

Dato 29-11-2018

EUB@sst.dk

Sagsnr. 4-1013-10/3/

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

Den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge har været i bred offentlig høring og peer review i perioden 7. september 2018 til 28. september 2018.

Sundhedsstyrelsen har modtaget høringssvar til retningslinjen fra nedenstående:

- 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
- Adj. Professor Ole Jakob Storebø og M.D., Dr.Med.Sci Christian Gluud
- Speciallæge, Mie Bonde
- Kommunernes Landsforening
- Dansk Psykolog Forening
- Metalog
- Danske Fysioterapeuter
- ADHD-foreningen
- Ergoterapeut Foreningen
- Medborgernes Menneskerettighedskommission
- Danske Regioner
- ADDspeaker

Den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge er desuden blevet vurderet af to peer reviewere udpeget af Sundhedsstyrelsen:

- 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

Sundhedsstyrelsen takker for de indkomne høringssvar og peer reviews. Sundhedsstyrelsen vil gerne benytte lejligheden til fremhæve, at det er særdels positivt at alle indkomne høringssvar og peer reviews er møntet på at ville det bedste for børn og unge med ADHD. Dette notat opsummerer hovedlinjerne for de samlede høringssvar og peer review og konsekvenserne for de nationale kliniske retningslinjer. De enkelte høringssvar, peer review og dette sammenfattende høringssnotat er offentliggjort på

Sundhedsstyrelsens hjemmeside. De bemærkninger, der vedrører konceptet for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer herunder metode og fokus for retningslinjen, er viderebragt til Sundhedsstyrelsen med henblik på, at indgå i de videre overvejelser omkring udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer.

Kommentarer fra høringsvar

Forskel i behandlingseffekt

De indkomne høringsvar påpeger, at ikke-farmakologiske og farmakologiske interventioner som udgangspunkt adresserer effekten ud fra forskellige outcome, hvorfor det ikke findes tilstrækkeligt kun at fokusere på ADHD kernesymptomer. Ligeledes anføres det, at positive resultater ikke nødvendigvis skyldes en reducere af kernesymptomerne, men snare en øget evne til at håndtere symptomerne. Især ikke-farmakologiske tiltag har den styrke, at de medfører evnen til at kunne mestre de problemer, der er knyttet til livet med ADHD, herunder at de ikke-farmakologiske tiltag kan have en positiv effekt på livskvalitet og den almene udvikling.

Sundhedsstyrelsen er enig i, at valget af outcome skal foretages ud fra hvad der er relevant for den pågældende intervention. Dette er der på forhånd taget stilling til ved udarbejdelsen af de enkelte fokuserede spørgsmål, hvorfor at valget af outcome også varierer på tværs af de undersøgte interventioner. Her vil vi gerne i retningslinjen henvise til afsnittet ”fokuserede spørgsmål” for et overblik. Samtidig skal det understreges, at der for både de ikke-farmakologiske og farmakologiske interventioner er undersøgt outcome der går ud over kernesymptomer, herunder livskvalitet og adfærdsforstyrrelser. Sundhedsstyrelsen anerkender dog vigtigheden af, at man som læser bør være klar over at der kan være en forskel i hvilke outcome de enkelte interventioner har størst indvirkning på. Dette er nu beskrevet i afsnittet for behandling.

Helhedsperspektivet

Jævnfør evnen til at kunne mestre symptomerne, henvises der i de indkomne høringsvar til at omgivelserne har en stor betydning på graden af opmærksomhedsforstyrrelsen, herunder at denne ikke behøver ikke være synlige i alle arenaer, men kan variere alt efter kontekst. Det er således vigtigt at forstå barnet/den unges symptomer ud fra en systemisk og helhedsorienteret tilgang, herunder tage stilling til barnet/den unges omgivelser. Der skal ikke kun være fokus på symptomerne, men på kompleksiteten og sammenhænge.

Sundhedsstyrelsen anerkender vigtigheden af en helhedsorienteret og systemisk vurdering. På baggrund af de indkomne høringsvar er dette nu blevet præciseret i retningslinjen under afsnittet ”behandling”.

Nye diagnose kriterier

Der henvises i de indkomne høringssvar til, at der i juni 2018 udkom ICD-11 der indeholder en kommende definition for udredning af ADHD. Hertil sættes der spørgsmålstejn om hvorfor dette ikke er inkluderet i den pågældende retningslinje.

Sundhedsstyrelsen takker for at dette er blevet påpeget. Denne udgave af retningslinjerne indeholder ikke en opdatering af de spørgsmål der vedrører udredning. Derudover har arbejdsgruppens forløb været forud for den nye og endnu ikke fuldt implementerede udgave af ICD-11, hvorfor der ikke er taget højde for dette i nærværende retningslinje.

Svag anbefaling for non-farmakologiske tiltag

Det bemærkes i et høringssvar, at der er et formidlingsmæssigt problem forbundet med, at man som udgangspunkt skal begynde med ikke-farmakologisk behandling, samtidig med at der kun er tale om en svag anbefaling for hhv. forældretræning og social færdighedstræning.

