søskende hjemme, samt andre børn i børnehaven. Hun kan koncentrere sig i max fem min om en opgave. Mor oplever ikke at kunne give hende kram. Hun ses motorisk aktiv konstant. Forældrene er bekymret for forestående skolestart.

Ved henvisning til fysioterapi udarbejdes en sanseprofil. På baggrund af denne tilbydes pigen afprøvning af et tyngdeprodukt. Hun kommer til afprøvning i BUC og vælger en kugledyne, Fleksible 6 kg (blandingsdyne) som den, der er rarest at ligge med. Dynen rekvireres til familien. Familien vejledes i struktureret brug af dynen på daglig basis. Ved opfølgning 4 uger senere beskriver mor en pige i langt bedre trivsel. Mor oplever hende glad for første gang i lange tider. Mor kan give hende kram nu. Pigen sidder ved bordet og spiser sammen med resten af familien. Ved opgaver kan hun koncentrere sig i op til 45 min nu mod tidligere fem min. Mor oplever en markant øget ro ved sengetid, som giver en væsentlig kortere indsovning (15 min) og forbedret søvn således at overskuddet er til stede både mentalt og fysisk fra morgenstunden. Der er langt færre konflikter og mindre udadreagerende adfærd både hjemme og i børnehaven nu. Mor ser en pige, der er mere nærværende i kontakten og viser lyst til samvær. Hendes sociale kompetencer er øget og hun formår nu at indgå i leg med andre børn på langt mere relevant vis.

Patientcase 2: Effekt af kugledyner/kædedyner

Dreng 8 år, diagnosticeret med ADHD og tourette

Beskrives med svær motorisk uro og store søvnvanskeligheder, som påvirker hele familien. Typisk opvågning kl.02 og sover ofte ikke mere. Massiv søvnunderskud. Massive koncentrationsvanskeligheder, præget af impulsivitet samt letafledelighed. Mange konflikter i løbet af dagen. Kommer altid hjem ked af det og er i generel dårlig trivsel.

Henvises til fysioterapi på baggrund af søvnvanskeligheder. Han er i relevant medicinsk behandling for ADHD. Der udarbejdes en sanseprofil og på den baggrund tilbydes afprøvning af en kugledyne og vejledning i struktureret brug på daglig basis.

Ved opfølgning 4 uger senere beskrives en dreng der nu selv er opsøgende overfor brug af kugledynen. Han bruger den talrige gange i løbet af dagen til regulering af nervesystemet og han sover med den. Mor beskriver at drengen sover igennem nu, han har færre mareridt, hans tics er mindsket og han opnår markant mere motorisk ro ved brug af dynen og ses således i stand til at koncentrere sig i længere tid.

Patientcase 3: Forældretræning, både som tidlig indsats og som behandling

Forældre får i børnehaven beskrivelser af deres 4-årige søns adfærd, som de genkender og bliver bekymrede over: han kan ikke deltage i samling mere end nogle få minutter, han råber meget, er voldsom i sin leg og mister fokus efter få minutter i fælles aktiviteter.

Pædagogisk Psykologisk Rådgivning bliver inddraget, de vejleder personalet og anbefaler, at forældrene tilmelder sig et forældrekursus, som kommunen tilbyder under åben rådgivning i deres kommune. Den tidlige indsats får ændret forældrenes tilgang til drengen, så de får vendt en kritisk og hård grænsesættende opdagelsesstil til en mere hensigtsmæssig og positivt fokuseret opdagelsesstil. Den tidlige indsats er medvirkende til at drengen bevarer sit selvværd og reducerer sin negative adfærd og derved undgår den komorbide adfærdsforstyrrelse.

Patientcase 4: Melatonin

I en ADHD-forældregruppe deles der erfaringer angående søvn og søvnhygiejne. Moderen til en 10-årig dreng fortæller, at hun endnu aldrig i drengens levetid har sovet en hel nat igennem. Han har svært ved at falde i søvn, og han har flere opvågninger hver nat. Hun er så træt! Drengen er også træt og irriteret, og hun synes det er svært at få det positive fokus, som hun gerne vil, når de begge to er trætte, og overskuddet er væk. En far fortæller, at de har fået ordineret melatonin af psykiateren til deres dreng, og at det har gjort en kæmpe forskel for deres nattesøvn og dagsform. Moderen har ikke hørt om det før, og hun beslutter, at hun vil afprøve det med sin dreng. 2 mdr. senere i forbindelse med en evaluering af forløbet udbryder moderen: "Tak for den gode info – det har reddet vores liv. Jeg er dig evigt taknemmelig". Hendes dreng havde med melatonin efterfølgende en markant kortere indsovningstid og han sov igennem hele natten.

Patientcase 5: Sanseintegration

Dreng 9 år, diagnosticeret med ADHD, 3 kl. elev i folkeskolen. Forældre og pædagogisk team henvender sig til kommunalt ansat ergoterapeut grundet udtalt motorisk uro, emotionelle affekt samt søvn problemer. Drengen er fysisk urolig det meste af tiden, både hjemme og i skolen. Har svært ved at følge undervisning, og har hyppige vredesanfald med udadreagerende adfærd.

Ergoterapeutisk undersøgelse viser, at drengen har en sanseintegrations-forstyrrelse som komorbiditet. Symptombillede påviser en sensorisk modulationsforstyrrelse med sensorisk søgende adfærd, lav registrering af somato-sensoriske input, med deraf følgende mangelfuld kropsfornemmelse. Drengen er præget af overstimulation grundet akkumulerede sansepåvirkninger gennem dagen. På denne baggrund tilbydes en tværfaglig intervention baseret på sanseintegrations teori, metode og principper superviseret af ergoterapeut i samarbejde med klasselærer, pædagogisk vejleder, psykolog og kommunal sagsbehandler. Interventionen inkluderer flg tiltag:

I hjemmet anvendes tyngdedyne med henblik på at forbedre søvnkvalitet og længde. Tyngdedynen anvendes ligeledes om eftermiddagen for at afhjælpe overstimulation af drengens nervesystem, efter en lang dag i skole og klub. Desuden, anvendes kuglepude under måltider og anden stillesiddende aktivitet for at dæmpe motorisk uro.

Drengens behov for bevægelse imødekommes med fysisk aktivitet, ex løbetræning og hop på trampolin.

I skolen placeres drengen i et for ham visuelt og overskueligt miljø, så han afledes mindst muligt af berøring, lyd og visuelle indtryk. Der afsættes tid til sansemotorisk stimulerende aktiviteter i løbet af skoledagen, afstemt efter drengens behov. Stillesiddende aktiviteter understøttes med brug af siddebord eller stol med kuglepude, med henblik på variation af siddeunderlag i løbet af dagen.

Patientcase 6 - Sanseintegration

Pige 8 år. Diagnosticeret med ADHD. Henvises til fysioterapi i børne- og ungdomspsykiatrisk center til udredning for sanseintegrationsvanskeligheder. Mor beskriver massive vanskeligheder især om morgenen, som ofte ender med skænderier og udadreagerende adfærd til følge. Denne negative start på dagen påvirker adfærd og trivsel generelt hos pigen og mor ser hende tiltagende trist og tiltagende påvirket af sin ADHD. På baggrund af fysioterapeutisk vurdering inkl. en sanseprofil udredes pigens sanseintegrationsvanskeligheder som primært er i form af et underreagerende nervesystem. Pigen tilbydes sanseintegrationstræning og mor vejledes i at vække nervesystemet om morgenen inden pigen står op. Der ses efter et par uger markant forskel i pigens affektregulering og dette påvirker hele familiens trivsel.

18. Ordliste

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

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

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

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

Atomoxetin (ATX) Noradrenalinoptagshæmmer uden centralt stimulerende virkning.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HKF Hyperkinetisk forstyrrelse, som defineret i ICD-10.

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

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

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

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

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

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

Lisdexamfetamin (LDX) Centralt stimulerende lægemiddel.

Methylphenidat (MPH) Centralt stimulerende lægemiddel.

Neuroplasticitet Beskriver hjernens evne til at ændre og omforme sig.

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

Outcome Udfald.

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

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

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

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

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

Randomiserede studier Studier, hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen)

behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referencer

1. American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2013;
2. American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association 1994;
3. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). [Link](#)
4. NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NG87). London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; NICE, 2018; [Link](#)
5. NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence : Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists 2009; [Link](#)
6. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A., Rohde LA : Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 2015;56(3):345-365 [Journal](#)
7. Socialstyrelsen : National ADHD-handleplan : Pejlemærker, anbefalinger og indsatser på det sociale område. Socialstyrelsen, 2017; [Link](#)
8. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9733 af 09/07/2019 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet 2019; [Link](#)
9. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9194 af 11/04/2013 (Gældende). Sundheds- og Ældreministeriet, 2013; [Link](#)
10. Sundhedsstyrelsen. Forløbsprogram for børn og unge med ADHD. Sundhedsstyrelsen, 2017. [Link](#)
11. Sundhedsstyrelsen; Sundhedsdatastyrelsen; : Prævalens, incidens og aktivitet i sundhedsvæsenet for børn og unge med angst eller depression, ADHD og spiseforstyrrelse. København: Sundhedsstyrelsen, 2017; [Link](#)
12. Sundhedsstyrelsen : Vejledning om forebyggende sundhedsydelse til børn og unge. Sundhedsstyrelsen (2. udgave) 2011;2. udgave [Link](#)
13. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne : med forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed samt opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet. Sundhedsstyrelsen 2015; [Link](#)
14. World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1993; [Link](#)
15. Achenbach TMR : Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families, 2001;
16. Angold A., Erkanli A., Copeland W., Goodman R., Fisher PW, Costello EJ : 3336098; Psychiatric diagnostic interviews for children and adolescents: a comparative study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2012;51 506-517 [PubMed](#) [Journal Link](#)
17. Barkley R., Gwentyth EH, Arthur LR : Defiant Teens. A Clinician's Manual for Assessment and Family Intervention. New York: The Guilford Press 1999;

18. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos A., Reid R. : ADHD Rating Scale - IV. New York: The Guilford Press 1998;
19. Faries DE, Yalcin I, Harder D, Heiligenstein JH : Validation of the ADHD Rating Scale as a clinician administered and scored instrument. *Journal of Attention Disorders* 2001;5 107-115 [Journal Link](#)
20. Follan M., Anderson S., Huline-Dickens S., Lidstone E., Young D., Brown G., et al. : Discrimination between attention deficit hyperactivity disorder and reactive attachment disorder in school aged children. *Research in developmental disabilities* 2011;32 520-526 [Journal Link](#)
21. Frazier TW, Youngstrom EA : Evidence-based assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Using multiple sources of information. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45 614-620 [Link](#)
22. Goodman R. : Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40 1337-1345
23. Imeraj L., Antrop I., Sonuga-Barke E., Deboutte D., Deschepper E., Bal S., et al. : The impact of instructional context on classroom on-task behavior: a matched comparison of children with ADHD and non-ADHD classmates. *Journal of School Psychology* 2013;51 487-498 [Journal Link](#)
24. Jarbin MA : Predictive validity of the K-SADS-PL 2009 version in school-aged and adolescent outpatients. *Nordic Journal of Psychiatry*, 2017 71:4, 270-276
25. Mahone EM, Schneider HE : Assessment of attention in preschoolers. *Neuropsychology review* 2012;22 361-383 [Journal Link](#)
26. McConaughy SH, Harder VS, Antshel KM, Gordon M., Eiraldi R., Dumenci L. : Incremental validity of test session and classroom observations in a multimethod assessment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53* 2010;39 650-666 [Journal Link](#)
27. McConaughy SH, Ivanova MY, Antshel K., Eiraldi RB : Standardized Observational Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Combined and Predominantly Inattentive Subtypes. I. Test Session Observations. *School psychology review* 2009;38 45-66 [Link](#)
28. McGoey KE, DuPaul GJ, Haley E., Shelton TL : Parent and teacher ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool: The ADHD rating scale-IV preschool version. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2007;29 269-276 [Link](#)
29. McGough JJ, McCracken JT : Assessment of attention deficit hyperactivity disorder: A review of recent literature. *Current opinion in pediatrics* 2000;12 319-324 [Link](#)
30. Monastra VJ : Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Current psychiatry reports* 2008;10 432-438
31. Mulligan A., Anney R., Butler L., O'Regan M., Richardson T., Tulewicz EM, et al. : Home environment: association with hyperactivity/impulsivity in children with ADHD and their non-ADHD siblings. *Child: Care, Health & Development* 2013;39 202-212 [Journal Link](#)
32. Ohnishi M., Okada R., Tani I., Nakajima S., Tsujii M. : Japanese version of school form of the ADHD-RS: An evaluation of its reliability and validity. *Research in developmental disabilities* 2010;31 1305-1312 [Link](#)
33. Poulsen L., Jorgensen SL, Dalsgaard S., Bilenberg N. : Danish standardization of the attention deficit hyperactivity disorder rating scale. *Ugeskrift for læger* 2009;171 1500-1504 [Pubmed Link](#)
34. Sonuga-Barke E., Coghill D., DeBacker M., Swanson J. : Measuring methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder: how are laboratory classroom-based measures related to parent ratings?. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19 691-698 [Journal Link](#)

35. Sprafkin J., Gadow KD : Choosing an attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale: is item randomization necessary?. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007;17 75-84 [Journal Link](#)
36. Szomlajski N., Dyrborg J., Rasmussen H., Schumann T., Koch SV, Bilenberg N. : Validity and clinical feasibility of the ADHD rating scale (ADHD-RS) A Danish Nationwide Multicenter Study. *Acta Paediatrica* 2009;98 397-402 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
37. Tani I., Okada R., Ohnishi M., Nakajima S., Tsujii M. : Japanese version of home form of the ADHD-RS: an evaluation of its reliability and validity. *Research in developmental disabilities* 2010;31 1426-1433 [Journal Link](#)
38. Unnsteinsdottir K. : The influence of sandplay and imaginative storytelling on children's learning and emotional-behavioral development in an Icelandic primary school. *Arts in Psychotherapy* 2012;39 328-332 [Link](#)
39. Wheeler L., Pumfrey P., Wakefield P. : Variability of ADHD symptoms across primary school contexts: An indepth case study. *Emotional and Behavioural Difficulties* 2009;14 69-84 [Link](#)
40. Zhang S., Faries DE, Vowles M., Michelson D. : ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *International journal of methods in psychiatric research* 2005;14 186-201 [Link](#)
41. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Udredning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
42. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Direkte observation. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
43. Arnold LE, Hodgkins P., Kahle J., Madhoo M., Kewley G. : Long-Term Outcomes of ADHD: Academic Achievement and Performance. *Journal of attention disorders* 2015; [Journal](#)
44. Barkley RA : Hyperactive Child Syndrome and Estimated Life Expectancy at Young Adult follow-up: The role of ADHD Persistence and Other Potential Predictors. *Journal of Attention Disorders* In press;
45. Biederman J., Faraone SV, Spencer TJ, Mick E., Monuteaux MC, Aleardi M. : Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *The Journal of clinical psychiatry* 2006;67(4):524-540
46. Busner J., Targum SD : The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))* 2007;4(7):28-37
47. Dalsgaard S., McGrath J., Østergaard SD, Wray NR, Pedersen CB, Mortensen PB, et al. : Association of Mental Disorder in Childhood and Adolescence With Subsequent Educational Achievement. *JAMA psychiatry* 2020;77(8):1-9 [Journal](#)
48. Dalsgaard S. : Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European child & adolescent psychiatry* 2013;22 Suppl 1 S43-8 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
49. Franke B., Michelini G., Asherson P., Banaschewski T., Bilbow A., Buitelaar JK, et al. : Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2018;28(10):1059-1088 [Journal](#)
50. Galera C., Melchior M., Chastang JF, Bouvard MP, Fombonne E. : Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychological medicine* 2009;39(11):1895-1906 [Journal](#)
51. Klein RG, Mannuzza S., Olazagasti MA, Roizen E., Hutchison JA, Lashua EC, et al. : Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(12):1295-1303 [Journal](#)
52. Madsen KB, Hohwu L., Zhu JL, Olsen J., Obel C. : Social selection in cohort studies and later representation of childhood psychiatric diagnoses: The Danish National Birth Cohort. *Scandinavian Journal of Public Health* 2017; 1403494817726619 [Journal](#)
53. Mannuzza S., Klein RG, Bessler A., Malloy P., LaPadula M. : Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement,

occupational rank, and psychiatric status. Archives of General Psychiatry 1993;50(7):565-576

54. Mannuzza S., Klein RG, Moulton JL : Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. Psychiatry research 2008;160(3):237-246 [Journal](#)

55. Mohr-Jensen C., Steinhausen HC : A meta-analysis and systematic review of the risks associated with childhood attention-deficit hyperactivity disorder on long-term outcome of arrests, convictions, and incarcerations. Clinical psychology review 2016;48 32-42 [Journal](#)

56. Polanczyk G., de Lima MS, Horta BL, Biederman J., Rohde LA : The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. The American Journal of Psychiatry 2007;164 942-948 [PubMed Journal Link](#)

57. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD : A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2007;46(5):601-610 [Journal](#)

58. Sensory Integration: Theory and Practice. Edited by Anita C. Bundy, Shelley J Lane, Elizabeth A. Murray. F. A. Davis, 2020.

59. Shaw M., Hodgkins P., Caci H., Young S., Kahle J., Woods AG, et al. : A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. BMC medicine 2012;10 99-7015-10-99 [Journal](#)

60. Uchida M., Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J. : Adult Outcome of ADHD: An Overview of Results From the MGH Longitudinal Family Studies of Pediatrically and Psychiatrically Referred Youth With and Without ADHD of Both Sexes. Journal of attention disorders 2018;22(6):523-534 [Journal](#)

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

62. Abikoff HB, Thompson M, Laver-Bradbury C, Long N, Forehand RL, Miller Brotman L, et al. : Parent training for preschool ADHD: a randomized controlled trial of specialized and generic programs. Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines 2015;56(6):618-631

63. Abrahamse ME, Junger M., Chavannes EL, Coelman FJG, Boer F., Lindauer RJL : Parental-child interaction therapy for preschool children with disruptive behaviour problems in the Netherlands. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2012;6 [Journal Link](#)

64. Aghebati A., Gharraee B., Hakim Shoshtari M., Gohari MR : Triple p-positive parenting program for mothers of ADHD children. Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences 2014;8(1):59-65

65. Alma AU, Lau Kam-Mei, Wong AH, Candy L, Cynthia L, Joseph L, et al. : The Efficacy of a Group Triple P (Positive Parenting Program) for Chinese Parents with a Child Diagnosed with ADHD in Hong Kong: A Pilot Randomised Controlled Study. Australian Psychologist 2014;49(3):151-162 [Journal Link](#)

66. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH : The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. Journal of abnormal child psychology 1987;15(1):75-90

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

68. Arnold LE, Kleykamp D., Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K. : Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. Biological psychiatry 1989;25(2):222-228 [Journal](#)

69. Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, et al. : NIMH collaborative multimodal treatment study of children with ADHD (MTA): Design, methodology, and protocol evolution. J Atten Disord 1997;2(3):141-158 [Journal Link](#)

