


Dansk topforsker indenfor ADHD-forskningen har siden 2015 stået i spidsen for en gruppe ligesindede og har brugt millioner af skattekrone på at fremme ideologiske idealer, via tildelte Cochrane forskningsmidler fra finansloven. Her kigger vi på hvad millionerne så har gavnet danskere med ADHD, samt hvad denne ideologiske magtkamp om Methylphenidat har betydet for børn og unge med ADHD i lav- og mellemindkomstlandes adgang til medicinsk behandling med Methylphenidat.

Adhd-medicin til børn eksploderer: De officielle retningslinjer står i skærende kontrast til virkeligheden, advarer læger

På blot seks år er antallet af børn og unge, der får adhd-medicin, steget med 50 procent. Myndighedernes anbefalinger eliser, at medicin kun bruges sjældent.



Dr. Jakob Storebø er leder af Center for Evidensbaseret Psykiatri, Psykiatri Fællesskabet, Region Sjælland og professor i børne- og ungdomspsykiatri og evidensbaseret psykiatri ved Psykiatri, Syddansk Universitet.

191: En metaanalyse af 19 parallelle gruppeforsøg med over 1.400 deltagere fandt, at methylphenidat gav moderate til store forbedringer i lærevurderede ADHD-symptomer, lærevurderet adfærd og forældreurteret livskvalitet. Der var ingen tegn på alvorlige bivirkninger og kun en let forhøjet risiko for ikke-gravide kvinder. (Storebø et al., 2015).


192: Storebø med ADHD der modtager ADHD-medicin, har en langt højere livskvalitet gaa korrelationen af at de har færre ADHD-symptomer, særligt med at ADHD-medicin ingen alvorlige bivirkninger har og blot medicin anset for højere risiko for ikke-sterlige bivirkninger typisk ved et svært og særligt svært. (ADDspeaker, 2022).

193: En metaanalyse fandt, at træning af sociale færdigheder for unge med ADHD ikke forbedrede lærevurderede sociale færdigheder (11 undersøgelser, over 1.200 unge), generel adfærd (8 undersøgelser, over 1.000 unge) eller skolepræstationer og karakterer (5 undersøgelser, over 600 unge) (Storebø et al., 2019).

194: En metaanalyse af 17 unge personer med ADHD har ingen positiv effekt på deres sociale færdigheder, generel adfærd, samt ingen negativ effekt på deres skolepræstationer og karakterer. (ADDspeaker, 2022).

ADDspeaker No BS, Just Science!

FAKTABOKS



Udvikling i antal personer på ADHD-medicin efter regioner 2015-2022. Region Sjælland, Nordjylland, Midtjylland, Syddanmark.

Selvom Storebø egne forskningsresultater har påvist at Methylphenidat er både effektivt og sikkert, samt at "ikke-medicinske tiltag" ikke kan påvise nogen effekt på ADHD-symptomer hos børn og unge med ADHD, så fortsætter Storebø med at forsøge at udbrede "Storebø-effekten" fra Region Sjælland (se grafikken til højre) over for fakta om hvor få børn der i dag får ADHD-medicin i Region Sjælland ud til resten af landet.

POLITIKEN



LARS IGUM RASMUSSEN

Sundhedsredaktør

Sundhedsredaktør.

lars.i.rasmussen@pol.dk



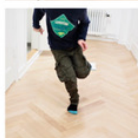
Fortvivlet mor til dreng med adhd: »Jeg troede, at det ville blive tilbudt samtidig med medicinen«

SUNDHED |



Læger slog alarm over medicinboom til adhd-ramte børn. Nu får kommuner og regioner en opsang

SUNDHED |



Adhd-medicin til børn eksploderer: De officielle retningslinjer står i skærende kontrast til virkeligheden, advarer læger

SUNDHED |

"FORTÆLLINGEN OM ADHD-BEHANDLING"

- ALLE HAVDE DELVIST RET OG ALLE HAVDE URET

Remington, P. D., & Jenting, N. T. (2022). "The Tale of ADHD Treatment: Each Side Partly in The Right and All Sides 'The Wrong'." *Journal of Attention Disorders*, 26(10), 1000-1010. <https://doi.org/10.1177/10634269221100000>

VILLE VIRKNINGEN AF DEN MEDICINSKE BEHANDLING BLIVE VÆSENTLIGT FORBEDRET - HVIS DEN STADIG ER NØDVENDIG? VILLE DET HJÆLPE OS TIL AT SKELNE MELLEM DE BØRN, DER HAR GAVN AF MEDICINSK BEHANDLING, OG DE BØRN, DER PRIMÆRT HAR BRUG FOR STØTTE FRA OMGIVELSERNE?