Sundhedsstyrelsen er forstående over for det umiddelbart paradoksale i at man konsekvent anbefaler, at man starter med ikke-farmakologisk behandling på trods af evidens af lav kvalitet. Jævnfør ét af de indkomne høringssvar, vil Sundhedsstyrelsen her gerne præcisere, at mangel på evidens/evidens af lav kvalitet, ikke er lig med manglende effekt, men at det i dette tilfælde snare er et udtryk for metodisk begrænsning. Det er en general svaghed ved ikke-farmakologiske interventioner, at disse som udgangspunkt er svære at blinde, hvilket påvirker den overordnede kvalitet af evidensen samt efterfølgende styrke af anbefalingen. På trods af lav evidens, er der dog stadigvæk påvist positive effekter med ikke-farmakologiske tiltag. Det anbefales derfor at man som udgangspunkt først afprøver de mere skånsomme ikke-farmakologisk behandlingstiltag, inden at man fortsætter til farmakologisk behandling. Dette er blevet uddybet i retningslinjen under afsnittet for behandling.

Anbefalingen vedr. forældretræning

Det påpeges i ét af de indkomne høringssvar, at det er en antagelse at nogle familier vil tage positivt imod tilbuddet om forældretræning. Der henvises her samtidig til en reference, der vurderer at hhv. 58,7% af forældrene har præference for individuel forældretræning, 21,4% har præference for gruppebaseret forældretræning og 19,1% af forældrene ikke ønsker forældretræning. Der henvises desuden til, at man i retningslinjen bør refererer til den Nationale ADHD handleplan i afsnittet for forældretræning, da denne præsenterer forskellige forældretræningsindsatser.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det ud fra det fremlagte materiale forsat er belæg for at nogle familier vil tage imod tilbuddet om forældretræning. Det er i retningslinjen under patientpræferencer blevet præciseret, at der kan være forskel på om man ønsker individuel træning eller gruppetræning. Der henvises nu i retningslinjen til den Nationale ADHD handleplan i baggrunden for det fokuserede spørgsmål.

De farmakologiske interventioner

Det påpeges i de indkomne høringssvar, at det ikke er blevet tydeliggjort, hvorfor de farmakologiske interventioner er inddelt i en stærk anbefaling og svag anbefaling for hhv. væsentlig og ikke væsentlig funktionsnedsættelse. Derudover henvises der til, at det i indledningen præciseres, at patientgruppen er afgrænset til primært at omhandle børn/unge, der netop har den største funktionspåvirkning, hvilket er modstridende med den efterfølgende inddeling af anbefalingerne. I henhold til dette er der ligeledes blevet spurgt til hvad der menes med funktionsniveau samt at der ikke er evidens for, at der er forskel i effekt og bivirkninger af medicinsk behandling for patienter med forskellig funktionsniveau.

Sundhedsstyrelsen sætter pris på denne bemærkning vedr. diagnosekriterier i indledningen. Denne specificering af diagnostiske kriterier var ikke i overensstemmelse med den proces der var for udvælgelsen af litteratur og dermed evidensgrundlaget for anbefalingerne. Denne specificering er nu derfor blevet slettet fra retningslinjen. Der er i gennemgangen af de systematiske søgninger inkluderet alt litteratur, der omhandler børn og unge med ADHD i alderen 6-18år, uden at der er ekskluderet på baggrund af en specifik ADHD diagnose kode. Evidensgrundlaget og efterfølgende anbefalinger omhandler således alle børn og unge i alderen 6-18år med ADHD uanset funktionsniveau.

Sundhedsstyrelsen har forståelse for, at der er behov for en præcisering af årsagen til inddeling af anbefalingerne på baggrund af funktionsniveau. Inddelingen i en stærk og en svag anbefaling er blevet foretaget ud fra en vurdering af, at der i klinikken er et behov for at skelne imellem disse to patientgrupper, når der skal træffes en beslutning om behandling. En patient der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse, kan stadigvæk være særdeles hæmmet af sine symptomer, hvorfor der i nogle tilfælde potentielt kan overvejes medicinsk behandling. I modsætning til patienter med væsentlig funktionsnedsættelse, kræver dette dog i højere grad en vurdering af den enkelte patients symptombelastning og præferencer for behandling. Her vil medicinsk behandling være relevant for nogle, imens at dette ikke vil være tilfældet for andre. Der gives derfor en svag anbefaling for brugen af medicin til denne patienter, eftersom der er tale om en betinget anbefaling, hvor valg af behandling i højere grad afhænger den enkelte patient. Dette er i retningslinjen blevet præciseret i kommentaren under alle de svage anbefalinger for medicinsk behandling. Der henvises til at anbefalingerne i en NKR udformes ud fra

en afvejning af en række faktorer, dette værende; kvaliteten af evidensen, skadelige/gavnige virkninger, patientpræferencer samt andre overvejelser. Det er korrekt at der ikke er evidens for, at effekt/bivirkningsprofil af de farmakologiske interventioner varierer på baggrund af funktionsnedsættelsen. Desuden er evidensgrundlaget for den stærke og svage anbefaling den samme. Inddelingen i en svag og stærk anbefaling er således foretaget ud fra en helhedsvurdering af ovennævnte parameter, hvori vurdering af evidensen indgår som ét af disse parametre, samtidig med at der er taget stilling til den kliniske kontekst hvor disse anbefalinger ultimativt skal ud og virke. Dette er i overensstemmelse med GRADE og Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for udarbejdelsen af kliniske retningslinjer. Graden af funktionsnedsættelse skal vurderes ud fra en grundig klinisk vurdering og anamnese. Dette er blevet præciseret i afsnittet for farmakologisk behandling.

Det bliver pointeret i et høringssvar, at hvis diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig, er der ikke megen grund til at afvente med at afprøve medikamentel behandling.