70. Assareh M., Davari Ashtiani R., Khademi M., Jazayeri S., Rai A., Nikoo M. : Efficacy of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of attention disorders* 2017;21(1):78-85 [Journal](#)
71. Au A, Lau K, Wong AH, Lam C, Leung C, Lau J, et al. : The efficacy of a group Triple P (positive parenting program) for Chinese parents with a child diagnosed with ADHD in Hong Kong: A pilot randomised controlled study. *Australian Psychologist* 2014;49(3):151-162
72. Axberg U., Broberg AG : Evaluation of "The Incredible Years" in Sweden: The transferability of an American parent-training program to Sweden. *Scandinavian Journal of Psychology* 2012;53 224-232
73. Ayres AJ : *Sanseintegration hos børn*. Kbh.: Hans Reitzel 2007; 292 sider
74. Azad M, Asli FS, Arefi M, Farhadi T, Fakkar A : The effectiveness of meta-cognitive knowledge on reduced hyperactivity and improved attention in children afflicted with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in the primary school [Farsi (Iranian)]. *Advances in Cognitive Science* 16(1):49-57
75. Azami S, Moghadas A, SohrabiEsmrood F, Nazifi M, Mirmohamad M, Hemmati F, et al. : A pilot randomized controlled trial comparing computer-assisted cognitive rehabilitation, stimulant medication, and an active control in the treatment of ADHD. *Child and Adolescent Mental Health* 2016;21(4):217-224
76. Bachorowski JA, Newman JP, Nichols SL, Gans DA, Harper AE, Taylor SL : Sucrose and delinquency: behavioral assessment. *Pediatrics* 1990;86 244-253 [Pubmed Link](#)
77. Bai GN, Wang YF, Yang L, Niu WY : Effectiveness of a focused, brief psychoeducation program for parents of ADHD children: improvement of medication adherence and symptoms. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2015;11 2721-2735 [Journal](#)
78. Barton EE, Reichow B, Schnitz A, Smith IC, Sherlock D : A systematic review of sensory-based treatments for children with disabilities. *Research in developmental disabilities* 2015;37 64-80 [Pubmed Journal](#)
79. Behar D., Rapoport JL, Adams AA, Berg CK, Cornblath M. : Sugar challenge testing with children considered behaviourally "sugar reactive". *Nutrition and Behavior* 1984;1 277-288
80. Belanger SA, Vanasse M., Spahis S., Sylvestre MP, Lippe S., L'heureux F., et al. : Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatrics & child health* 2009;14(2):89-98
81. Bernstein MD : *Friendships of children with ADHD: Exploring a parent friendship coaching intervention*. The University of Maine (Dissertation Abstracts International (DAI-B 76/04(E)) 2015;
82. Bigorra A, Garolera M, Guijarro S, Hervas A : Long-term far-transfer effects of working memory training in children with ADHD: A randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry* 2016;25(8):853-867
83. Bikic A, Christensen TO, Leckman JF, Bilenberg N, Dalsgaard S : A double-blind randomized pilot trial comparing computerized cognitive exercises to tetris in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nordic Journal of Psychiatry* 2017;71(6):455-464
84. Blakemore B, Shindler S, Conte R : A problem solving training program for parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Canadian Journal of School Psychology* 1993;9(1):66-85 [Journal](#)
85. Bloch MH, Qawasmi A. : Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50 991-1000 [Link](#)
86. Bloomquist ML, August GJ, Ostrander R. : Effects of a school-based cognitive-behavioral intervention for ADHD children. *Journal of abnormal child psychology* 1991;19(5):591-605

87. Bor W, Sanders MR, Markie-Dadds C : The effects of the Triple P-Positive Parenting Program on preschool children with co-occurring disruptive behavior and attentional/hyperactive difficulties. *Journal of abnormal child psychology* 2002;30(6):571-587
88. Bos DJ, Oranje B., Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmair H., et al. : Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2015;40(10):2298-2306 [Journal](#)
89. Brue AW, Oakland TD, Evans RA : The use of a dietary supplement combination and an essential fatty acid as an alternative and complementary treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. (5) 2001;5 187-194
90. Bul KC, Kato PM, Van der Oord S., Danckaerts M., Vreeke LJ, Willems A., et al. : Behavioral Outcome Effects of Serious Gaming as an Adjunct to Treatment for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research* 2016;18(2):e26 [Journal](#)
91. Chacko A., Bedard AC, Marks DJ, Feirsen N., Uderman JZ, Chimiklis A., et al. : A randomized clinical trial of Cogmed Working Memory Training in school-age children with ADHD: a replication in a diverse sample using a control condition. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 2014;55(3):247-255
92. Chacko A., Wymbs BT, Chimiklis A., Wymbs FA, Pelham WE : Evaluating a comprehensive strategy to improve engagement to group-based behavioral parent training for high-risk families of children with ADHD. *Journal of abnormal child psychology* 2012;40 1351-1362 [Journal](#)
93. Choi ES, Lee WK : Comparative effects of emotion management training and social skills training in Korean children with ADHD. *Journal of attention disorders* 2015;19(2):138-146 [Journal](#)
94. Chronis-Tuscano A., Clarke TL, O'Brien KA, Raggi VL, Diaz Y., Mintz AD, et al. : Development and preliminary evaluation of an integrated treatment targeting parenting and depressive symptoms in mothers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of consulting and clinical psychology* 2013;81 918-925
95. Cohen NJ, Sullivan J., Minde K., Novak C., Helwig C. : Evaluation of the relative effectiveness of methylphenidate and cognitive behavior modification in the treatment of kindergarten-aged hyperactive children. *Journal of abnormal child psychology* 1981;9(1):43-54
96. Daley D, O'Brien M : A small-scale randomized controlled trial of the self-help version of the New Forest Parent Training Programme for children with ADHD symptoms. *European child & adolescent psychiatry* 2013;22 543-552 [Journal](#)
97. Dashti N., Hekmat H., Soltani HR, Rahimdel A., Javaherchian M. : Comparison of therapeutic effects of omega-3 and methylphenidate (ritalin((R))) in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences* 2014;8(4):7-11
98. Dose C., Hautmann C., Buerger M., Schuermann S., Woitecki K., Doepfner M. : Telephone-assisted self-help for parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder who have residual functional impairment despite methylphenidate treatment: a randomized controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2017;58(6):682-690 [Journal](#)
99. Dosis S., Van DO, Wiers RW, Prins PJ : Improving executive functioning in children with ADHD: training multiple executive functions within the context of a computer game. a randomized double-blind placebo controlled trial. *PloS one* 2015;10(4):e0121651 [Journal](#)
100. Dubnov-Raz G., Khoury Z., Wright I., Raz R., Berger I. : The effect of alpha-linolenic acid supplementation on ADHD symptoms in children: a randomized controlled double-blind study. *Frontiers in human neuroscience* 2014;8 780 [Journal](#)
101. Dunn W : *Sensory Profile 2 : strength-based approach to assessment and planning*. London: Harcourt : Pearson 2014;
102. DuPaul GJ, Kern L, Belk G, Custer B, Daffner M, Hatfield A, et al. : Face-to-Face Versus Online Behavioral Parent Training for Young Children at Risk for ADHD: Treatment Engagement and Outcomes. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 2018;47 S369-S383

103. Evans SW, Langberg JM, Schultz BK, Vaughn A., Altaye M., Marshall SA, et al. : Evaluation of a school-based treatment program for young adolescents with ADHD. *Journal of consulting and clinical psychology* 2016;84(1):15-30 [Journal](#)
104. Fabiano GA, Pelham WE, Cunningham CE, Yu J., Gangloff B., Buck M., et al. : A waitlist-controlled trial of behavioral parent training for fathers of children with ADHD. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53* 2012;41 337-345 [Journal](#)
105. Fallone GP : *Treatment for Maternal Distress as an Adjunct to Parent-Training for Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. Memphis TN: University of Memphis 1998;
106. Ferguson HB, Stoddart C., Simeon JG : Double-blind challenge studies of behavioral and cognitive effects of sucrose-aspartame ingestion in normal children. *Nutrition reviews* 1986;44 Suppl 144-150 [Pubmed Link](#)
107. Forehand R, Parent J, Peisch VD, Sonuga-Barke E, Long N, Breslend NL, et al. : Do parental ADHD symptoms reduce the efficacy of parent training for preschool ADHD? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Behaviour Research & Therapy* 2017;97 163-169
108. Forehand R, Parent J, Sonuga-Barke E, Peisch VD, Long N, Abikoff HB : Which Type of Parent Training Works Best for Preschoolers with Comorbid ADHD and ODD? A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial Comparing Generic and Specialized Programs. *Journal of abnormal child psychology* 2016;44(8):1503-1513
109. Franke N, Keown LJ, Sanders MR : An RCT of an Online Parenting Program for Parents of Preschool-Aged Children With ADHD Symptoms. *Journal of Attention Disorders* 2020;24(12):1716-1726
110. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA : Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2004;18 543-555 [Pubmed Journal Link](#)
111. Gans DA, Harper AE, Bachorowski JA, Newman JP, Shrago ES, Taylor SL : Sucrose and delinquency: oral sucrose tolerance test and nutritional assessment. *Pediatrics* 1990;86 254-262 [Pubmed Link](#)
112. Gillies D., Sinn JK, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ : Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7 CD007986 [Pubmed Journal Link](#)
113. Goldman JA, Lerman RH, Contois JH, Udall JNJ : Behavioral effects of sucrose on preschool children. *Journal of abnormal child psychology* 1986;14 565-577 [Pubmed Link](#)
114. Gopin CB, Healey DM : The Neural and Neurocognitive Determinants of ADHD. *Journal of Infant, Child, and Adolescent Psychotherapy* 2011;10 13-31 [Journal](#)
115. Green CT, Long DL, Green D., Iosif AM, Dixon JF, Miller MR, et al. : Will Working Memory Training Generalize to Improve Off-Task Behavior in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?. *Neurotherapeutics* 2012;9 639-648
116. Gross MD : Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics* 1984;74 876-878 [Pubmed Link](#)
117. Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U., Duchon K., Landgren M., Malmberg K., Pelling H., et al. : EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2010;99(10):1540-1549 [Journal](#)
118. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L., et al. : Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2015;54(11):905-915 [Journal](#)
119. Hannesdottir DK, Ingvarsdottir E., Bjornsson A. : The OutSMARTers Program for Children With ADHD. *Journal of attention disorders* 2017;21(4):353-364 [Journal](#)