KUNNE VI STRÆBE EFTER ET MILJØ, DER STØTTER BARNET OG DETS FAMILIE PÅ ALLE SAMFUNDSMÆSSIGE OMRÅDER, FOR VI ÅBNER VINDUET MED MULIGHEDERNE?

HAR VI TILSTRÆKKELT INDSIGT I HVAD USIKKERHED TILKNYTNING KAN BETYDE I FAMILIER, DER KÆMPER MED ADHD? ER DET MULIGT AT MELNINGSKKE FAKTORER VOKSE UD I AFGRÆNDE FOR TRIVSEL HOS BØRN OG UNGE MED ADHD, MEN OGSÅ MERE EKSPlicit AFGRÆNDE FOR, OM DE VIL HAVE GAVN AF MEDICINSK BEHANDLING?

ER TIDEN INDE TIL AT BEVÆGE SIG VÆK FRA ET REDUKTIONISTISK FORSKNINGS-PARADIGME OG SKABE ET NYT?



Nina Tejs Jørring
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, Overlæge, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden, Speciallæge og Supervisor | Narrativ Terapi og familieterapi



MÅSKE EFFEKTIV BEHANDLING AF ADHD HVERKEN KRÆVER ELLER UDELUKKER MEDICINERING.

HVIS VI IKKE TAGER ØVENSÆTTEDE SPØRGSMÅL I BETRACHTNING, ER DER EN RISIKO FOR AT VI IKKE HJÆLPER BARNET, MEN BLOD OG SEEN, VED AT FÅ SYMPTOMERNE TIL AT FREMSTÅ MINDRE TYDELIGE I ET KORT ØRBLIK

Pernille Darling Rasmussen
Læge ved Højbjerg Privathospital
Ph.d. og Medlem af Center for Evidensbaseret Psykiatri, Region Sjælland
Pernille har skrevet ph.d. om ADHD blandt børn og har blandt andet skrevet, hvordan forebyggelse af ADHD kan være en del af behandlingsindsatsen hos et barn med ADHD.

ADDspeaker No BS, Just Science!

FAKTABOKS

Semestret overer antal børn med ADHD i Danmark (2022)

Prævalens tal for ADHD (Højte Sundhedsstyrelsen) (%)				
Alder	Drenge	Piger	I alt	Børns andel af alle med ADHD
0 - 6 år	11.239	10.628	21.867	7%
7 - 11 år	7.818	7.444	15.262	5%
12 - 17 år	10.587	10.077	20.664	7%
ADHD i alt	29.643	28.149	57.792	19%

Semestret tal fra 2022 (inkl. d.d.) efter region

Region	Antal børn med ADHD	Antal medicinert	Behandlingsgrad	Børns andel af alle ADHD-medicinerte
Region Hovedstaden	18.616	6.390	35%	32%
Region Nordjylland	5.612	3.120	56%	10%
Region Midtjylland	13.633	7.285	53%	24%
Region Sjælland	8.144	2.775	34%	14%
Region Syddanmark	12.618	3.826	30%	21%
ADHD i alt	57.822	23.200	40%	20%

Regionalt udviklingsforløb af ADHD-medicin til børn

Nedbrændende er baseret på de seneste tal fra Legemiddelstyrelsen (2017-2020). BEMÆRK: Regionerne blev først oprettet i 2007, derfor så vær opmærksom i 2009!

Alle tal er repræsentative for udvikling set i forhold til femte 5-års periode!