Sundhedsstyrelsen er enig i, at man med fordel kan afprøve medicinsk behandling sideløbende med ikke-medicinsk behandling i de tilfælde hvor diagnosen er sikker og forstyrrelsen betydelig. Dette er nu blevet præciseret i retningslinjen, i kommentaren under de stærke anbefalinger for de enkelte præparater.

Det henvises i et høringssvar til, at det ikke er korrekt at bygge en stærk anbefaling for medicinsk behandling på studier, hvor effekt og bivirkninger kun er undersøgt inden for en kort periode. Det at studierne er kortvarige, burde være grundlag for at der gives en svag anbefaling for brugen af alle de undersøgte medicinske præparater. Samtidig henvises der til, at man burde have medtaget studier der undersøger risikoen for alvorlige hjerte-kar lidelser som bivirkning til medicinsk behandling, herunder henvises der til større epidemiologiske studier.

Sundhedsstyrelsen anerkender at det er en general svaghed ved alle studierne, at de er af meget kortvarighed (3-6 mdr) samt at der er manglende rapportering af alvorlige skadevirkninger. Dette er derfor også pointeret i kommentaren for de enkelte anbefalinger, således at det er klart for læseren. Det skal understreges, at det ud fra de præ-defineret fokuseret spørgsmål blev besluttet kun at undersøge effekten efter endt behandling, samtidig med at der ikke blev sat et krav til minimums længden af behandlingen. Studierne opfylder og besvarer således det præ-defineret spørgsmål, hvorfor der er belæg for en stærk anbefaling. Det er samtidig forsøgt at undersøge de langstrakte konsekvenser i det omfang det var muligt, men som nævnt i afsnittet for ”behandling” og ”farmakologisk behandling” er det særdeles begrænset med litteratur på dette område. Det understreges nu i retningslinjen, i kommentaren for de enkelte anbefalinger, at de pågældende anbefalinger bygger på en påvist positiv effekt inden for en

meget begrænset tidsperiode, imens at virkningen på lang sigt er uklar. Hjerter-kar lidelser var ikke et præ-defineret outcome, hvorfor der ikke er medtager studier der specifikt undersøger dette.

Anbefaling vedr. brugen af Methylphenidat

I ét af det indkomne høringssvar anføres der til, at langtidsbehandling med methylphenidat har en positiv indvirkning på akademisk præstationer, kriminalitet og trafikulykker sammenlignet med ingen behandling. Der foreslås desuden til at man tager stilling til den sundhedsmæssige forebyggelse, herunder til risiko adfærd.

Sundhedsstyrelsen takker for denne kommentar. De langstrakte konsekvenser af behandling med methylphenidat nævnes i afsnittet for ”farmakologisk behandling”. Der tages ikke stilling til den sundhedsmæssige forebyggelse, eftersom dette ikke er en del af de fokuserede spørgsmål i retningslinjen.

Der bliver i et høringssvar spurgt til, hvad evidensen er for at behandlingen skal vurderes hvert halve år, samt hvor ofte opfølgningen bør foretages og hvad denne bør indeholde. Samtidig bliver der spurgt til, hvorfor der kan anbefales længere varende behandling, når methylphenidat aldrig er blevet testet i forsøg der strækker sig udover 14 uger.

Sundhedsstyrelsen henviser til, at der i anbefalingen ikke er præciseret hvor lang tid behandlingen bør vare, da dette skal baseres på en faglig klinisk vurdering af effekt og forsat behov for den enkelte patient. Derfor bør patienterne kontinuert monitoreres, og som minimum hvert halve år, hvilket er i henhold til Sundheds- og Ældreministeriets vejledning for medicinsk behandling af børn og unge med psykiske lidelser (2018). Der henvises til afsnittet for ”behandling” i retningslinjen, hvor der gennemgås hvad en monitorering bør indeholde. Der henvises nu desuden til overstående nævnte vejledning i de enkelte kommentar for de medicinske behandlinger.

Det anføres i et høringssvar, at centralstimulerende kan medføre afhængighed og at stop i behandling giver risiko for abstinenssymptomer. I et høringssvar efterspørges der desuden til, at der skal tages højde for om barnet/den unge har et misbrug. Samtidig henvises der til, at man ikke kan give anbefalinger vedr. udtapning og pause i behandling grundet manglende RCT på området.

Sundhedsstyrelsen henviser til, at det pågældende fokuseret spørgsmål vedr. medicin pauser ikke er blevet opdateret i 2018, eftersom det på baggrund af en tilbagemelding fra de faglige selvskaber og en opdateret guideline søgning blev vurderet, at der ikke var kommet ny evidens der ville ændre den pågældende anbefaling. Nuværende anbefalinger beror på RCT søgt frem i 2014. Der henvises i retningslinjen til at enkelte studier viser, at ADHD medicin ikke er forbundet med et øget misbrug, men i

stedet har påvist at beskytte imod det. Dette er i retningslinjen blevet præciseret i afsnittet for ”farmakologisk behandling”.

Der bliver i et høringssvar spurgt til hvorfor højde angives som SMD samt at man burde have nedgraderet for høj risiko for bias i forhold til ADHD kernesymptomer (lærerbedømt)

Sundhedsstyrelsen henviser til at analysen for højde er i overensstemmelse med analysen fra Storebø et al (2018), hvorfra analysen er hentet. Risiko for bias ift. ADHD kernesymptomer (lærerbedømt) vurderes til ikke at være tilstrækkelig høj risiko for bias, til at der skal nedgraderes for denne parameter. Både risiko for bias for de enkelte studier kan tilgås i de bilag der bliver tilgængelige på hjemmesiden i forbindelse med publiceringen.

