

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Behandling med sentralstimulerende medikamenter av ADHD hos voksne

Notat fra Kunnskapssenteret

ISBN 82-8121-039-7

Tittel	Behandling med sentralstimulerende medikamenter av ADHD hos voksne
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Samarbeidende institusjon	
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Berit Mørland, avdelingsdirektør
Forfattere	Kurt I. Myhre
ISBN	82-8121-039-7
Notat	2005
Prosjektnummer	2-219
Antall sider	19
Oppdragsgiver	SHDir

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, mars 2005

Innhold

Sammendrag	4
Bakgrunn.....	5
Metode	6
Resultat	7
MPH sammenlignet med placebo	8
Studiedesign.....	8
Effektmål.....	9
Resultater	11
Bivirkninger.....	11
Andre sentralstimulerende midler sammenlignet med placebo	12
Amfetamin	12
Nikotin	12
Pemoline	12
Diskusjon	13
MPH sammenlignet med placebo	13
Andre sentralstimulerende midler sammenlignet med placebo	14
Generelt.....	14
Referanser	15
Vedlegg 1: DSM-IV Diagnostic criteria for ADHD.....	18
Vedlegg 2: Søkestrategi	20

Sammendrag

- Det ble funnet til sammen tretten randomisert kontrollerte studier som sammenligner effekten av metylfenidate (MPH) og placebo hos voksne med ADHD. Mange er små, med få forsøkspersoner og kort observasjonstid. Den lengste studien har fulgt pasientene i 12 uker.
- De randomisert kontrollerte studier tyder på at mange voksne med ADHD har nytte av MPH.
- I alle studiene er det er stor andel av forsøkspersonene som ikke har nytte av MPH.
- Forekomsten av bivirkninger er høy både i behandlingsgruppene og placebogruppene. Rapporterte bivirkninger er lite alvorlige.
- De randomisert kontrollerte studiene gir ikke informasjon om bivirkninger som opptrer sjelden eller ved langtidsbehandling.
- Amfetamin er undersøkt i fire studier av inntil sju ukers varighet. Amfetamin hadde god effekt på symptomene og bivirkningene var lite plagsomme.
- Andre sentralstimulerende midler er for lite utprøvet på voksne til at det kan trekkes sikre konklusjoner.

Bakgrunn

ADHD står for "Attention Deficit Hyperactivity Disorder" som kan oversettes som vansker med oppmerksomhet og hyperaktivitet. Tilstanden preges av motorisk hyperaktivitet, impulsivitet og forstyrrelser av konsentrasjons- eller oppmerksomhetsevnen. ADHD er en diagnose som er inkludert i det amerikanske diagnosesystemet DSM-IV (Vedlegg 1).

Hos barn og unge regnes behandling med sentralstimulerende midler som standard medikamentell behandling (1). Oftest anvendes methylphenidate (MPH). I Norge er MPH registrert preparat med handelsnavn Ritalin[®] (Novartis), Equasym[®] (Celltech) og Concerta[®] (Janssen-Cilag), de to første må doseres 2-4 ganger daglig, det siste en gang daglig. Det har vært kontroversielt om voksne bør tilbys samme behandling, og vitenskapelig dokumentasjon har vært mer begrenset og svakere enn for behandling gitt til barn.

I Norge har bruk av sentralstimulerende midler til voksne med ADHD vært ansett som utprøvende behandling. Siden 1997 har diagnostikk og behandling vært kvalitetssikret av tre regionale ressursteam. Det er utarbeidet en rapport som beskriver pasientpopulasjonen og referer erfaringene frem til august 2003 (2).

Sosial- og helsedirektoratet har anmodet Kunnskapssenteret om å utarbeide en oppsummering av kunnskap om behandling av ADHD med sentralstimulerende medikamenter hos voksne.

Metode

Det ble søkt etter randomisert kontrollerte studier (RCT) av medikamentell behandling av voksne med ADHD.

Elektroniske søk etter artikler publisert 1995 og senere ble gjort i databasene Medline, PsycINFO, EMBASE og Cochrane Register of Controlled Trials. Man kombinerte søketermer som lokaliserer artikler om RCT og ADHD (vedlegg 2). Eldre RCT av MPH (publisert tom 1994) ble funnet i referanselistene til sekundærlitteraturen. Litteratursøket ble gjort i desember 2004.