120. Henderson SE, Sugden DA, Barnett AL, Petermann F : Movement ABC-2 : Movement assessment battery for children -2 : Komplet Dansk version. London: Harcourt : Pearson 2009;
121. Herbert SD, Harvey EA, Roberts JL, Wichowski K., Lugo-Candelas C. : A Randomized Controlled Trial of a Parent Training and Emotion Socialization Program for Families of Hyperactive Preschool-Aged Children. Behavior Therapy 2013;44 302-316
122. Hirayama S., Hamazaki T., Terasawa K. : Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. European journal of clinical nutrition 2004;58(3):467-473 [Journal](#)
123. Hirayama S., Terasawa K., Rabeler R., Hirayama T., Inoue T., Tatsumi Y., et al. : The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association 2014;27 Suppl 2 284-291 [Journal](#)
124. Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. : Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. Curr Psychiatry Rep 2011;13 323-332 [PubMed](#) [Journal Link](#)
125. Hvolby A, Bilenberg N : Use of Ball Blanket in attention-deficit/hyperactivity disorder sleeping problems. Nordic journal of psychiatry 2011;65(2):89-94 [PubMed](#) [Journal](#)
126. Jans T., Graf E., Jacob C., Zwanzger U., Gross-Lesch S., Matthies S., et al. : A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: Enrolment and basic characteristics of the study sample. ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders 2013;5 29-40
127. Jarrett MA, Ollendick TH : Treatment of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety in children: A multiple baseline design analysis. Journal of consulting and clinical psychology 2012;80 239-244 [Journal](#)
128. Jiang Y, Haack LM, Delucchi K, Rooney M, Hinshaw SP, McBurnett K, et al. : Improved Parent Cognitions Relate to Immediate and Follow-Up Treatment Outcomes for Children With ADHD-Predominantly Inattentive Presentation. Behavior Therapy 2018;49(4):567-579
129. Johnson M., Mansson JE, Ostlund S., Fransson G., Areskoug B., Hjalmarsson K., et al. : Fatty acids in ADHD: plasma profiles in a placebo-controlled study of Omega 3/6 fatty acids in children and adolescents. Attention deficit and hyperactivity disorders 2012;4 199-204 [Journal Link](#)
130. Johnson M., Ostlund S., Fransson G., Kadesjo B., Gillberg C. : Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. Journal of attention disorders 2009;12(5):394-401 [Journal](#)
131. Johnston MV : Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. Dev Disabil Res Rev 2009;15 94-101 [Journal](#)
132. Johnstone SJ, Roodenrys S., Blackman R., Johnston E., Loveday K., Mantz S., et al. : Neurocognitive training for children with and without AD/HD. Attention deficit and hyperactivity disorders 2012;4(1):11-23 [Journal](#)
133. Johnstone SJ, Roodenrys S., Phillips E., Watt AJ, Mantz S. : A pilot study of combined working memory and inhibition training for children with AD/HD. Attention deficit and hyperactivity disorders 2010;2(1):31-42 [Journal](#)
134. Kean JD, Camfield D., Sarris J., Kras M., Silberstein R., Scholey A., et al. : A randomized controlled trial investigating the effects of PCSO-524(registered trademark), a patented oil extract of the New Zealand green lipped mussel (Perna canaliculus), on the behaviour, mood, cognition and neurophysiology of children and adolescents (aged 6-14 years) experiencing clinical and sub-clinical levels of hyperactivity and inattention: Study protocol ACTRN1261000978066. Nutrition Journal 2013;12 [Link](#)
135. Klingberg T., Fernell E., Olesen PJ, Johnson M., Gustafsson P., Dahlstrom K., et al. : Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2005;44(2):177-186 [Journal](#)
136. Krabbendam L., Arts B., van Os J., Aleman A. : Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a

quantitative review. *Schizophr.Res.* 2005;80 137-149

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

138. Laforett D : Commentary on] Review: insufficient evidence available on parent training programmes for ADHD in children. *Evidence Based Mental Health* 2012;15 73-73 [Link](#)

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

140. Lange A-M, Daley D, Frydenberg M, Houmann T, Kristensen LJ, Rask C, et al. : Parent Training for Preschool ADHD in Routine, Specialist Care: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2018;57(8):593-602

141. Larsen LB, Daley D, Lange A-M, Sonuga-Barke E, Thomsen PH, Rask CU : Effect of Parent Training on Health-Related Quality of Life in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Secondary Analysis of Data From a Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2020;

142. Leckey Y, McGilloway S, Hickey G, BrackenSally M, Kelly P, Furlong M : A randomised control trial of parent and child training programmes (versus wait list control) for children with ADHD-type behaviours: A pilot study. *Child Care in Practice* 2019;25(4):419-438

143. Lehner-Dua LL : The Effectiveness of Russell A Barkley's Parent Training Program on Parents with School-Aged Children who have ADHD on their Perceived Severity of ADHD, Stress, and Sense of Competence (PhD dissertation). Hempstead, NY:: Hofstra University 2001;

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

145. Manor I., Magen A., Keidar D., Rosen S., Tasker H., Cohen T., et al. : Safety of phosphatidylserine containing omega3 fatty acids in ADHD children: a double-blind placebo-controlled trial followed by an open-label extension. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2013;28(6):386-391 [Journal](#)

146. Manor I., Magen A., Keidar D., Rosen S., Tasker H., Cohen T., et al. : The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2012;27(5):335-342 [Journal](#)

147. Matos M, Bauermeister JJ, Bernal G : Parent-child interaction therapy for Puerto Rican preschool children with ADHD and behavior problems: a pilot efficacy study. *Family process* 2009;48(2):232-252

148. McGilloway S., Ni Mhaille G., Bywater T., Furlong M., Leckey Y., Kelly P., et al. : A parenting intervention for childhood behavioral problems: a randomized controlled trial in disadvantaged community-based settings. *Journal of consulting and clinical psychology* 2012;80 116-127 [Journal](#)

149. McGurk SR, Mueser KT : Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophrenia research* 2004;70 147-173 [Journal](#)

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

151. Melby-Lervag M., Hulme C. : Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental psychology* 2013;49 270-291 [Journal](#)

152. Melegari MG, Bruni O., Sacco R., Barni D., Sette S., Donfrancesco R. : Comorbidity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Generalized Anxiety Disorder in children and adolescents. *Psychiatry research* 2018;270 780-785 [Journal](#)

153. Mikami AY, Jack A., Emeh CC, Stephens HF : Parental influence on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Relationships between parent behaviors and child peer status. *Journal of abnormal child psychology* 2010;38(6):721-736 [Journal](#)
154. Mikami AY, Lerner MD, Griggs MS, McGrath A., Calhoun CD : Parental influence on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Results of a pilot intervention training parents as friendship coaches for children. *Journal of abnormal child psychology* 2010;38(6):737-749 [Journal](#)
155. Milich R., Pelham WE : Effects of sugar ingestion on the classroom and playground behavior of attention deficit disordered boys. *Journal of consulting and clinical psychology* 1986;54 714-718
156. Miller-Kuhaneck H, Henry DA, Glennon TJ, Mu K : Development of the Sensory Processing Measure-School: initial studies of reliability and validity. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 61(2):170-5 [PubMed](#)
157. Millichap JG, Yee MM : The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2012;129 330-337 [PubMed](#) [Journal Link](#)
158. Milte CM, Parletta N., Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC : Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2012;28 670-677 [Link](#)
159. Milte CM, Parletta N., Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PR : Increased Erythrocyte Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Are Associated With Improved Attention and Behavior in Children With ADHD in a Randomized Controlled Three-Way Crossover Trial. *Journal of attention disorders* 2015;19(11):954-964 [Journal](#)
160. Moghaddam MF, Shamekhi M., Rakhshani T. : Effectiveness of methylphenidate and PUFA for the treatment of patients with ADHD: A double-blinded randomized clinical trial. *Electronic physician* 2017;9(5):4412-4418 [Journal](#)
161. Montoya A., Hervas A., Fuentes J., Cardo E., Polavieja P., Quintero J., et al. : Cluster-randomized, controlled 12-month trial to evaluate the effect of a parental psychoeducation program on medication persistence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2014;10 1081-1092 [Journal](#)
162. Nigg JT, Casey BJ : An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 2005;17 785-806 [Journal](#)
163. Nobel E, Hoekstra PJ, Agnes Brunnekreef J., Messink-de Vries DEH, Fischer B, Emmelkamp PMG, et al. : Home-based parent training for school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder and behavior problems with remaining impairing disruptive behaviors after routine treatment: a randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry* 2020;29(3):395-408
164. Ostberg M., Rydell AM : An efficacy study of a combined parent and teacher management training programme for children with ADHD. *Nordic journal of psychiatry* 2012;66 123-130 [Journal](#)
165. Perera H., Jeewandara KC, Seneviratne S., Guruge C. : Combined omega3 and omega6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of child neurology* 2012;27(6):747-753 [Journal](#)
166. Piffner LJ, Rooney M., Haack L., Villodas M., Delucchi K., McBurnett K. : A Randomized Controlled Trial of a School-Implemented School-Home Intervention for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Impairment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2016;55(9):762-770 [Journal](#)
167. Piffner LJ, Yee Mikami A., Huang-Pollock C., Easterlin B., Zalecki C., McBurnett K. : A randomized, controlled trial of integrated home-school behavioral treatment for ADHD, predominantly inattentive type. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(8):1041-1050 [Journal](#)
168. Piffner LJ, Hinshaw SP, Owens E., Zalecki C., Kaiser NM, Villodas M., et al. : A two-site randomized clinical trial of integrated psychosocial treatment for ADHD-inattentive type. *Journal of consulting and clinical psychology* 2014;82(6):1115-1127 [Journal](#)