Anbefaling vedr. head-to-head sammenligner for farmakologi

Det blev i de indkomne høringssvar påpeget, at der for sammenligningen vedr. methylphenidat versus atomoxetin er inkluderet studier af tvivlsom kvalitet.

Sundhedsstyrelsen er enig i der er tale om studier af lav kvalitet. Det er i overensstemmelse med GRADE metoden, at alle studier der vedrører det pågældende fokuseret spørgsmål bliver inkluderet. Kvaliteten af de enkelte studier vurderes ud fra Cochrane Risk of bias tool, hvilket efterfølgende indgår i vurderingen af den overordnet kvalitet af evidensen. Både risiko for bias for de enkelte studier, samt hvilke outcome de enkelte studier har bidraget med, kan tilgås i de bilag der bliver tilgængelige på hjemmesiden i forbindelse med publiceringen.

Det er i et høringssvar blevet pointeret at anbefalingen vedr. atomoxetin versus lisdexamfetamine/dexamfetamine beror på et enkelt studie med en meget selektiv patientpopulation og at kvaliteten af evidensen er meget lav.

Sundhedsstyrelsen er enige i at kvaliteten er lav, hvilket ligeledes i retningslinjen er præciseret i nøgleinformationen, sammenfatningen og rationale for den pågældende anbefaling. Det er nu i sammenfatningen for den pågældende anbefaling blevet præciseret, at der er tale om en selektive patientgruppe.

Der henvises i et høringssvar desuden til, at det forsat ikke er underbygget at forlade strategien om methylphenidat som førstevalg med atomoxetin eller lisdexamfetamine som andet valg.

Sundhedsstyrelsen er enig i, at beslutning om behandlingsrækkefølgen ligger uden for NKR regi. Formuleringen om hvorvidt der er tale om første- eller andet valgs behandling er derfor blevet slettet fra retningslinjen.

Metoden

Det påpeges i et høringsvar at man bør undersøge årsagen til heterogenitet ved en subgruppe analyse samtidig med at man også burde have nedgraderet når I^2 er høj. Derudover sættes der spørgsmålstegn ved valget af en SMD på 0.30 som mindste kliniske relevante effekt.

Sundhedsstyrelsen er enig i, at en høj I^2 er en indikator for høj statistisk heterogenitet, hvorfor man her bør se nærmere på det enkelte forest plot og potentielt overveje om der bør nedgraderes. Beslutningen om hvorvidt man bør nedgradere, skal dog ske ud fra en samlet vurdering af om heterogeniteten kan forklares samt om retningen og effekt er identisk på tværs af studierne. Jævnfør afsnittet ”beskrivelse af anvendt metode”, nedgraderes ikke hvis heterogeniteten kan forklares og/eller hvis alle estimater viser en klinisk relevant forskel. Dette er tilfældet for bl.a. de medicinske interventioner, hvor der konsekvent ses en god klinisk relevant effekt på tværs af alle studier, hvorfor der i visse tilfælde ikke nedgraderes selvom I^2 er høj. I de tilfælde hvor der er studier, som ikke viser effekt, kan dette forklares ud fra forskelle i patientdemografien, herunder øget komorbiditet. Det er dog besluttet at disse grupper også medtages for at favne heterogeniteten i denne patientgruppe svarende til den kliniske dagligdag. Dette er nævnt i indledningen af retningslinjen.

Formålet med en klinisk retningslinje er at undersøge om der samlet set vurderes at være en klinisk effekt eller ej, hertil om interventionen vil have en gavnlig effekt når den anvendes i klinikken. Vurderingen om hvorvidt der er en klinisk effekt, baseres på om effekten overstiger det præ-definerede punkttestimat for hvad der vurderes at være den mindste kliniske relevante effekt. For den pågældende retningslinje, har arbejdsgruppen vurderet at grænsen for mindste kliniske relevante effekt svarer til en SMD på 0.3. Dette er i overensstemmelse med Cochrane håndbogen, hvor den mindste kliniske effekt vurderes til at være en SMD mellem 0.2-0.5, hvilket baseres på Cohen's *d* rule of thumb for effect size.

I et høringsvar anføres det, at man bør nedgradere for indirekte effektmål f.eks livskvalitet, eftersom denne er forældrebedømt i stedet for at barnet/den unge selv har rapporteret egen opfattelse af livskvalitet.

Sundhedsstyrelsen vil gerne påpege at det er blevet præciseret, at der netop er tale om forældrebasert vurdering og det er således ikke et outcome der skal stå i stedet for livskvalitet vurderet af barnet. Der nedgraderes kun, hvis man indirekte forsøger at besvare et præ-defineret outcome med et andet surrogat outcome. Dette er ikke tilfældet her.

De pointeres i et høringsvar, at man potentielt har overset blindings problematikken, eftersom at der ikke er nedgraderet to gange for risiko for bias.

Sundhedsstyrelsen er enig i at der kan være problemer med blinding i nogle af studierne. Der hvor det har kunnet påvises ud fra en risk of bias vurdering, er der nedgraderet for dette. Sædvanligvis foretages der kun nedgradering mere end en gang, hvis der er flere problematikker ud over manglende blinding. Der har i de inkluderet studier ikke været andre kriterier, der har været tilstrækkelige alvorlige, til at der skal nedgraderes to gange.