Det ble også innhentet endel nyere oversikter av god kvalitet (publisert 2001 eller senere).

Bare arbeider publisert på vesteuropeiske språk ble vurdert. Artikler som ut fra titler og abstracts antas å handle om behandling av ADHD hos voksne ble innhentet i full tekst.

For hver behandling gikk man så gjennom dokumentasjonen og ga en samlet vurdering av denne.

Resultat

Totalt ble det funnet 28 kliniske, randomisert kontrollerte studier av farmakologisk behandling av ADHD hos voksne.

Sammenligning	Antall RCT	Referanse nr.
ABT-418 vs placebo	1	3
Amfetamin vs Guanfacine	1	4
Amfetamin vs Modafinil	1	5
Amfetamin vs placebo	2	6, 7
Atomoxetine vs placebo	2	8
Bupropion vs placebo	1	9
Desipramine vs placebo	1	10
MPH vs bupropion vs placebo	1	11
MPH vs lithium	1	12
MPH vs placebo	10	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22
MPH vs nikotin vs placebo	1	23
MPH vs Pycnogel vs placebo	1	24
Modafinil vs placebo	1	25
Nikotin vs placebo	2	26/27
Pemoline vs placebo	1	28
Segeline vs placebo	2	29, 30
Tomoxetine vs placebo	1	31

Av disse substansene omfattes amfetamin, MPH, nikotin og pemoline av begrepet ”sentralstimulerende”.

Effekten av sentralstimulerende midler ble sammenlignet med placebo i 21 av de randomisert kontrollerte studiene. Endel sammenlignet mer enn en antatt aktiv substans med hverandre og med placebo.

MPH sammenlignet med placebo

En MPH-studie publisert som "thesis" har det ikke lyktes å få tak i (13), og en studie er bare publisert som abstract fra innlegg på kongress (14). Disse to vil ikke bli omtalt videre. Tabellene gir oversikt over design av øvrige studier hvor sammenligning mellom MPH og placebo inngår og resultatene av disse studiene.

Studiedesign

Første-forfatter, sted	Publikasjons-år	Antall pasienter	Daglig dose MPH	Oppfølgings-tid	Design
Wood (15) Utah	1976	11	Max 60mg	2 uker	crossover
Mattes (16) New York	1984	66	10->30mg dgl	3 uker	crossover
Wender (17) Utah	1985	37	10->90mg	2 uker	crossover
Gualtieri (18) North Carolina	1985	8	0,3mg/kgx2	5 dager	crossover
Spencer (19) Massachusetts	1995	25	1,0mg/kg	3 uker	crossover
Kuperman (11) Iowa	2001	20	Max 0,9mg/kg	7 uker	parallell group
Levin (23) North Carolina	2001	20	20mg dgl	4 uker	parallell group
Tenenbaum (24) Missouri	2002	24	10->45mg	3 uker	crossover
Schubiner (20) Michigan	2002	48	10- >30mgx3	12 uker	parallell group
Bouffard (21) Quebec	2003	30	10- >15mgx3	4 uker	crossover
Kooij (22) Nederland	2004	45	0,5- 1,0mg/kg	3 uker	crossover

Effektmål

En rekke forskjellige metoder for å vurdere behandlingsrespons.

ADHD-spesifikke verktøy	Mer generelle verktøy
<ul style="list-style-type: none">• ADHD Symptoms Checklist Severity Scale (ADHDRS-self).• Adult ADHD Problem Behaviours Scale• Barkley's ADHD Scale• Brown ADD Scales• Clinical Global Impression Scale for ADHD (CGI-ADHD)• Conner's Adult ADHD Rating Scale• Copeland Symptom Checklist for Adult Attention Disorders• SADS-C	<ul style="list-style-type: none">• Adult Activity scale (AAS)• Barratt's Impulsiveness Scale (BIS)• Beck Depression Inventory (BDI)• Beck Anxiety Inventory (BAI)• Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)• Hamilton Depression Scale (HAM-D)• Global Assessment of Functioning (GAF)• Global Assessment Scale• HARS• Hostility Scale• Nederlandsk selv-rapporteringsversjon av DSM-IV ADHD rating scale• Nederlandsk versjon av Sheehan Disability Scale (SDS)• Obsessive-Compulsive Scale• Physician's Global Rating Scale (P-GRS)• Profile of Mood States (POMS)• SCL-90• Zhung Self-Rating Anxiety Scale (ZSAS)• Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS)