Udvikling i antal medicinerte efter region				
Region	2010	2015	2020	2022
Region Hovedstaden	4.395	3.935	4.740	6.390
Region Nordjylland	1.910	1.935	2.435	3.120
Region Midtjylland	3.680	4.370	5.505	7.285
Region Sjælland	2.805	2.830	2.600	2.775
Region Syddanmark	2.390	2.250	2.935	3.830
Høje landet	15.180	15.320	18.615	23.200

Antal "nye" børn der er kommet på ADHD-medicin for hver 5-års periode				
Region	2010	2015	2020	2022
Region Hovedstaden	4.395	-460	805	1.650
Region Nordjylland	1.910	25	500	685
Region Midtjylland	3.680	690	1.535	1.380
Region Sjælland	2.805	25	-230	175
Region Syddanmark	2.390	-140	685	895
Høje landet	15.180	140	3.505	4.555

Procentvis udvikling i vækst i antal medicinerte efter region				
Region	2010	2015	2020	2022
Region Hovedstaden	100%	-11%	17%	26%
Region Nordjylland	100%	1%	21%	22%
Region Midtjylland	100%	16%	26%	19%
Region Sjælland	100%	1%	-9%	6%
Region Syddanmark	100%	-6%	23%	19%
Høje landet	100%	1%	18%	20%

Behandlingsgrad efter region				
Region	2010	2015	2020	2022
Region Hovedstaden	24%	21%	26%	35%
Region Nordjylland	34%	34%	43%	54%
Region Midtjylland	27%	32%	43%	51%
Region Sjælland	34%	35%	32%	34%
Region Syddanmark	20%	19%	24%	30%
Høje landet	28%	28%	34%	42%

Som det fremgår af ovenstående citater fra diverse kilder, så har Storebø formået at få stor opbakningen til sin agenda fra mange forskellige bidragsydere.

DANSKE FORSKERES IDEOLOGISKE KAMP FOR AT FÅ METHYLPHENIDAT MISKREDITERET

... har nu ført til at børn med ADHD i lav- og mellemindkomstlande i dag ikke kan få medicin til at få deres medfødte, genetisk betingede, psykiske lidelse behandlet efter de anbefalinger som The World Federation of ADHD udkom med i 2021. Den internationale konsensuserklæring fra 2021 er en opdatering af Russell. A. Barkley, PhD's udgave fra 2002, og tæller ikke mindre end 80 forfattere fra 27 lande og 6 kontinenter, samt med mere end 400 andre forskere som medunderskrivere, der tilsammen understøtter de 208 fremlagte videnskabelige beviser, som i dag anses for at være den videnskabelige evidens for lidelsen ADHD.

Siden 2012 har den danske seniorforsker ved Center for Evidensbaseret Psykiatri under Region Sjælland, sammen med et væld af medforfattere fra nær og fjern, først forsøgt at få miskrediteret selve ADHD diagnosen, uden held, dernæst forsøgt at påvise at pædagogiske og psykosociale tiltag var den bedst egnede tilbehåndling af ADHD, igen uden held, samt dernæst vende blikket til Methylphenidat, som han siden 2015 har kæmpet en fanatisk, ideologisk kamp for at miskreditere evidens for dens effekt og sikkerhed.

Senest har dette ført til at WHO har nægtet at optage Methylphenidat på deres liste over essentiel medicin, først i 2020 og igen i 2023, primært med reference til Storebø et al.'s forskningsresultater. Som Professor Ian Wong fortæller i et interview til "In Conversation with The Lancet" om netop Methylphenidat og WHO:

Professor Ian Wong: ... den vigtigste behandling af ADHD er Methylphenidat, som mange kender som Ritalin, og tidligere var man lidt bekymret for den potentielle langtidseffekt af at give psykotropisk medicin til børn, og specifikt for 10-15 år siden modtog det Europæiske Medicinske Agentur (EMA) nogle af rapporterne om potentielle bivirkninger i form af vækst, psykiatriske problemer, neurologiske problemer og også kardiovaskulære problemer, så det blev der en stor bekymring for. Folk tænker på at deres børn, der er i behandling i lang tid, og på hvad der så ville ske med dem senere. Så som svar på denne situation bad Europa-Kommissionen om forskning i langtidsvirkningen af Methylphenidat, svarende til ca. to års behandling, og det skaber en anden interessant situation, fordi vi ikke har mange langtidssdata om bivirknings- og sikkerhedssiden af det. Dette gjorde, at WHO ikke gik med til at sætte det på det, vi kalder listen over essentielle lægemidler, en liste der bruges faktisk af mange forskellige lavindkomstlande til at beslutte, om lægemidlerne skal være tilgængelige for borgerne. Da der ikke er tilstrækkelige oplysninger om den langsigtede sikkerhedsside af Methylphenidat, betyder det, at det ikke er på listen over essentielle lægemidler, og det betyder, at børnene i lavindkomstlandene vil opleve en barriere for at få medicinen, så derfor er det så vigtigt for os at forske i den langsigtede bivirknings- og sikkerhedsprofil."

og de fortsætter med:

- Sophia Davis (Interviewer): Fordi du, i din anden undersøgelse, som kiggede på de nyere tendenser, fandt at der er en stigende brug af ADHD-medicin, men at den er drevet af en stigning i højindkomstlande, ikke? Det gør det så endnu vigtigere at se på, hvad barriererne er i lavindkomstlandene?