Det påpeges i et høringssvar, at evidensen for de undersøgte medikamenter er lav til meget lav i det Cochrane review af Storebø et al, der undersøger effekt og bivirkninger af methylphenidat. Pågældende review indgår i retningslinjen, men på trods af dette er der forskel i vurderingen af kvaliteten af evidensen.

Sundhedsstyrelsen har ud fra GRADE metoden vurderet at evidensen for enkelte outcome er moderat. I de tilfælde hvor der inkluderes reviews der tilsvarende har brugt GRADE, vil kun risiko for bias blive overført, hvorimod den endelig GRADE vurdering foretages af arbejdsgruppen. Dette gøres for at sikre at GRADE vurderingen er identisk på tværs af de fokuserede spørgsmål. Det skal understreges at én af årsagerne til den lave/meget lave kvalitet ved Storebø et al skyldes, at der i dette review anvendes et ekstra domæne i vurdering af risiko for bias, det såkaldte vested interests domæne. Dette domæne er fortsat ikke et godkendt domæne i cochrane risk of bias tool, hvorfor dette domæne ikke indgår i vurderingen af litteraturen i den pågældende retningslinje. I reviewet af Storebø et al, er der desuden i højere grad nedgraderet for heterogenitet, hvis I^2 var høj. Jævnfør overstående kommentar vedrørende heterogenitet, er der i retningslinjen ikke blevet nedgraderet hvis heterogeniteten kan forklares eller hvis effekten er identisk på tværs af studier.

Der henvises i et høringssvar til, at der bør laves en svag anbefaling for medicinsk behandling grundet den lave evidens, således at den er tilsvarende anbefalingerne i den Nationale Kliniske Retningslinje for voksne med ADHD. Det påpeges at der bør nedgraderes for indirectness for alle effektmål, eftersom at alle studier er af kort varighed, hvorimod børn og unge behandles i flere år. Samtidig kunne man overveje at nedgradere for at alle de inkluderede studier kun undersøger surrogatmål som f.eks symptomskalaer. De inkluderede studier har ikke rapporteret hårde effektmål, såsom skolekarakter, sygefravær mm, på trods af at disse vil være mere relevante mål.

Sundhedsstyrelsen understreger at der ikke er tale om det samme evidensgrundlag for NKR for voksne med ADHD og i NKR for børn og unge med ADHD, hvorfor anbefalingerne i disse to retningslinjer ikke kan sammenlignes og dermed heller ikke samstemmes. Jævnfør tidligere besvarelse på kommentar vedrørende forskelle i behandlingseffekt og de farmakologiske interventioner, er der i de præ-defineret fokuserede spørgsmål blevet spurgt til effekten ved behandlingsafslutning, herunder effekten på

bl.a. ADHD kernesymptomer. Hårde outcome indgår ikke i de fokuserede spørgsmål. De inkluderede studier er således i overensstemmelse med det præ-defineret fokuseret spørgsmål og udvalgte outcome, hvorfor der ikke nedgraderes for indirectness. Sundhedsstyrelsen er dog enig i at outcome vedrørende skolekarakter, sygefravær mm også er vigtige outcome, i forhold til at vurdere effekten af behandlingen. Om muligt, vil en senere opdatering involvere disse outcome, samtidig med at det kan overvejes at man undersøger effekten ved længste follow-up, herunder at der opstilles krav i forhold til minimumslængde af behandlingen. Dette må dog anses for at være et nyt fokuseret spørgsmål.

Forløbsprogram og ADHD handleplan

Flere af de indkomne høringssvar påpeger, at der med fordel kan henvises til Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for børn og unge med ADHD (2017) samt den Nationale ADHD-handleplan (2017). Herunder ønskes der en stærkere forbindelse mellem retningslinjen og forløbsprogrammet.

Sundhedsstyrelsen er forstående over for ønsket om at koordinere og henviser nu både til både forløbsprogrammet og ADHD-handleplanen i indledningen. Samtidig opfordres der i retningslinjen til et tværfagligt samarbejde under implementering.

Begrænsninger ved NKR

Det anføres i et høringssvar, at der bør udarbejdes et forløbsprogram, herunder muligheden for at der i retningslinjen inkluderes en behandlingsalgoritme. Derudover bør det præciseres hvem der skal stå for monitorering af effekten og diagnosen samt at man bør forholde sig til de økonomiske udgifter i forhold til medicinen.

Sundhedsstyrelsen vil gerne pointere at en NKR omhandler specifikke punktnedslag i en given behandlingsindsats, hvor der er behov for at få afklaret evidensen. Det går ud over formatet for en NKR at der tages stilling til hele behandlingsforløb. Der henvises til det allerede eksisterende ADHD forløbsprogram, socialstyrelsens Nationale ADHD handleplan og Sundhedsstyrelsens vejledning for medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Ligeledes er det ud over NKR formatet at der tages stilling til, hvem der skal stå for monitorering af behandlingen samt økonomiske konsekvenser. Dette er i retningslinjen blevet præciseret og inkluderet i indledningen.

Referencer og valg af studier

I de indkomne høringssvar, henvises til nye referencer, som med fordel kan inkluderes i retningslinjen. Samtidig henvises til at der har været mangel på referencer og links i den pågældende NKR, hvilket har hindret en transparent gennemgang af evidensen.