Noen av de nyeste studiene anvendte computerbaserte tester av oppmerksomhet og impuls kontroll:

- Continuous Performance Test (CPT): Forsøkspersonen skal trykke på mellomromstesten hver gang en bokstav kommer frem på skjermen unntatt dersom bokstaven er X.
- Stop-signal test: Forsøkspersonen skal trykke på en tast når det kommer en bokstav frem på skjermen men ikke hvis den følges av en tone.

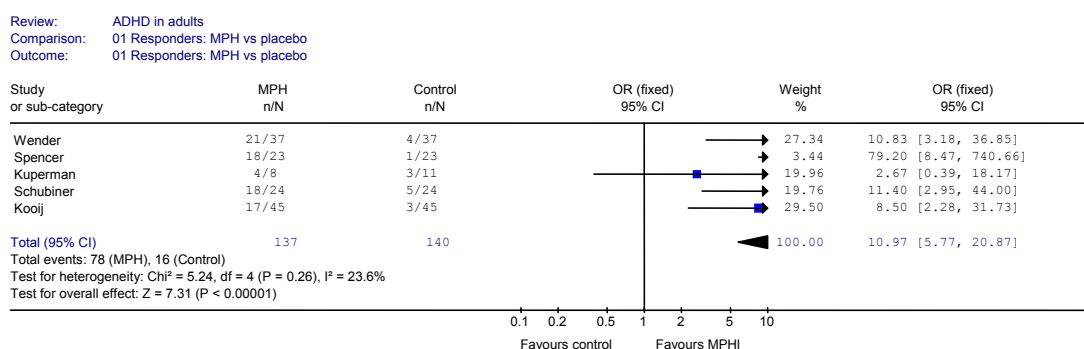
Wood (15) brukte et egenutviklet skjema for å evaluere effekt. I tillegg ble det i et par arbeider gjort neuropsykologiske tester (11, 23).

Test	Brukt i referanse nr.
AAS	18
ADHDRS-self	11, 19, 20
Adult ADHD	21, 24
BAI	24
Barkley	24
BDI	19, 21, 24
BIS	24
Beck-D	21
Brown	24
GAS	17
CGI-ADHD	11, 19, 22, 23
CGI-Anx	19
CGI-Dep	19
Conner	21
Copeland	24
CPT	18, 21, 23, 24
GAF	21, 22
Dutch ADHD	22
Dutch SDS	22
HAM-A	11, 19, 21
HAM-D	11, 19, 22
HARS	21
Hostility	21
Obsessive-comp	21
POMS	16, 17
P-GRS	17
SADS-C	16
SCL-90	16, 17, 21
Stop-signal	21
ZSAS	18
ZSDS	18

Resultater

Studie	Konklusjon fra studiene
Wood	Self-rating significantly better with MPH
Mattes	No overall benefit from MPH was evident
Wender	A moderate-to-marked therapeutic response occurred in 57% of patients with MPH and 11% with placebo, highly significant.
Gualtieri	All patients reported subjective improvement, only CPT (Continuous Performance Test, a measure of sustained attention) significantly different between groups.
Spencer	Marked therapeutic response for MPH that exceeded the placebo response (78% vs 4%, $p < .0001$)
Kuperman	CGI (Clinical Global Response rate) 50% with MPH, 27% with placebo (n.s.)
Levin	No significant effect on CGI or CPT, significant decrease in depression score on day 21 with MPH.
Tenenbaum	MPH did not significantly outperform placebo as measured by self-reporting scales, rating scales by significant other or computerized CPT.
Schubiner	Significantly greater ADHD symptom relief in the MPH group.
Bouffard	MPH was effective in improving ADHD symptoms.
Kooij	MPH is an effective treatment for symptoms of ADHD in the short term.