169. Pfiffner LJ, McBurnett K. : Social skills training with parent generalization: treatment effects for children with attention deficit disorder. *Journal of consulting and clinical psychology* 1997;65(5):749-757
170. Qian Y., Chen M., Shuai L., Cao QJ, Yang L., Wang YF : Effect of an Ecological Executive Skill Training Program for School-aged Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Chinese medical journal* 2017;130(13):1513-1520 [Journal](#)
171. Rabiner DL, Murray DW, Skinner AT, Malone PS : A randomized trial of two promising computer-based interventions for students with attention difficulties. *Journal of abnormal child psychology* 2010;38(1):131-142 [Journal](#)
172. Raz R., Carasso RL, Yehuda S. : The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(2):167-177 [Journal](#)
173. Rosen LA, Booth SR, Bender ME, McGrath ML, Sorrell S., Drabman RS : Effects of sugar (sucrose) on children's behavior. *J.Consult Clin.Psychol.* 1988;56 583-589
174. Roshon MS, Hagen RL : Sugar consumption, locomotion, task orientation, and learning in preschool children. *Journal of abnormal child psychology* 1989;17 349-357
175. Salehi B., Mohammadbeigi A., Sheykholeslam H., Moshiri E., Dorreh F. : Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of research in pharmacy practice* 2016;5(1):22-26 [Journal](#)
176. Saravis S., Schachar R., Zlotkin S., Leiter LA, Anderson GH : Aspartame: effects on learning, behavior, and mood. *Pediatrics* 1990;86 75-83 [Pubmed Link](#)
177. Schramm SA, Hennig T, Linderkamp F : Training Problem Solving and Organizational Skills in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cognitive Education and Psychology* 2016;15(3):391-411 [Link](#)
178. Sciberras E, Mulraney M, Anderson V, Rapee RM, Nicholson JM, Efron D, et al. : Managing Anxiety in Children With ADHD Using Cognitive-Behavioral Therapy: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Attention Disorders* 2018;22(5):515-520
179. Shalev L., Tsal Y., Mevorach C. : Computerized progressive attentional training (CPAT) program: effective direct intervention for children with ADHD. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2007;13(4):382-388 [Journal](#)
180. Shimabukuro S, Daley D, Thompson M, Laver-Bradbury C, Lovern K, Tripp G : Supporting Japanese Mothers of Children at Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Small Scale Randomized Control Trial of Well Parent Japan. *Journal of Child & Family Studies* 2020;29(6):1604-1616 [Journal Link](#)
181. Sinn N., Bryan J. : Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 2007;28(2):82-91 [Journal](#)
182. Sonuga-Barke E., Daley D., Thompson M. : Does maternal ADHD reduce the effectiveness of parent training for preschool children's ADHD?. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41 696-702
183. Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S., Daley D., Ferrin M., Holtmann M., et al. : Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *The American Journal of Psychiatry* 2013;170 275-289 [Journal](#)
184. Sonuga-Barke E.J.S., Barton J., Daley D., Hutchings J., Maishman T., Raftery J., et al. : A comparison of the clinical effectiveness and cost of specialised individually delivered parent training for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder and a generic, group-based programme: a multi-centre, randomised controlled trial of the New Forest Parenting Programme versus Incredible Years. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2018;27(6):797-809
185. Sonuga-Barke E.J.S., Daley D., Thompson M., LaverBradbury C., Weeks A. : Parent-based therapies for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled trial with a community sample. *Journal of the American Academy of Child and*

Adolescent Psychiatry 2001;40(4):402-408

186. Sprich SE, Safren SA, Finkelstein D, Remmert JE, Hammerness P : A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for ADHD in medication-treated adolescents. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 2016;57(11):1218-1226
187. Steeger CM, Gondoli DM, Gibson BS, Morrissey RA : Combined cognitive and parent training interventions for adolescents with ADHD and their mothers: A randomized controlled trial. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2016;22(4):394-419 [Journal](#)
188. Steiner NJ, Sheldrick RC, Gotthelf D., Perrin EC : Computer-based attention training in the schools for children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary trial. *Clinical pediatrics* 2011;50(7):615-622 [Journal](#)
189. Stevens L., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A., et al. : EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003;38(10):1007-1021
190. Storebo OJ, Gluud C., Winkel P., Simonsen E. : Social-skills and parental training plus standard treatment versus standard treatment for children with ADHD--the randomised SOSTRA trial. *PloS one* 2012;7(6):e37280 [Journal](#)
191. Storebo OJ, Skoog M., Damm D., Thomsen PH, Simonsen E., Gluud C. : Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011/12/14 CD008223 [Journal](#)
192. Sung V., Hiscock H., Sciberras E., Efron D. : Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2008;162(4):336-342 [Journal](#)
193. Tabaeian S, Razieh K, Mehrdad A, Sholeh N, Hamid T, Molavi H : Effectiveness of social skills training on social competence on primary school children with ADHD. [Farsi (Iranian)]. *Journal of Psychology* 2010;(4):362-376
194. Tamm L., Epstein JN, Peugh JL, Nakonezny PA, Hughes CW : Preliminary data suggesting the efficacy of attention training for school-aged children with ADHD. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2013;4 16-28
195. Tempel AB, Wagner SM, McNeil CB : Behavioral Parent Training Skills and Child Behavior: The Utility of Behavioral Descriptions and Reflections. *Child & Family Behavior Therapy* 2013;35 25-40 [Journal](#)
196. Thompson MJJ, Laver-Bradbury C, Ayres M, Le Poidevin E, Mead S, Dodds C, et al. : A small-scale randomized controlled trial of the revised new forest parenting programme for preschoolers with attention deficit hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry* 2009;18(10):605-616
197. Toplak ME, Connors L., Shuster J., Knezevic B., Parks S. : Review of cognitive, cognitive-behavioral, and neural-based interventions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Clinical psychology review* 2008;28 801-823 [Journal](#)
198. Tutty S., Gephart H., Wurzbacher K. : Enhancing behavioral and social skill functioning in children newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder in a pediatric setting. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 2003;24(1):51-57
199. Vaisman N., Kaysar N., Zaruk-Adasha Y., Pelled D., Brichon G., Zwingelstein G., et al. : Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008;87(5):1170-1180 [Journal](#)
200. van den Hoofdakker, Nauta MH, Dijck-Brouwer D., van DV, Sytema S., Emmelkamp PM, et al. : Dopamine transporter gene moderates response to behavioral parent training in children with ADHD: a pilot study. *Developmental psychology* 2012;48 567-574 [Journal](#)
201. van den Hoofdakker BJ, Nauta MH, van der Veen-Mulders L, Sytema S, Emmelkamp PMG, Minderaa RB, et al. : Behavioral parent training as an adjunct to routine care in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: moderators of treatment response. *Journal of pediatric psychology* 2010;35(3):317-326

202. van den Hoofdakker BJ, van der Veen-Mulders L., Sytema S., Emmelkamp PM, Minderaa RB, Nauta MH : Effectiveness of behavioral parent training for children with ADHD in routine clinical practice: a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(10):1263-1271 [Journal](#)
203. van der Oord S., Prins PJ, Oosterlaan J., Emmelkamp PM : Does brief, clinically based, intensive multimodal behavior therapy enhance the effects of methylphenidate in children with ADHD?. *European child & adolescent psychiatry* 2007;16(1):48-57 [Journal](#)
204. Vidal R, Castells J, Richarte V, Palomar G, Garcia M, Nicolau R, et al. : Group therapy for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2015;54(4):275-282
205. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics* 2001;139(2):189-196 [Journal](#)
206. Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Belin P., Li T., Babocsai L., Humphery H., et al. : A Randomized Clinical Trial of an Integrative Group Therapy for Children With Severe Mood Dysregulation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2016;55(3):196-207 [Journal](#)
207. Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Pelham WE, Draganac-Cardona L., Rotella B., Ryan L. : Effects of atomoxetine with and without behavior therapy on the school and home functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2010;71(11):1535-1551 [Journal](#)
208. Wender EH, Solanto MV : Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics* 1991;88 960-966 [Pubmed Link](#)
209. Whalen CK, Henker B : The social worlds of hyperactive (ADHD) children. *Clinical psychology review* 1985;5 447-478 [Journal](#)
210. Widenhorn-Muller K., Schwanda S., Scholz E., Spitzer M., Bode H. : Effect of supplementation with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2014;91(1-2):49-60 [Journal](#)
211. Wilkes-Gillan S, Bundy A, Cordier R, Lincoln M, Chen Y-W : A Randomised Controlled Trial of a Play-Based Intervention to Improve the Social Play Skills of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2016;11(8):e0160558
212. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC : Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N.Engl.J.Med.* 1994;330 301-307
213. Wolraich M., Milich R., Stumbo P., Schultz F. : Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J.Pediatr.* 1985;106 675-682
214. Wolraich ML, Wilson DB, White JW : The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274 1617-1621
215. Yuk-chi S. : Effectiveness of Methylphenidate and Combined Treatment (Methylphenidate and Psychosocial Treatment) for Chinese Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Community Mental Health Center (PhD theses). Hong Kong: The Chinese University of Hong Kong 2005;
216. Yusuf O., Gonka O., Pekcanlar Aynur A. : The effects of the triple P-positive parenting programme on parenting, family functioning and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized controlled trial. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2019;29(4):665-673
217. Zwi M., Jones H., Thorgaard C., York A., Dennis JA : Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011/12/14 CD003018 [Journal](#)

218. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Flerumættede fedtsyrer. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
219. NKR ADHD hos børn og unge - opdatering. Metaanalyse, Flerumættede fedtsyre, 2018. Kan tilgås på SST.dk.
220. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - diæter uden fravestof. København: Sundhedsstyrelsen, 2015. [Link](#)
221. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Diæter uden sukker. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
222. National klinisk retningslinje - ADHD hos børn og unge. Metaanalyse. Diæter uden sukker. Sundhedsstyrelsen, 2014.
223. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Computerbaseret kognitiv træning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
224. NKR ADHD børn og unge - opdatering Metaanalyse Computerbaseret kognitiv træning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.
225. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - social færdighedstræning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
226. NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Social færdighedstræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.
227. NKR ADHD hos børn og unge: Flowcharts - Forældretræning. København: Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)
228. NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Forældretræning, 2018. Kan tilgås på SST.dk.
229. NKR behandling af børn og unge med ADHD : Forældretræning : metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, 2021.
230. [Intervention] for [health problem].
231. [Intervention] for [health problem].
232. [Intervention] for [health problem].
233. NKR 57: CBT vs. control.
234. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK : Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood 2018;103(12):1155-1162
235. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. : Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. Neurology 2005;65(12):1941-1949 [Journal](#)
236. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, et al. : The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). Health technology assessment (Winchester, England) 2012;16(40):i-239 [Pubmed Journal](#)
237. Arnold LE, Lindsay RL, Conners CK, Wigal SB, Levine AJ, Johnson DE, et al. : A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2004;14(4):542-554 [Journal](#)
238. Arnold LE, Lindsay RL, Conners CK, Wigal SB, Levine AJ, Johnson DE, et al. : A double-blind, placebo-controlled withdrawal trial of dexamethylphenidate hydrochloride in children with attention deficit hyperactivity disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2004;14 542-554 [Journal](#)
239. Baweja R., Mattison RE, Waxmonsky JG : Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the

Effects of Medication?. Paediatric drugs 2015;17(6):459-477 [Journal](#)

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

241. Berring-Uldum A, Debes NMM, Reinhardt Pedersen C, Holst H : Melatonin for children with insomnia. Ugeskrift for Læger 2018;180(19):V08170628

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

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

244. Biederman J., Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N., Dittmann R., Emslie GJ, et al. : Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2002;110(6):e75

245. Biederman J., Wilens T., Mick E., Spencer T., Faraone SV : Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. Pediatrics 1999;104(2):e20

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

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

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

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

250. Buitelaar JK, Michelson D., Danckaerts M., Gillberg C., Spencer TJ, Zuddas A., et al. : A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. Biol.Psychiatry 2007;61 694-699

251. Butter HJ, Lapiere Y., Firestone P., Blank A. : A comparative study of the efficacy of ACTH4-9 analog, methylphenidate, and placebo on attention deficit disorder with hyperkinesis. Journal of clinical psychopharmacology 1983;3(4):226-230

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

253. Cetin FH, Torun YT, Taner YI : Atomoxetine versus oros methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A six-month follow up study for efficacy and adverse effects. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2015;35(2):88-96

254. Chang Z., Lichtenstein P., Halldner L., D'Onofrio B., Serlachius E., Fazel S., et al. : Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 2014;55(8):878-885 [Journal](#)

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

256. Childress AC, Kollins SH, Cutler AJ, Marraffino A., Sikes CR : Efficacy, Safety, and Tolerability of an Extended-Release Orally Disintegrating Methylphenidate Tablet in Children 6-12 Years of Age with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Laboratory Classroom Setting. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27(1):66-74 [Journal](#)
257. Cockcroft K., Ashwal J., Bentley A. : Sleep and daytime sleepiness in methylphenidate medicated and un-medicated children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *African journal of psychiatry* 2009;12(4):275-279
258. Coghill DR, Banaschewski T., Lecendreux M., Zuddas A., Dittmann RW, Otero IH, et al. : Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *European child & adolescent psychiatry* 2014;23(2):61-68 [Journal](#)
259. Coghill D., Banaschewski T., Lecendreux M., Soutullo C., Johnson M., Zuddas A., et al. : European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23 1208-1218
260. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. : Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. 2018;5(9):727-738
261. Cortesi F., Giannotti F., Sebastiani T., Panunzi S., Valente D. : Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research* 2012;21(6):700-709 [Journal](#)
262. Dalsgaard S., Mortensen PB, Frydenberg M., Thomsen PH : ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - a naturalistic long-term follow-up study. *Addictive Behaviors* 2014;39(1):325-328 [Journal](#)
263. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M : Consequences of ADHD medication use for children´s outcome. *Journal Health Economics* 2014;37 137-151 [Journal](#)
264. Dalsgaard S., Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. : Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *The Lancet Psychiatry* 2015;2(8):702-709
265. Dalsgaard S., Nielsen HS, Simonsen M : Five-Fold Increase in National Prevalence Rates of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, and other Psychiatric Disorders: A Danish Register-Based Study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2013;23(7):432-439 [Pubmed](#) [Journal Link](#)
266. Dell'Agnello G., Maschietto D., Bravaccio C., Calamoneri F., Masi G., Curatolo P., et al. : Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2009;19(11):822-834 [Journal](#)
267. Dittmann RW, Schacht A., Helsing K., Schneider-Fresenius C., Lehmann M., Lehmkuhl G., et al. : Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2011;21(2):97-110 [Journal](#)
268. Dittmann RW, Cardo E., Nagy P., Anderson CS, Bloomfield R., Caballero B., et al. : Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Head-to-Head, Randomized, Double-Blind, Phase IIIb Study. *CNS Drugs* 2013;2013/08/21 [Journal](#)
269. Dodge NN, Wilson GA : Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *Journal of child neurology* 2001;16(8):581-584 [Journal](#)
270. Donnelly M., Rapoport JL, Ismond DR : Fenfluramine treatment of childhood attention deficit disorder with hyperactivity: a preliminary report. *Psychopharmacology bulletin* 1986;22(1):152-154
271. Dopfner M., Gerber WD, Banaschewski T., Breuer D., Freisleder FJ, Gerber-von Muller G., et al. : Comparative efficacy of once-a-

day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *European child & adolescent psychiatry* 2004;13 Suppl 1 193-101 [Journal](#)

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

273. Escobar R., Montoya A., Polavieja P., Cardo E., Artigas J., Hervas A., et al. : Evaluation of patients' and parents' quality of life in a randomized placebo-controlled atomoxetine study in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(3):253-263 [Journal](#)

274. European Medicines Agency (EMA) : Produktresumé : Intuniv : Bilag I-III. EMA 2015; [Link](#)

275. European Medicines Agency (EMA) : Produktresumé : Slenyto : Bilag I-III. EMA 2018; [Link](#)

276. Fabiano GA, Pelham Jr. WE, Gnagy EM, Burrows-MacLean L, Coles EK, Chacko A, et al. : The single and combined effects of multiple intensities of behavior modification and methylphenidate for children with attention deficit hyperactivity disorder in a classroom setting. *School Psychology Review* 2007;36(2):195-216

277. Fagudvalget for medicinsk behandling af ADHD under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin : Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ADHD (Version 1.2). RADS (Dok.nr. 228957) 2017;Dok.nr. 228957 [Link](#)

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

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

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

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

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

283. Garg J., Arun P., Chavan BS : Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder. *Indian pediatrics* 2014;51(7):550-554

284. Gau SS, Huang YS, Soong WT, Chou MC, Chou WJ, Shang CY, et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2007;17(4):447-460 [Journal](#)

285. Geller D., Donnelly C., Lopez F., Rubin R., Newcorn J., Sutton V., et al. : Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(9):1119-1127 [Journal](#)

286. Giblin JM, Strobel AL : Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *Journal of attention disorders* 2011;15(6):491-498 [Journal](#)

287. Gonzalez-Heydrich J., Whitney J., Waber D., Forbes P., Hsin O., Faraone SV, et al. : Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2010;18(3):229-237

Journal

288. Goodman DW : Sustained treatment effect in attention-deficit/ hyperactivity disorder: Focus on long-term placebo-controlled randomized maintenance withdrawal and open-label studies. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013;9 121-130
289. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM, ADHD Study Group : A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;109(3):E39
290. Greenhill LL, Muniz R., Ball RR, Levine A., Pestreich L., Jiang H. : Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(7):817-823 [Journal](#)
291. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL : Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2017;56(11):948-957.e4 [Pubmed](#) [Journal](#)
292. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne JP : Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology* 2005;20(1):78-80 [Journal](#)
293. Hanwella R., Senanayake M., de Silva V. : Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC psychiatry* 2011;11 176-244X-11-176 [Journal](#)
294. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R., Walton RJ, Granger RE, Wyk GW : Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *Journal of attention disorders* 2011;15 674-683 [Journal](#)
295. Hazell P. : Pharmacological management of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents: special considerations. *CNS drugs* 2007;21 37-46
296. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL : Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatric neurology* 2001;24(2):99-102 [Journal](#)
297. Hervas A., Huss M., Johnson M., McNicholas F., van Stralen J., Sreckovic S., et al. : Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2014;24(12):1861-1872 [Journal](#)
298. Hoare P., Sevar K. : The effect of discontinuation of methylphenidate on neuropsychological performance of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investigation* 2007;4 76-83
299. Hodgkins P., Sasane R., Meijer WM : Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. *Clinical therapeutics* 2011;33 188-203 [Journal](#)
300. Ialongo NS, Lopez M, Horn WF, Pascoe JM, Greenberg G : Effects of psychostimulant medication on self-perceptions of competence, control, and mood in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of clinical child psychology* 1994;23(2):161-173 [Journal](#) [Link](#)
301. Institut for Rationel Farmakoterapi : Elvanse (lisdexamfetamindimesylat). Opdateret: 05.07.2013; Senest hentet: 10.08.2018 [Link](#)
302. Jacobi-Polishook T., Shorer Z., Melzer I. : The effect of methylphenidate on postural stability under single and dual task conditions in children with attention deficit hyperactivity disorder - a double blind randomized control trial. *Journal of the neurological sciences* 2009;280(1-2):15-21 [Journal](#)
303. Jain R., Babcock T., Burtea T., Dirks B., Adeyi B., Scheckner B., et al. : Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Advances in Therapy* 2013;30 472-486

304. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, et al. : Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep medicine* 2015;16(5):637-44 [Pubmed Journal](#)
305. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M : Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *Journal of pineal research* 2000;29(1):34-9 [Pubmed](#)
306. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B., Abikoff HB, Greenhill LL, et al. : 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(8):989-1002 [Journal](#)
307. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE, Severe JB, Vereen D, Vitiello B : A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(12):1073-1086
308. Joseph A., Ayyagari R., Xie M., Cai S., Xie J., Huss M., et al. : Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *European child & adolescent psychiatry* 2017;26(8):875-897 [Journal](#)
309. Kaiser NM, Hoza B., Hurt EA : Multimodal treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8 1573-1583 [Journal](#)
310. Kaplan S., Heiligenstein J., West S., Busner J., Harder D., Dittmann R., et al. : Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of attention disorders* 2004;8(2):45-52 [Journal](#)
311. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ : Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2005;15(5):764-776 [Journal](#)
312. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H., Saylor KE, et al. : Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004;114(1):e1-8
313. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS : Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy* 2005;22(5):498-512 [Journal](#)
314. Kollins S., Greenhill L., Swanson J., Wigal S., Abikoff H., McCracken J., et al. : Rationale, design, and methods of the Preschool ADHD Treatment Study (PATs). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(11):1275-1283 [Journal](#)
315. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R., Spencer TJ, Biederman J., Wernicke J., et al. : Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002;41(7):776-784 [Journal](#)
316. Langberg JM, Becker SP : Does long-term medication use improve the academic outcomes of youth with attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Clinical child and family psychology review* 2012;15(3):215-233 [Journal](#)
317. Langleben DD, Acton PD, Austin G., Elman I., Krikorian G., Monterosso JR, et al. : Effects of methylphenidate discontinuation on cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2002;43 1624-1629
318. Lehmkuhl G : Placebo-controlled, double-blind multicenter trial on the efficacy of sustained-release methylphenidate in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Phase III. Integrated Final Report. Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen (Trial no 6520-9979-02, 1-9 2002) 2002;Trial no 6520-9979-02, 1-9 2002
319. Levy S., Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Killian JM, Voigt RG, et al. : Childhood ADHD and risk for substance dependence in adulthood: a longitudinal, population-based study. *PloS one* 2014;9(8):e105640 [Journal](#)

320. Lichtenstein P., Halldner L., Zetterqvist J., Sjolander A., Serlachius E., Fazel S., et al. : Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *The New England journal of medicine* 2012;367(21):2006-2014 [Journal](#)
321. Lin DY, Kratochvil CJ, Xu W., Jin L., D'Souza DN, Kielbasa W., et al. : A randomized trial of edivoxetine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2014;24(4):190-200 [Journal](#)
322. Liu Q., Zhang H., Fang Q., Qin L. : Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2017;39(9):854-865 [Journal](#)
323. Lu Y., Sjolander A., Cederlof M., D'Onofrio BM, Almqvist C., Larsson H., et al. : Association Between Medication Use and Performance on Higher Education Entrance Tests in Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA psychiatry* 2017;74(8):815-822 [Journal](#)
324. Martenyi F., Zavadenko NN, Jarkova NB, Yarosh AA, Soldatenkova VO, Bardenstein LM, et al. : Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trial in Russia. *European child & adolescent psychiatry* 2010;19(1):57-66 [Journal](#)
325. Martins S., Tramontina S., Polanczyk G., Eizirik M., Swanson JM, Rohde LA : Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2004;14 195-206 [Journal](#)
326. McCarthy S., Asherson P., Coghill D., Hollis C., Murray M., Potts L., et al. : Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2009;194 273-277 [Journal](#)
327. MEDSTAT.DK - Lægemiddelgrupper: ADHD behandling : Antal personer pr. 1.000 indbyggere, 0 - 17 år, Køn samlet, Hele landet, 2014-18. 2018; [Link](#)
328. Michelson D., Allen AJ, Busner J., Casat C., Dunn D., Kratochvil C., et al. : Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159(11):1896-1901 [Journal](#)
329. Michelson D., Faries D., Wernicke J., Kelsey D., Kendrick K., Sallee FR, et al. : Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108(5):E83 [Journal](#)
330. Michelson D., Buitelaar JK, Danckaerts M., Gillberg C., Spencer TJ, Zuddas A., et al. : Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43 896-904 [Journal](#)
331. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P., Hosseinzadeh-Attar M., et al. : Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iranian journal of psychiatry* 2012;7(2):87-92
332. Molina BS, Flory K., Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, et al. : Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(8):1028-1040 [Journal](#)
333. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B., Jensen PS, et al. : The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009;48(5):484-500 [Journal](#)
334. Montoya A., Hervas A., Cardo E., Artigas J., Mardomingo MJ, Alda JA, et al. : Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Current medical research and opinion* 2009;25(11):2745-2754 [Journal](#)
335. Moshe K., Karni A., Tirosh E. : Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind placebo-drug

trial. Attention deficit and hyperactivity disorders 2012;4(3):153-158 [Journal](#)

336. Murray DW, Arnold LE, Swanson J., Wells K., Burns K., Jensen P., et al. : A clinical review of outcomes of the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (MTA). *Curr Psychiatry Rep* 2008;10 424-431

337. Nemzer ED, Arnold LE, Votolato NA, McConnell H. : Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 1986;25(4):509-513

338. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. : Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *The American Journal of Psychiatry* 2008;165(6):721-730 [Journal](#)

339. Newcorn JH, Nagy P., Childress AC, Frick G., Yan B., Pliszka S. : Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS drugs* 2017;31(11):999-1014 [Journal](#)

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

341. Parker A, Beresford B, Dawson V, Elphick H, Fairhurst C, Hewitt C, et al. : Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. *Developmental medicine and child neurology* 2019;61(8):880-890 [PubMed Journal](#)

342. Pelham WE, Burrows-MacLean L., Gnagy EM, Fabiano GA, Coles EK, Wymbs BT, et al. : A dose-ranging study of behavioral and pharmacological treatment in social settings for children with ADHD. *Journal of abnormal child psychology* 2014;42(6):1019-1031 [Journal](#)

343. Pelham WE, Hoza B., Pillow DR, Gnagy EM, Kipp HL, Greiner AR, et al. : Effects of methylphenidate and expectancy on children with ADHD: behavior, academic performance, and attributions in a summer treatment program and regular classroom settings. *Journal of consulting and clinical psychology* 2002;70(2):320-335

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

345. Pliszka SR, Wilens TE, Bostrom S., Arnold VK, Marraffino A., Cutler AJ, et al. : Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27(6):474-482 [Journal](#)

346. Pottgard A., Bjerregaard BK, Glinborg D., Hallas J., Moreno SI : The use of medication against attention deficit hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a national perspective. *European journal of clinical pharmacology* 2012;68 1443-1450 [PubMed Journal Link](#)

347. Punja S., Shamseer L., Hartling L., Urichuk L., Vandermeer B., Nikles J., et al. : Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2 CD009996 [Journal](#)

348. Ramtvedt BE, Aabech HS, Sundet K. : Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2014;24(3):130-139 [Journal](#)

349. Riddle MA, Lynch KA, Scahill L., De Vries A., Cohen DJ, Leckman JF : Methylphenidate discontinuation and reinitiation during long-term treatment of children with Tourette's disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: A pilot study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 1995;5 205-214

350. Riggs PD, Winhusen T., Davies RD, Leimberger JD, Mikulich-Gilbertson S., Klein C., et al. : Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance

use disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2011;50(9):903-914 [Journal](#)

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

352. Sangal RB, Owens J., Allen AJ, Sutton V., Schuh K., Kelsey D. : Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29(12):1573-1585

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

354. Schulz E., Fleischhaker C., Hennighausen K., Heiser P., Oehler KU, Linder M., et al. : A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin (R) LA in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2010;20(5):377-385 [Journal](#)

355. Schulz KP, Fan J., Bedard AC, Clerkin SM, Ivanov I., Tang CY, et al. : Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(9):952-961 [Journal](#)

356. Shang CY, Pan YL, Lin HY, Huang LW, Gau SS : An Open-Label, Randomized Trial of Methylphenidate and Atomoxetine Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2015;25(7):566-573 [Journal](#)

357. Sharp WS, Walter JM, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, Castellanos FX : ADHD in girls: clinical comparability of a research sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38(1):40-47 [Journal](#)

358. Shekim WO, Bylund DB, Alexson J., Glaser RD, Jones SB, Hodges K., et al. : Platelet MAO and measures of attention and impulsivity in boys with attention deficit disorder and hyperactivity. *Psychiatry research* 1986;18(2):179-188 [Journal](#)

359. Shyu YC, Yuan SS, Lee SY, Yang CJ, Yang KC, Lee TL, et al. : Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: A nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophrenia research* 2015;168(1-2):161-167 [Journal](#)

360. Soutullo C., Banaschewski T., Lecendreux M., Johnson M., Zuddas A., Anderson C., et al. : A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2013;27 743-751

361. Spencer T., Heiligenstein JH, Biederman J., Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, et al. : Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2002;63(12):1140-1147

362. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, et al. : Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *Journal of attention disorders* 2008;11(4):470-481 [Journal](#)

363. Starr HL, Kemner J. : Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *Journal of the National Medical Association* 2005;97(10 Suppl):11S-16S

364. Stein D., Pat-Horenczyk R., Blank S., Dagan Y., Barak Y., Gumpel TP : Sleep disturbances in adolescents with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of learning disabilities* 2002;35(3):268-275 [Journal](#)

365. Storebo OJ, Pedersen N., Ramstad E., Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. : Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;5 CD012069 [Journal](#)

366. Storebo OJ, Ramstad E., Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M., Holmskov M., et al. : Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;(11):CD009885. doi(11):CD009885 [Journal](#)

367. Su Y., Yang L., Stein MA, Cao Q., Wang Y. : Osmotic Release Oral System Methylphenidate Versus Atomoxetine for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Chinese Youth: 8-Week Comparative Efficacy and 1-Year Follow-Up. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2016;26(4):362-371 [Journal](#)
368. Svanborg P., Thernlund G., Gustafsson PA, Hagglof B., Poole L., Kadesjo B. : Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naïve Swedish children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry* 2009;18(4):240-249 [Journal](#)
369. Svanborg P., Thernlund G., Gustafsson PA, Hagglof B., Schacht A., Kadesjo B. : Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry* 2009;18(12):725-735 [Journal](#)
370. Szobot CM, Ketzer C., Parente MA, Biederman J., Rohde LA : The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a randomized clinical trial. *Journal of attention disorders* 2004;8(2):37-43 [Journal](#)
371. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Kheirkhah D, et al. : The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2018;29(8):834-840 [Pubmed](#) [Journal](#)
372. Takahashi M., Takita Y., Yamazaki K., Hayashi T., Ichikawa H., Kambayashi Y., et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009;19(4):341-350 [Journal](#)
373. Taylor E., Schachar R., Thorley G., Wieselberg HM, Everitt B., Rutter M. : Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behaviour. *Psychological medicine* 1987;17(1):121-143
374. Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, Mikulich-Gilbertson S : Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010;49(6):573-582
375. Treceno C., Martin Arias LH, Sainz M., Salado I., Garcia Ortega P., Velasco V., et al. : Trends in the consumption of attention deficit hyperactivity disorder medications in Castilla y Leon (Spain): changes in the consumption pattern following the introduction of extended release methylphenidate. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012;21 435-441 [Pubmed](#) [Journal](#) [Link](#)
376. Tucker JD, Suter W., Petibone DM, Thomas RA, Bailey NL, Zhou Y., et al. : Cytogenetic assessment of methylphenidate treatment in pediatric patients treated for attention deficit hyperactivity disorder. *Mutation research* 2009;677(1-2):53-58 [Journal](#)
377. Tzang RF, Wang YC, Yeh CB, Hsu CD, Liang HY, Yang PC, et al. : Naturalistic exploration of the effect of osmotic release oral system-methylphenidate on remission rate and functional improvement in Taiwanese children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2012;66(1):53-63 [Journal](#)
378. van de Loo, Rommelse N, Buitelaar JK : To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended?. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21 584-599 [Journal](#)
379. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB : Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(2):233-241 [Journal](#)
380. van der Meere J., Gunning B., Stemerink N. : The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 1999;40(2):291-298
381. van Wyk GW, Hazell PL, Kohn MR, Granger RE, Walton RJ : How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: A pooled meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* 2012;16 314-324 [Journal](#)
382. Verret C., Gardiner P., Beliveau L. : Fitness level and gross motor performance of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Adapted physical activity quarterly : APAQ* 2010;27(4):337-351

383. Wang Y., Zheng Y., Du Y., Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. : Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007;41(3):222-230 [Journal](#)
384. Wehmeier PM, Dittmann RW, Banaschewski T., Schacht A. : Does stimulant pretreatment modify atomoxetine effects on core symptoms of ADHD in children assessed by quantitative measurement technology?. *Journal of attention disorders* 2014;18(2):105-116 [Journal](#)
385. Wehmeier PM, Schacht A., Ulberstad F, Lehmann M., Schneider-Fresenius C., Lehmkuhl G., et al. : Does atomoxetine improve executive function, inhibitory control, and hyperactivity? Results from a placebo-controlled trial using quantitative measurement technology. *Journal of clinical psychopharmacology* 2012;32(5):653-660 [Journal](#)
386. Wehmeier PM, Schacht A., Wolff C., Otto WR, Dittmann RW, Banaschewski T. : Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2011;21(5):433-444 [Journal](#)
387. Weiss M., Tannock R., Kratochvil C., Dunn D., Velez-Borras J., Thomason C., et al. : A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(7):647-655 [Journal](#)
388. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD : Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):512-519 [Journal](#)
389. Wernicke JF, Adler L., Spencer T., West SA, Allen AJ, Heiligenstein J., et al. : Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24 30-35 [Journal](#)
390. Whalen CK, Henker B., Granger DA : Social judgment processes in hyperactive boys: effects of methylphenidate and comparisons with normal peers. *Journal of abnormal child psychology* 1990;18(3):297-316
391. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L., 311 Study Group : A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2009;3(1):17 [Journal](#)
392. Wigal S., Swanson JM, Feifel D., Sangal RB, Elia J., Casat CD, et al. : A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43(11):1406-1414 [Journal](#)
393. Wigal SB, Childress A., Berry SA, Belden H., Walters F., Chappell P., et al. : Efficacy and Safety of a Chewable Methylphenidate Extended-Release Tablet in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2017;27(8):690-699 [Journal](#)
394. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Adeyi B. : Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: sex and age effects and effect size across the day. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2010;4 32 [Journal](#)
395. Wigal SB, Nordbrock E., Adjei AL, Childress A., Kupper RJ, Greenhill L. : Efficacy of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study. *CNS drugs* 2015;29(4):331-340 [Journal](#)
396. Wilens TE, Zulauf CA : Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. In: *Youth substance abuse and co-occurring disorders*. Y. Kaminer (Ed.), American Psychiatric Publishing 2016; Chapter xvii, 103-129
397. Wilens TE : Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2003;63(22):2395-2411 [Journal](#)
398. Wilens TE, Adamson J., Monuteaux MC, Faraone SV, Schillinger M., Westerberg D., et al. : Effect of prior stimulant treatment for

attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2008;162(10):916-921 [Journal](#)

399. Wilens TE, McBurnett K., Bukstein O., McGough J., Greenhill L., Lerner M., et al. : Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2006;160(1):82-90 [Journal](#)

400. Wilens TE, Gault LM, Childress A., Kratochvil CJ, Bensman L., Hall CM, et al. : Safety and efficacy of ABT-089 in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: results from two randomized placebo-controlled clinical trials. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2011;50(1):73-84.e1 [Journal](#)

401. Wirojanan J., Jacquemont S., Diaz R., Bacalman S., Anders TF, Hagerman RJ, et al. : The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 2009;5(2):145-150

402. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W., Swanson J., Wilens T., Palumbo D., et al. : Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2001;108(4):883-892

403. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. : Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. Journal of autism and developmental disorders 2011;41(2):175-84 [PubMed Journal](#)

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

405. Zeni CP, Tramontina S., Ketzer CR, Pheula GF, Rohde LA : Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2009;19(5):553-561 [Journal](#)

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

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

408. Zoega H., Furu K., Halldorsson M., Thomsen PH, Sourander A., Martikainen JE : Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. Acta Psychiatrica Scandinavica 2011;123 360-367 [Journal](#)

409. Zulauf CA, Sprich SE, Safren SA, In: Wilens TE : The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. Current psychiatry reports 2014;16(3):436-013-0436-6 [Journal](#)

410. NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Methylphenidat Randomiserede studier, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

411. NKR ADHD børn og unge - opdatering. Metaanalyse Methylphenidat Ransomiserede studier, 2018. Kan tilgås på SST.dk.

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

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

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

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

416. NKR ADHD børn og unge: Atomoxetine versus amfetaminer Flowchart. Sundhedsstyrelsen 2018.

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

418. NKR 57, ADHD for børn og unge, PICO 2 Melatonin vs placebo.

419. NKR 57, ADHD for børn og unge, PICO 2 Melatonin vs placebo.

420. NKR 57, ADHD for børn og unge, PICO 2 Melatonin vs placebo.

421. NKR 57, ADHD for børn og unge, PICO 2 Melatonin vs placebo.

422. NKR 57, ADHD for børn og unge, PICO 2 Melatonin vs placebo.

423. NKR ADHD børn og unge: Flowchart. Sundhedsstyrelsen 2018.

424. NKR ADHD børn og unge: Flowchart. Sundhedsstyrelsen 2018.

425. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Sekundærlitteratur version 2021: Forældretræning - søgeperiode 2017-20. Sundhedsstyrelsen, 2021. [Link](#)

426. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Primærlitteratur version 2021: Forældretræning - søgeperiode alle år. Sundhedsstyrelsen, 2021. [Link](#)

427. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Guidelines version 2020 - søgeperiode 2009-19. Sundhedsstyrelsen, 2019. [Link](#)

428. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Sekundærlitteratur version 2020 - søgeperiode 2009-19. Sundhedsstyrelsen, 2019. [Link](#)

429. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Primærlitteratur version 2020 - søgeperiode 2009-19. Sundhedsstyrelsen, 2019. [Link](#)

430. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Guidelines for opdatering - søgeperiode 2012-17. Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

431. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Primærlitteratur for opdatering - søgeperiode 2013-17. Sundhedsstyrelsen, 2018. [Link](#)

432. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Primærlitt - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

433. Søgeprotokol for NKR ADHD hos Børn og unge: Supplerende primærlitteratur - søgeperiode 2004-13. Sundhedsstyrelsen, 2014. [Link](#)

434. Flowcharts 2014 udgaven.