Sundhedsstyrelsen har gennemgået det nye foreslået litteratur og inkluderet det i de baggrundsafsnit, hvor det var relevant. I det tilfælde hvor der var tale om litteratur vedr. nye emner, er disse blevet inkluderet i oversigten over potentielle nye emner. Sundhedsstyrelsen henviser desuden til oversigten over ekskluderet studier, der kort beskriver begrundelsen for ekskludering af umiddelbare relevante studier. Sundhedsstyrelsen beklager meget at manglende link har forhindret en gennemgang af retningslinjen. Der vil i forbindelse med fremtidige høringer blive præciseret, at man kan kontakte den pågældende projektleder for at få udleveret de analyser og referencer, man vurderer mangler for at kunne udarbejde et tilstrækkeligt høringssvar.

Emner der ikke er undersøgt i den nuværende retningslinje

Der er i en stor del af de indkomne høringssvar blevet nævnt nye interventioner og spurgt til hvorfor disse ikke er blevet undersøgt.

Sundhedsstyrelsen henviser til at det i forbindelse med en opdatering kun muligt at opdatere allerede eksisterende fokuseret spørgsmål, og desværre ikke muligt at inkludere nye emner. Denne begrænsning ved en opdatering og begrundelsen for emneafgrænsning, er i retningslinjen blevet præciseret i indledning under rationale for valg af opdatering. Sundhedsstyrelsen har samtidig noteret alle nævnte emner, og disse vil blive overvejet, hvis der på sigt bliver mulighed for en mere omfattende revision eller udvidelse af den pågældende retningslinje. De nævnte emner er desuden i retningslinjen blevet opridset i afsnittet ”yderligere forskning” til inspiration for andre. Sundhedsstyrelsen henviser samtidig til at der er mulighed for at ansøge om puljemidler, hvis de faglige selskaber og miljøer ønsker at udarbejde en NKR.

Patientgruppe ikke undersøgt i den nuværende NKR

Flere af de indkomne høringssvar henviser til at før-folkeskolebørn med ADHD (3-6år) også burde være inkluderet i den pågældende retningslinje.

Sundhedsstyrelsen er forstående over for interessen i at undersøge behandlingseffekter hos børn og unge i alderen 3-6år. Jævnfør ovenstående svar vedr. emner der ikke er undersøgt, er det i en opdatering kun muligt at tage stilling til de allerede fastlagte fokuserede spørgsmål, hvilket i dette tilfælde omhandler børn og unge i alderen 6-18år. Det er blevet præciseret i indledning at den pågældende patientgruppe kun omhandler børn og unge i alderen 6-18 år. Samtidig er det blive noteret, at der er et ønske om en retningslinje for børn i alderen 3-6 år med ADHD. Der henvises desuden til at de faglige selskaber og miljøer har mulighed for at søge puljen for udarbejdelsen af NKR.

NICE guideline 2018

Der henvises i et høringssvar til at Sundhedsstyrelsen bør bruge de aktuelle anbefalinger der indgår i NICE guidelinen fra 2018, herunder den udførlig gennemgang af evidensen der indgår i NICE guidelinen.

Sundhedsstyrelsen vil gerne påpege at alt relevant litteratur fra NICE guidelinen er blevet inkluderet i den pågældende retningslinje i forbindelse med opdateringen. Dette er beskrevet i afsnittet for farmakologisk behandling, samt i sammenfatningen af evidensen for de anbefalinger hvor det er relevant. I enkelte tilfælde er nogle studier fra NICE blevet ekskluderet. Grunden til ekskludering, er beskrevet i de bilag der vil være tilgængelig i forbindelse med publicering. De efterfølgende anbefalinger i den pågældende NKR er udformet ud fra en vurdering af den samlede evidens, patient præferencer og hvad der vurderes at være hensigtsmæssigt ud fra en dansk klinisk kontekst, hvorfor der er enkelte steder, hvor anbefalingerne afviger fra NICE guidelinene. Samtidig henvises der til, at opdateringen af den pågældende retningslinje, kun omhandler allerede eksisterende fokuseret spørgsmål, hvorfor det ikke er muligt at medtage nye spørgsmål, herunder anbefalinger vedr. andre tiltag der afdækkes i NICE guidelinen.

Kommentarer fra peer review

Udredning og diagnostik

Peer reviewer henviser til, at hvis man ønsker en mere ensartet praksis, bør retningslinjen indeholde anbefalinger vedr. klinisk udredning, differentialdiagnostisk vurdering og en kortlægning af komorbiditet. I en optimal procedure, vil en systematisk sygehistorie og diagnostisk vurdering være centrale elementer. Herunder skal proceduren også inkludere vurderinger af generelle kognitive niveau og eventuelle specifikke læringsvanskeligheder. I henhold til dette bliver der samtidig spurgt ind til hvorfor der ikke er staget stilling til brugen af diagnostiske interviews. Der er fundet betydelige forskel i diagnostik både internt og lande imellem, hvilket sandsynligvis skyldes forskelle i diagnostisk praksis. Brugen af spørgeskema og observationer bliver ligegyldige, hvis dette ikke sættes ind i en samlet diagnostisk kortlægningsprocedure.

Sundhedsstyrelsen vil gerne henvise til, at formålet med en NKR er at undersøge afgrænset kliniske problemstillinger, hvor evidensen er uklar. De nationale kliniske retningslinjer skal således ikke anses som samlet diagnose – og behandlingsvejledning, men i stedet en samling af specifikke udvalgte anbefalinger for afgrænset emner. Disse anbefalinger kan efterfølgende, ved at blive inkorporeret i eksisterende instrukser og vejledninger, være med til at styrke de nuværende procedurer på området. Formålet for NKR er i retningslinjen blevet præciseret i indledningen. De fokuseret spørgsmål vedr. udredning, er ikke blevet opdateret i 2018, eftersom at det blev vurderet at der ikke var kommet ny evidens

der ville ændre anbefalingerne, siden den oprindelige udgave af retningslinjen blev udformet i 2014. Sundhedsstyrelsen henviser til at der i retningslinjen for afsnittet ”udredning”, er en oversigt over hvilke delelementer der bør indgå i en diagnostisk standardudredning.