I alle studiene er det en stor andel av pasientene som ikke hadde nytte av MPH. Antallet med klinisk signifikant respons i behandlingsgruppen og placebogruppen er oppgitt i 5 av studiene (11, 17, 19, 20, 22), se figuren nedenfor. Samlet var det 55% respondere blant de som fikk aktiv behandling mot 11% i kontrollgruppen.



Bivirkninger

I de studiene som rapporterer bivirkninger er det angitt høy forekomst både i MPH- og placebogruppen (11, 19, 20, 21, 22). Bivirkningene var lite alvorlige. Mest vanlig var søvforstyrrelser og nedsatt appetitt.

Andre sentralstimulerende midler sammenlignet med placebo

Amfetamin

Effekten av amfetamin er undersøkt i fire randomiserte studier.

Første-forfatter, sted	Publikasjons-år	Antall pasienter	Oppfølgings-tid	Design
Paterson (6) Australai	1999	55 (24 amf)	6 uker	Parallell group
Taylor (5) Washington	2000	21	2 uker	Crossover
Spencer (7) Massachusetts	2001	27	7 uker	Crossover
Taylor (4) Washington	2001	17	2 uker	Crossover

Alle fire studier fant klinisk og statistisk signifikant gunstig effekt på ADHD-symptomene. Bivirkningene var lite problematiske. Hyppigst rapportert var redusert appetitt, søvnforstyrrelser og munntørrehet (6, 7).

Nikotin

Nikotin transdermalt er sammenlignet med placebo i to små studier. Den ene (26, 27) var en crossoverstudie av enkeltdose hos 6 røykere og 11 ikke-røykere, den andre (23) sammenlignet MPH, nikotin, nikotin pluss MPH og placebo i fire uker med ti personer i hver gruppe. Begge studiene konkluderer med at nikotin har gunstig effekt på symptomene ved ADHD.

Pemoline

Pemoline er gitt til voksne med ADHD i en studie (28). I en crossover-studie fikk 35 personer doser opp til 3 mg/kg/dag i 10 uker. Det var signifikant redusert forekomst av ADHD-symptomer i den aktive behandlingsgruppen men også signifikant mer bivirkninger.

Diskusjon

MPH sammenlignet med placebo

Samlet viser de randomiserte kontrollerte studiene at MPH har klart bedre effekt enn placebo på symptomene ved ADHD. De studiene som ikke finner slik effekt har alle gitt lav dose av MPH, i noen tilfeller for lav til at man vil forvente effekt. Legemiddelhåndboken (1) anbefaler 30-80mg/døgn (av og til 100mg/døgn) fordelt på 2-4 doser til voksne.

I de publiserte studiene er symptomer og tegn ved ADHD oppgitt etter forskjellige typer skalaer. Faraone og medarbeidere publiserte tidlig i 2004 en metaanalyse (32) hvor resultater fra seks av de 13 randomiserte studiene inngikk. Mean effect size¹ var 0,9, noe som var klart statistisk signifikant. Høyere doser ga høyere effekt. Når dosenivået ble optimalisert fant man en effect size på 1,3.

Ettersom responsraten bare er oppgitt i studier som har konkludert med effekt av behandlingen kan estimatet i metaanalysen være en overvurdering av behandlingseffekten. På den annen side er det de studiene hvor det er brukt lave doser som ikke har bidratt til metaanalysen, slik at denne kanskje kan ansees som et realistisk estimat av responsraten ved de dosene som nå anbefales gitt til voksne.

Den største begrensningen i dette materialet er at studiene har begrenset seg til å følge pasientene i noen få uker. Ved en kronisk funksjonshemming av denne art vil man også være interessert i data om hvilken konsekvens behandling gjennom lang tid har på pasientenes totale livssituasjon og sosiale funksjon inklusive kriminalitet.

Bivirkningene rapportert i de kliniske studiene er lite alvorlige. Men disse studiene omfatter for få pasienter og har vært av for kort varighet til at man kan si noe om sjeldne bivirkninger og bivirkninger som først kommer etter lengere tids bruk.

Et særlig problem har vært hvorvidt sentralstimulerende medikamenter bør gis til personer som misbruker eller har misbrukt ulovlige substanser. Schubiners pasienter (20) var alle kokainavhengige. Det var ingen forskjell i kokainbruk mellom gruppene og forfatterne konkluderer med at det er trygt å gi MPH til kokainavhengige.