- Professor Ian Wong: Ja, det er meget vigtigt at skabe opmærksomhed omkring ulighedssituationen. Hvis du er i et højindkomstland som USA eller Storbritannien, vil der være meget få barrierer for at få adgang til ADHD-medicin. Hvis du har ADHD, men bor i et lavindkomstland eller endda et mellemindkomstland, vil du opdage, at det ikke er let at få fat i ADHD-medicin.

- Sophia Davis: Så WHO listen over essentielle lægemidler bliver et vigtigt redskab til at øge adgangen.

Senere i samme interview udtaler han:

- Sophia Davis: ... Når dette tages i betragtning, hvad betyder dine resultater så for ADHD-forskningen? Vi talte i begyndelsen om WHO listen over essentielle lægemidler.

Professor Ian Wong: Udvalget har afvist at sætte Methylphenidat på WHO listen over essentielle lægemidler, fordi de siger, at de har meget få data for undersøgelser af mere end 12 måneders varighed, men nu leverer vi tydeligvis data for mindst to år, så det betyder, at der ikke længere er en barriere for dem til at foretage en revurdering, om hvorvidt Methylphenidat skal optages på WHO listen over essentielle lægemidler. Om hele programmet for voksne, som jeg nævnte tidligere, havde vi "Big Data" som vi så bruger i et stort datastudie, hvor vi følger voksne over meget lang tid, og igen, når vi ser på alle de tilgængelige data, så vi ikke noget stærkt bevis for hjerte-kar-risiko eller psykologisk risiko eller risiko for neurologisk lidelse. Faktisk vil de fleste af de hidtidige undersøgelser ved hjælp af "Big Data" fortælle dig, at der er en positiv effekt af forbedring af resultatet for patienter med ADHD, hvis de er i behandling.

- Sophia Davis: Det lyder fremragende. Håber du, at der vil ske en revision af WHO listen over essentielle lægemidler?

Professor Ian Wong: Vi håber, og jeg tror, at alle samarbejdspartnere inden for dette program helt sikkert vil støtte det, og at de vil tage deres beslutning op til revision og tage hensyn til resultaterne fra både voksenundersøgelsen og også vores anden artikel, der undersøger tendensen i forskellige lande, og at vi derfor skaber en ulighedssituation.

Interviewet med Professor Ian Wong om dette nye 2023 studie "Langtidssikkerhed af methylphenidat hos børn og unge med ADHD: 2-årige resultater af ADDUCE-undersøgelsen" (Man et al., 2023) stammer fra [In Conversation With podcasten fra The Lancet, marts 2023](#).

OLE JAKOB STOREBØ OG HANS NETVÆRK AF MEDFORFATTERE

Storebø har siden 2012 udgivet adskillige studier, hvori han har forsøgt at både stille spørgsmål ved selve ADHD diagnosen med titler såsom:

- "Er ADHD et tidligt stadie i udviklingen af borderline personlighedsforstyrrelse?" (Storebø & Simonsen, 2014)
- "Sammenhænge mellem ADHD og antisocial personlighedsforstyrrelse (ASPD)" (Storebø & Simonsen, 2016)
- "Forbindelse mellem usikker tilknytning og ADHD: Miljømæssige medierende faktorer" (Storebø, Rasmussen, et al., 2016)

samt forsket i Social Færdighedstræning, Forældretræning og andre ikke-medicinske interventioner:

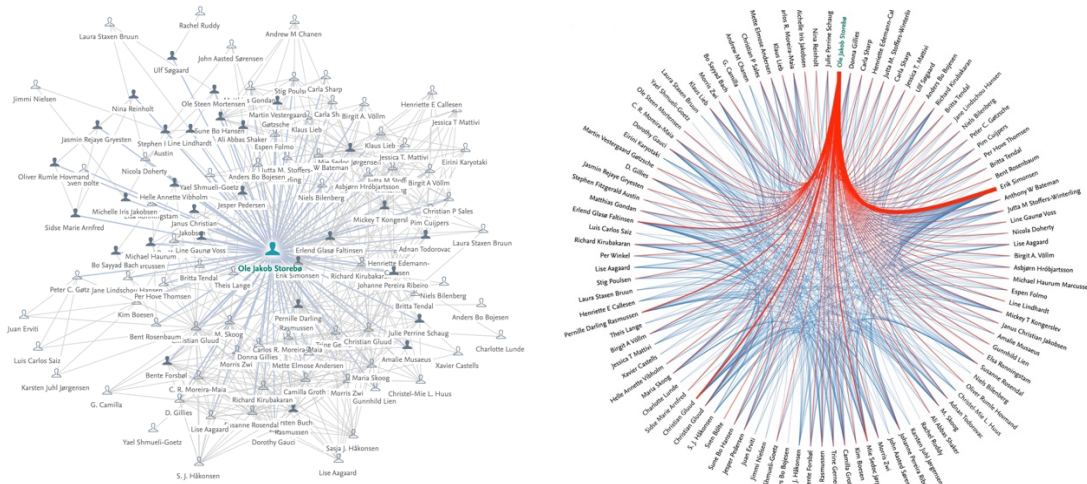
- "Træning af sociale færdigheder i forbindelse med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos børn i alderen 5 til 18 år" (Storebø, Skoog, et al., 2011)
- "Randomiseret social færdighedstræning og forældretræning plus standardbehandling versus standardbehandling af børn med opmærksomhedsunderskud og hyperaktivitetsforstyrrelse - SOSTRA-forsøgsprotokollen" (Storebø, Pedersen, et al., 2011)
- "Tilknytningskompetencer hos børn med ADHD under det randomiserede kliniske forsøg med Social-Skills Training and Attachment (SOSTRA)" (Storebø, Skoog, et al., 2015)

Men trods årevis med ihærdige forsøg, så er det ikke lykkedes Storebø at få bevist at hans pædagogiske eller psykosociale tiltag har nogen blivende effekt på børn og unge med ADHD.

Så i 2015 skiftede han strategi og kastede sig over "bevismaterialet" for at Methylphenidat og har i nu 8 år ført en indædt international kampagne for at få miskrediteret de 60 års videnskabelige evidens som samtlige retningslinjer verden over, i dag er baseret på.

Som det tydeligt fremgår af nedenstående grafik, så sidder Storebø i midten af et enormt netværk af forskere indenfor ADHD på verdensplan. Foruden sin stilling i Region Sjælland, blev Storebø ydermere udnævnt til professor i børne- og ungdomspsykologi og evidensbaseret psykiatri ved Institut for Psykologi på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, SDU, 1. sept. 2020.

Denne udnævnelse betyder dermed, at han i dag sidder som den mest magtfulde "influencer" indenfor ADHD forskningen i Danmark, samt udfylder en betydelig og magtfuld rolle som medlem af Cochrane Danmark og Center for Evidensbaseret Psykiatri's nye Advisory Board (Okt. 2022). I deres pressemeddelelse skriver Cochrane International: "Cochrane Danmark og CEBMO er stolte af at kunne annoncere udnævnelsen af et nyt fælles Advisory Board. Bestyrelsen består af 11 førende danske og internationale forskere, klinikere og patientforkæmpere. Medlemmerne bringer en forskelligartet ekspertise inden for evidenssynthese og Cochrane samt et omfattende kendskab til de danske kliniske og sundhedspolitiske dagsordener med til bordet."



Om Ole Jakob Storebø:

59-årige Ole Jakob Storebø bor på Tuse Næs uden for Holbæk. Han er født i Sandefjord i Norge og kom til Danmark i 1989 for at læse til afspændingspædagog. Efter at have arbejdet i en del år som afspændingspædagog inden for børne og ungdomspsykiatrien i Region Sjælland startede Ole Jakob Storebø på psykologstudiet og arbejdede efter endt uddannelse i 2004 på behandlingshjem og i børne- og ungdomspsykiatrien. Ole Jakob Storebø er uddannet i gruppeanalytisk psykoterapi og i psykoanalytisk børne og ungdomspsykoterapi. I 2012 afleverede han sin ph.d.-afhandling på Københavns Universitet. Efter at have afsluttet sin ph.d., blev han ansat som forsker ved Psykiatrisk Forskningsenhed under ledelse af professor og forskningschef Erik Simonsen og delvist i Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling i Psykiatrien Region Sjælland. Hans forskningsområder omhandler bl.a. undersøgelser omkring de gavnlige og skadelige virkninger af ADHD-medicin.