Behandlingsforløb

Peer reviewer efterspørger en behandlingsalgoritme for børn og unge med ADHD i moderat grad. Herunder hvad der skal være i behandlingspakkerne og hvordan klinikerens skal sammensætte behandlingstilbuddet.

Sundhedsstyrelsen vil gerne påpege at det går ud over formatet for en NKR. Der henvises til ovenstående besvarelse på kommentaren vedr. begrænsningerne ved NKR samt præciseringen i indledningen.

Metode

Peer reviewer henviser til at man i højere grad bør ekskludere detaljeret beskrivelser af interventioner, der har vist at have ingen eller usikker effekt. Disse interventioner bør i stedet nævnes med en enkelt linje.

Sundhedsstyrelsen vil gerne påpege, at det er en del af GRADE metoden, at alt evidens undersøges og præsenteres fyldestgørende uanset effektstørrelse. Når der skal træffes en beslutning om en given behandling, skal belægget for manglende/lille effekt være lige så transparent for læseren som hvis der var tale om en stor effekt.

Behandling

Peer reviewer henviser til at man bør inkludere det faktum, at der er metodiske udfordringer i forhold til at undersøge effekterne af langtidsbehandling uanset typen af behandling. Derudover bør det præciseres at monitorering af behandling skal være ens for både farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling.

Sundhedsstyrelsen henviser til at overstående nu er inkluderet i retningslinjen i afsnittet for behandling.

Non-farmakologiske interventioner

Peer reviewer påpeger at der ikke er evidens for, at man skal begynde med ikke-farmakologiske tiltag frem for farmakologiske.

Sundhedsstyrelsen er enig i dette, men henviser til at dette er i tråd med givne vejledninger på området samt god klinisk praksis. Dette er nu blevet præciseret i retningslinjen afsnittet for ikke-farmakologisk behandling.

Peer reviewer henviser til at det er uklart hvorfor der anbefales imod brugen af flerumættet fedtsyre og diæter uden farvestof og computerbaseret træning, eftersom der ikke er effekt af interventionen.

Sundhedsstyrelsen henviser til at dette nu er præciseret i anbefalingen samt rationalet.

Peer reviewer påpeger at der mangler en vurdering af hvornår social færdighedstræning skal anvendes.

Sundhedsstyrelsen henviser til at det er udover NKR formatet at tage stilling til de enkelte behandlingsforløb.

Peer reviewer påpeger, at der mangler en vurdering af effekten af forældretræning på adfærdsforstyrrelser versus ADHD kernesymptomer. Samtidig bør forældretræning sammenlignes med psykoeducation.

Sundhedsstyrelsen henviser til at effekten på adfærdsforstyrrelser og ADHD kernesymptomer nu sammenlignes i den pågældende sammenfatning. Sammenligningen mellem forældretræning og psykoeducation er et nyt fokuseret spørgsmål, hvorfor den ikke indgår i opdateringen af den pågældende retningslinje. Denne sammenligning er i stedet inkluderet over nye mulige emner der kan inkluderes ved en eventuelt senere revision eller udvidelse af retningslinjen.

Farmakologisk behandling

Peer reviewer henviser til at der ikke er videnskabelig evidens for at netop medicinsk behandling har nogen særstilling i forhold til anden samtidig opfølgning. Samtidig er det en svaghed, at der ikke er blevet diskuteret usikkerheden omkring langtidseffekter på ADHD-symptomer og forløbet af ADHD.

Sundhedsstyrelsen henviser til at overstående nu er blevet rettet til og inkluderet i retningslinjen i afsnittet for farmakologisk behandling.

Anbefalingen vedr. methylphenidat

Peer reviewer beskriver det som meningsløst, at der er en svag anbefaling for brugen af medicin til patienter der ikke udviser svært funktionsnedsættelse, eftersom at indikation for behandling netop er møntet på symptommønster og klar funktionsnedsættelse. Den svage anbefaling bør derfor udgå. Samtidigt anføres det, at det ikke giver mening, at anbefale afprøvning af medicin samtidig med at der ikke

er påvist effekt over tid. Det skal beskrives bedre at der er påvist effekt på kort sigt samt usikkerhed over længere tid.

Sundhedsstyrelsen henviser til at de fokuserede spørgsmål vedrørende medicinsk behandling undersøger effekten ved behandlingsafslutning. Som det fremgår af anbefalingen, viser evidensgrundlaget en positiv klinisk effekt ved behandlingsafslutning, hvorfor der er indikation for at den kan afprøves, hvis andre tiltag ikke har været tilstrækkelige. Det bliver dog samtidig påpeget i anbefalingerne, at alle de inkluderede studier er af kort varighed, hvorfor det ud fra den fremsøgte evidens ikke er muligt at konkludere noget på langtidseffekterne. Det er nu præciseret i kommentaren, at anbefalingen bygger på en påvist effekt inden for en meget begrænset behandlingsperiode. Selvom der umiddelbart ikke er væsentlig funktionsnedsættelse, kan der stadigvæk på baggrund af den individuelle patients symptombelastning, være et behov for at iværksætte en medicinsk behandling. Hertil kræver det dog i højere grad en individuel vurdering af den enkelte patient, da det ikke er givet, at en medicinsk behandling vil være gavnlig for alle. Dette rummes netop i den svage anbefaling, hvor anbefalingen for brugen af medicin er betinget af den enkelte patients symptombelastning. Der henvises her til de kommentarer der er tilknyttet de enkelte anbefalinger.