¹ Begrepet "effect size" er utviklet for å gjøre det lettere å sammenligne resultat fra studier som måler samme effekt, men med forskjellige målestokker. I stedet for å uttrykke forskjellene i anvendte måleenheter i absolutte enheter kan de uttrykkes som SMD (Standardized Mean Difference), dvs forskjellen dividert på samlet standarddeviasjon. Det er hevdet at SMD på 0,2 bør ansees som liten, 0,5 som moderat og 0,8 som stor (33).

Andre sentralstimulerende midler sammenlignet med placebo

Literaturen om andre sentralstimulerende midler er mer sparsom.

Amfetamin kan fremstå som et alternativ til MPH, men studiene av amfetamin har de samme begrensningene som studiene av MPH.

Det bør ikke trekkes noen slutninger på grunnlag av de tre små og kortvarige studiene som er gjort av nikotin og pemoline.

Generelt

Denne litteraturgjennomgangen viser at det først er de seneste årene man har kommet i gang med å forske på effekt av medikamentell behandling av voksne med ADHD med god metodikk (dobbel-blind, randomisert kontrollerte studier). Men også de nyere studiene er små og følger pasientene gjennom kort tid, noe som er en vesentlig begrensning ved vurdering av en behandling som forutsettes gitt gjennom lang tid (år). Det er videre en svakhet at de aller fleste studiene er gjort ved et enkelt senter og i USA, med andre samfunnsforhold og med annen organisering av helsevesenet enn vi er vant til.

Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (11.01.05)
2. Sakkyndig team for hyperkinetisk forstyrrelse/ADHD for helseregionene Sør og Øst. Utprøvende behandling med sentralstimulerende legemidler til voksne med hyperkinetiske forstyrrelser/ADHD. Ullevål Universitetssykehus, Oslo 2004.
3. Wilens TE, Biederman J, Spencer T. A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1931-1937.
4. Taylor FB. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:223-228.
5. Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacol* 2000;10:311-320.
6. Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, Hagan M, Krupenia Z. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Austr N Z J Psychiatry* 1999;33:494-502.
7. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K et al. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:775-782.
8. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ et al. Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112-120.
9. Wilens TE, Spencer T. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282-8.
10. Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone SV, Warburton R et al. Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1147-53.
11. Kuperman S. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry* 2001;13:129-34.
12. Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein S. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Preliminary findings. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 2002;14:289-95.

13. Alioto A. The effects of methylphenidate on aggressive behavior in adults with and without Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptomatology. Dissertation Abstracts International : Section B: The Sciences & Engineering Vol 60(1-B). 1999. Kent State, USA.
14. Spencer TJ, Biederman J. Efficacy in a 6-month trial of methylphenidate in adults with ADHD. Scientific Proceedings of the 49th Annual Meeting: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. San Francisco, CA: AACAP; 2002.
15. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1453-1460.
16. Mattes JA, Boswell L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatr* 1984;41:1059-1063
17. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR, et al. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 1985;142:547-552.
18. Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C. Attention deficit disorders in adults. *Clin Neuropharmacol* 1985;8:343-56.
19. Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone S. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:434-43.
20. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson C-E, Schuster CR, Lockhart N et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental & Clinical Psychopharmacology* 2002;10:286-94.
21. Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F. The Efficacy of 2 Different Dosages of Methylphenidate in Treating Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie* 2003;48:546-54.
22. Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine* 2004;34:973-82.
23. Levin ED, Conners CK, Silva D, Canu W, March J. Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Experimental & Clinical Psychopharmacology* 2001;9:83-90.
24. Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Attention Disorders* 2002;6:49-60.

25. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:1031-40.
26. Conners CK, Levin ED, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH et al. Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology Bulletin* 1996;32:67-73.
27. Levin ED, Conners CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH et al. Nicotine effects on adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 1996;123:55-63.
28. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Frazier J, Prince J, Bostic J et al. Controlled trial of high doses of pemoline for adults with attention- deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1999;19:257-64.
29. Ernst M, Liebenauer LL, Jons PH, Tebeka D, Cohen RM, Zametkin AJ. Selegiline in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Clinical efficacy and safety. *Psychopharmacology Bulletin* 1996;32:327-34.
30. Ernst M, Liebenauer LL, Tebeka D, Jons PH, Eisenhofer G, Murphy DL et al. Selegiline in ADHD adults: Plasma monoamines and monoamine metabolites. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:276-84.
31. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:693-95.
32. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:24-9.
33. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press, 1988.