INTRODUKTION

Danske forskeres ideologiske korstog mod Methylphenidat har betydet, at børn i lavindkomst- og mellemindkomstlande ikke kan få tilbudt den medicinske behandling, som de 80 medforfattere, fra 27 lande over 6 kontinenter, samt de mere end 400 medunderskrivere af Konsensus-erklæringen om ADHD fra 2021, har vurderet og anbefalet til børn med ADHD.

I dette dokument vil jeg forsøge at give læseren et samlet overblik over den yderst produktive Ole Jakob Storebø og hans medforfatteres omfattende arbejde med at miskreditere Methylphenidat.

2015

I 2015 udgav Ole Jakob Storebø sammen med sine kolleger, en stort studie af Methylphenidat, hvori han påpegede at:

Resultaterne tyder på, at methylphenidat blandt børn og unge med en ADHD-diagnose kan forbedre de af læreren rapporterede symptomer på ADHD og generel adfærd samt den af forældrene rapporterede livskvalitet. I betragtning af risikoen for bias i de inkluderede undersøgelser og den meget lave kvalitet af resultaterne er virkningerne dog usikre med hensyn til omfanget. Methylphenidat er forbundet med en øget risiko for ikke- alvorlige, men ikke alvorlige bivirkninger. (Storebø, Krogh, et al., 2015a, 2015b)

2016

I 2016 udgav Dr. Dr. Tobias Banaschewski og kolleger så deres sønderlemmende kritik af Storebø et al., med titlen "Trust, but verify...":

"Stol på, men kontrollér. Fejl og fejlfortolkninger i Cochrane-analysen af O. J. Storebø og kolleger om effekt og sikkerhed af methylphenidat til behandling af børn og unge med ADHD"

Målsætning: Et nyligt Cochrane review offentliggjort af O. J. Storebø og kolleger (2015) rejste betydelig tvivl om fordelene ved stimulerende medicinering med methylphenidat til behandling af ADHD hos børn på grund af den generelt dårlige kvalitet af studierne. Det systematiske review er således i modstrid med alle tidligere reviews og metaanalyser.

Metode: Vi beskriver her forskellige eksempler på fejl, inkonsekvenser og fejlfortolkninger i reviewet, som førte til falske resultater og utilstrækkelige konklusioner.

Resultater: Vi viser, at udvælgelsen af undersøgelser er mangelfuld og foretaget uden tilstrækkelig videnskabelig begrundelse, hvilket resulterer i en undervurdering af effektstørrelser, som desuden er uacceptabelt klinisk fortolket. Metoden til vurdering af bias og kvalitet er ikke objektiv og kan ikke underbygges af dataene.

Konklusioner: Cochrane-reviews har en høj videnskabelig kvalitet og en betydelig relevans for evidensbaserede kliniske beslutninger. Den systematiske gennemgang af Storebø og kolleger (2015) illustrerer, at selv Cochrane-værker, selv om de overholder strenge standarder og protokoller af høj kvalitet, bør læses kritisk og verificeres, hvilket nogle gange giver overraskende resultater.

ABSTRACT

En nyere Cochrane-undersøgelse vurderede effekten af methylphenidat til behandling af opmærksomhedsunderskud/hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD) hos børn og unge. På trods af de moderate til store effektstørrelser for ADHD-symptomreduktion, der blev fundet i metaanalysen, konkluderede forfatterne, at kvaliteten af evidensen er lav, og at den reelle størrelse af disse virkninger derfor fortsat er usikker. Vi identificerede en række væsentlige problemer med denne gennemgang, hvad angår inddragelse af undersøgelser, metoder til kvalitetsvurdering og fortolkning af data vedrørende alvorlige bivirkninger samt de kliniske konsekvenser af de rapporterede virkninger. Vi fandt også fejl i udtrækningen af data, der blev brugt til at estimere effektstørrelsen af det primære resultat. I betragtning af alle disse mangler er konklusionen i Cochrane-reviewet om, at evidensstatus er usikker, uhensigtsmæssig. Fagfolk, forældre og patienter bør henvise til tidligere oversigter og eksisterende retningslinjer, som omfattede methylphenidat som en af de sikre og effektive behandlingsstrategier for ADHD.