Anbefalingen vedr. atomoxetin

Peer reviewer henviser til at atomoxetin præsenteres som methylphenidat. Der tages ikke højde for at studier, der sammenligner de to præparater påviser, at atomoxetin har lavere effektstørrelse, færre respondere og hyppigere bivirkninger sammenlignet med centralstimulerende medikamina (fx methylphenidat). Dette er grundlaget for at atomoxetin netop anbefales som andet valg medmindre der er specifikke kontraindikationer. Jævnfør anbefalingen for methylphenidat, foreslås det at den svage anbefaling også udgå.

Sundhedsstyrelsen henviser her til at formålet med det pågældende fokuseret spørgsmål var at undersøge effekten af atomoxetin versus placebo. Retningslinjen indeholder et separat fokuseret spørgsmål hvor atomoxetin og methylphenidat direkte sammenlignes. Der henvises desuden til overstående svar vedr. den svage anbefaling for methylphenidat.

Anbefalingen vedr. lisdexamfetamine/dexamfetamine

Jævnfør anbefalingen for methylphenidat, henviser peer reviewer til at den svage anbefaling bør udgå.

Sundhedsstyrelsens henviser til svaret vedr. den svage anbefaling for methylphenidat.

Anbefalingerne vedr head-to-head sammenligninger

Peer reviewer henviser til at der ikke er forskel i klinisk effekt eller bivirkningsprofil for methylphenidat versus atomoxetin samt af atomoxetin versus lisdexamfetamine/dexamfetamine. Der er derved ikke grundlag for at anbefale et specifikt præparat, hvormed det bliver en intetsigende anbefaling.

Sundhedsstyrelsen henviser til at formålet med en NKR er at undersøge evidensen for interventioner, hvor der kan være tvivl om effekt og bivirkninger. Selvom der ikke anbefales det ene præparat frem for det andet, vurderes det stadigvæk at være relevant for klinikerne at vide, at evidensen bakker op omkring det faktum at effekten på bl.a. kernesymptomer er tilsvarende for begge præparater.

Medicin pauser

Peer reviewer henviser til at det ikke fremgår tydeligt nok, at effekter og bivirkninger skal monitoreres kontinuert. Samtidig bør det indgå at indikationerne for pause er usikker og at der ikke er grundlag for at sige at pause øger chancen for recidiv.

Sundhedsstyrelsen henviser til, at dette fokuserede spørgsmål ikke blev vurderet nødvendig at opdatere i denne opdatering. Der henvises i stedet til afsnittet for behandling, hvor det understreget at effekt og bivirkninger skal monitoreres kontinuert uanset behandlingstype.

Kombinationsbehandlinger

Peer reviewer henviser til at der er kommet mere litteratur på dette område der sammenligner kombinationsbehandlinger, som alle undersøger effekten over tid. Der er derfor behov for revision af det pågældende fokuseret spørgsmål.

Sundhedsstyrelsen takker for informationen og tager dette med i en senere opdatering af retningslinjen.

Oversigt over interventionerne

Peer reviewer henviser til at det er uklart om søgningen for de nævnte programmer er komplet, da der synes at mangle nogle studier samt at man ikke forholder sig til evidensgraden og at det er uklart hvorfor oversigten overhovedet indgår. Samtidig med henvises der til at overskriften er misvisende.

Sundhedsstyrelsen henviser til at oversigten over interventionerne er en udvidelse af beskrivelsen af de studier som indgår i det fokuserede spørgsmål for forældretræning. De er således fundet frem via den systematiske søgning der er foretaget i forbindelse med dette fokuserede spørgsmål, ligesom at vurderingen af evidens fremgår i det pågældende afsnit. Sundhedsstyrelsen er forstående overfor at overskriften er misvisende, hvorfor denne nu er blevet ændret i retningslinjen.

Implementering

Peer reviewer henviser til at indholdet i teksten er uklart og forvirrende. Samtidig ønskes det tydeligt gjort, at der er behov for en tværfaglig indsats hvis retningslinjen skal anvendes.

Sundhedsstyrelsen henviser til at pågældende afsnit i retningslinjen er blevet revideret, ligesom at vigtigheden af en tværfaglig indsats nu understreges.

Monitorering

Peer reviewer henviser til at man bør anføre at ADHD-databasen i øjeblikket kun monitorere udredningsindikationer og afventer patient reported outcome measures for at indeholde resultatindikationer. Dette kan blive en ressource ift. monitorering af ADHD behandling samt implementering af den kliniske guidelines. Samtidig menes det ikke at være tilstrækkeligt, at bruge data fra spørgeskema ift. monitorering af udredning.

Sundhedsstyrelsen henviser til at pågældende afsnit i retningslinjen er blevet revideret.

Andre emner

Peer reviewer påpeger at der er begrænset støtte at hente i retningslinjen i forhold til patienter med komorbiditet, herunder behandling af søvnforstyrrelser. Der henvises desuden til at der er mangel på omtale af psykoeducation, eftersom dette er en effektiv behandling på kort og langt sigt.

Sundhedsstyrelsen henviser til at dette i retningslinjen nu er taget med i listen over potentielle nye emner.