Vedlegg 1: DSM-IV Diagnostic criteria for ADHD

A. Either (1) or (2):

1. *Inattention*: Six (or more) of the following symptoms of *inattention* have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with developmental level:
 - a. often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, work, or other activities
 - b. often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities
 - c. often does not seem to listen when spoken to directly
 - d. often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (not due to oppositional behavior or failure to understand instructions)
 - e. often has difficulties organizing tasks and activities
 - f. often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental effort (such as schoolwork or homework)
 - g. often loses things necessary for tasks or activities (e.g., toys, school assignments, pencils, books, or tools)
 - h. is often easily distracted by extraneous stimuli
 - i. is often forgetful in daily activities
2. *Hyperactivity-impulsivity*: Six (or more) of the following symptoms of *hyperactivity-impulsivity* have persisted for at least 6 months to a degree that is maladaptive and inconsistent with developmental level:

Hyperactivity

 - a. often fidgets with hands or feet or squirms in seat
 - b. often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected
 - c. often runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate (in adolescents or adults, may be limited to subjective feelings of restlessness)
 - d. often has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly
 - e. is often "on the go" or acts as if "driven by a motor"
 - f. often talks excessively

Impulsivity

 - g. often blurts out answers before questions have been completed
 - h. often has difficulty awaiting turn
 - i. often interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations or games)

B. Some hyperactive-impulsive or inattention symptoms that caused impairment were present before age 7 years.

C. Some impairment from the symptoms is present in two or more settings (e.g., at school [or work] and at home).

D. There must be clear evidence of clinically significant impairment in social,

academic, or occupational functioning.

E. The symptoms do not occur exclusively during the course of a Pervasive Developmental Disorder, Schizophrenia, or other Psychotic Disorder and are not better accounted for by another mental disorder (e.g., Mood Disorder, Anxiety Disorder, Dissociative Disorder, or a Personality Disorder).

Code based on type:

314.01 Combined Type: if both Criteria A1 and A2 are met for the past 6 months (ICD-10 F90.0)

314.00 Predominantly Inattentive Type: if Criterion A1 is met but Criterion A2 is not met for the past 6 months (ICD-10 F98.8)

314.01 Predominantly Hyperactive-impulsive Type: if Criterion A2 is met but Criterion A1 is not met for the past 6 months (ICD-10 F90.0)

314.9 AD/HD NOS: symptoms are prominent but do not quite meet above criteria (ICD-10 F90.9)

CODING NOTE: For individuals (especially adolescents and adults) who currently have symptoms that no longer meet full criteria, "in Partial Remission" should be specified.

Vedlegg 2: Søkestrategi

1. randomized controlled trial.pt.
2. Randomized Controlled Trials/
3. Random Allocation/
4. Double-Blind Method/
5. Single-Blind Method/
6. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
7. PLACEBOS/
8. placebo\$.tw.
9. randomly allocated.tw.
10. (allocated adj2 random).tw.
11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 7 or 8 or 9 or 10

12. case report.tw.
13. letter.pt.
14. historical article.pt.
15. review of reported cases.pt.
16. review, multicase.pt.
17. 12 or 13 or 14 or 15 or 16

18. animal/
19. human/
20. 18 not (18 and 19)
21. 11 not (17 or 20)

22. Hyperactiv\$.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
23. exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/
24. attention deficit.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
25. ADHD.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
26. minimal brain damage.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
27. minimal brain dysfunction.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
28. hyperkinetic syndrome.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
29. hyperkinetic reaction.mp. [mp=ti, ot, ab, rw, sh]
30. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29

31. 21 and 30

Avgrenset til 1995-2004, og artikler som kun handlet om barn ble ekskludert

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004 St. Olavs plass

0130 Oslo

Tlf: 23 25 50 00

Faks: 23 25 50 10

post@kunnskapssenteret.no

www.kunnskapssenteret.no

Organisasjonsnummer: 986 303 537

ISBN 82-8121-039-7