ADHD (Attention-deficit/hyperactivity disorder) er en almindelig lidelse, der begynder i barndommen og ofte fortsætter gennem hele livet. De nuværende behandlingsretningslinjer, herunder retningslinjerne fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE), identificerer methylphenidat (MPH) som en førstelinjebehandling af ADHD, og tidligere systematiske oversigter og metaanalyser har rapporteret om store effektstørrelser for effektiviteten af MPH i behandlingen af ADHD, i det mindste på kort sigt.

I november 2015 offentliggjorde Storebø et al. et Cochrane-review om effekten og tolerabiliteten af MPH til behandling af ADHD hos børn og unge. Denne gennemgang udfordrede konklusionerne fra tidligere gennemgange og retningslinjer. Selv om metaanalysen fandt lignende effektstørrelser i forhold til effekt som tidligere rapporteret, konkluderede forfatterne, at størrelsen af denne effekt er usikker på grund af den meget lave kvalitet af evidensen. Som sådan kan konklusionerne fra Storebø et al. rejse spørgsmål om MPH's rolle som en central komponent i ADHD-behandlingen. Som en international gruppe, der er engageret i at tilvejebringe evidensbaseret klinisk vejledning om behandling af ADHD, er vi ikke enige i konklusionerne fra Storebø et al. Vi hævder snarere, at Storebø et al. er mangelfuld på en række måder, som fører til disse forkerte konklusioner:

1. uhensigtsmæssig udvælgelse af undersøgelser til inklusion;
2. interne inkonsekvenser og idiosynkratiske procedurer i forbindelse med vurdering af risikoen for bias og den overordnede vurdering af undersøgelsesernes kvalitet;
3. fejlfortolkninger af evidensen i relation til alvorlige bivirkninger;
4. en misforståelse af betydningen af effektstørrelser og deres kliniske konsekvenser for individuelle patienter.

Derudover er der en række fejl i beregningen af standardiserede middelforskelle og metaanalytiske vægte.

Uhensigtsmæssig inddragelse af undersøgelser

I overensstemmelse med deres protokol tilstræbte Storebø et al.4 at medtage randomiserede kontrollerede forsøg (RCT'er), der sammenlignede MPH med placebo eller ingen intervention, og som tillod co-interventioner, forudsat at de sammenlignede interventionsgrupper modtog co-interventionen på samme måde. Faktisk inkluderede Storebø et al. tre undersøgelser, heriblandt den store MTA-undersøgelse, hvor der ikke var nogen placebo/ingen behandlingsarm og/eller hvor MPH blev anvendt som en add-on intervention, og en undersøgelse (kun inkluderet i sekundære analyser), der ikke var randomiseret. Ved at fjerne disse undersøgelser øges effektstørrelsen for det primære resultat af lærerrapporterede ADHD-symptomvurderinger fra -0,77 (95% CIs -0,90, -0,64) til -0,83 (95% CIs -0,96, -0,70). Inddragelsen af den store MTA-undersøgelse har vigtige konsekvenser for alle undergruppeanalyser af langvarig (>6 måneder) versus kortvarig MPH-administration. Storebø et al. rapporterede en mindre effekt for langtidsadministration ifølge lærerrapporter (men ikke forældrerapporter eller observatører). Da MTA imidlertid er det eneste studie, der opfylder deres definition af langtidsadministration, er disse analyser misvisende. Vi er enige med Storebø et al. i, at der mangler langtidsdata, men er uenige i, at langtidsstudier med placebokontrollerede RCT'er er løsningen. Der er alvorlige etiske problemer med at forlænge placebokontrollerede RCT'er på længere sigt, hvor der er beviser for stærke fordele. Efter vores mening ville et mere hensigtsmæssigt design være "randomiserede ophørsforsøg" som foreslået i NICE-retningslinjerne. Disse undersøgelser er nu sammen med sikkerhedsundersøgelser på længere sigt et krav i Det Europæiske Lægemedielagenturs program for udvikling af nye ADHD-medikamenter. Storebø et al. vedtog GRADE-metoden. Cochrane-redskabet til vurdering af risiko for bias (RoB). Ved hjælp af GRADE med hensyn til hovedresultatet (lærervurderede ADHD-symptomer) anvendte de nedjusterede kvaliteten af evidensen med et point for inkonsekvens af virkningerne (heterogenitet) og med to point for risiko for skævhed. Begge disse beslutninger er tvivlsomme. Hvad angår heterogenitet, var I² for metaanalysen af det primære resultat 37 %. Cochrane Handbook antyder, at heterogenitet på op til 40 % "måske ikke er vigtig", og denne nedjustering er ikke hensigtsmæssig, især når man tager i betragtning, at udelukkelse af MTA-undersøgelsen reducerer heterogeniteten til 25 %.

Med hensyn til RoB-vurderingen identificerede vi to store problemer. For det første tilføjede Storebø et al. et yderligere område, "vested interests", som ikke er medtaget i den nuværende Cochrane RoB.

Forfatterne støtter deres valg ved at henvise til et enkelt arbejde og til metoden Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR). Selv om der fortsat er uenighed om, hvilken metode der er den bedste til at tage hensyn til interesser, 1011 foreslår Cochrane-håndbogen, at det bør rapporteres i fanebladet "characteristics of included studies" snarere end i RoB.

Desuden er det uklart, hvordan Storebø og kolleger håndterede vurderingen af erhvervede interesser i specifikke tilfælde. De definerede et forsøg som værende i "høj risiko for bias", når det var "finansieret af parter, der kunne have haft en interessekonflikt (f.eks. en producent af methylphenidat), eller hvor potentielle interessekonflikter blev rapporteret af forsøgsforfatterne". Der synes imidlertid ikke at være nogen yderligere specifikation, f.eks. antallet eller rollen af forfattere med formodede interessekonflikter, tidsrammen for de formodede konflikter eller typen af støtte fra industrien, som ville føre til, at en undersøgelse blev vurderet som partisk, hvilket til dels kan forklare, hvorfor dette område blev vurderet uensartet på tværs af de inkluderede forsøg.

I et online svar fra BMJ på andres bekymringer om deres brug af dette domæne anførte forfatterne: "Der var ingen forsøg, hvor kun domænet 'vested interest bias' blev vurderet som 'uklar risiko for bias' eller 'høj risiko for bias'." Dette er ukorrekt; der er faktisk syv undersøgelser, hvor dette var det eneste RoB-domæne, der blev vurderet som uklart eller højt.

Storebø et al. vurderede undersøgelser som værende med høj risiko for bias, hvis et af områderne (herunder deres supplerende område for interesser) blev vurderet som højt eller uklart. Denne fremgangsmåde er problematisk, fordi domæner blev vurderet som uklare på grund af manglende detaljerede oplysninger.

Der er imidlertid ingen dokumentation for, at forfatterne rutinemæssigt forsøgte at kontakte forfatterne for at få en afklaring af de RoB-domæner (herunder vested interest), der blev vurderet som "uklare", selv om de kontaktede nogle forfattere for manglende kvantitative data.

I undersøgelsen af Ashare et al. blev f.eks. fem RoB-domæner vurderet som "uklare" på grund af manglende oplysninger. Storebø et al. skrev, at de kontaktede forfatterne for at få kvantitative data, men der er ingen beviser for, at de bad om RoB-oplysninger.

Storebø et al. hævder, at den lave kvalitet af undersøgelserne (deres vurdering) rejser tvivl om nøjagtigheden af effektstørrelserne. En mere videnskabelig tilgang er at teste deres udtalelse med de tilgængelige data om RoB og studiekvalitet. Forfatterne sammenlignede RCT'er med høj kontra lav risiko for allbias (deres vurderinger) og fandt ingen signifikant forskel i effektstørrelse.

Desværre er dette resultat ikke medtaget i deres supplerende publikationer i BMJ og JAMA. Storebø et al. fortsatte med at antyde, at selv de undersøgelser, hvor intet element i RoB blev vurderet som højt/uklart, sandsynligvis var biased på grund af afblinding. De antog, at "folk i forsøget kunne vide, hvilke behandlinger børnene tog" på grund af bivirkninger forbundet med MPH. Vi anser dette for usandsynligt, i det mindste med deres vurderinger af de primære resultater fra lærerne.

De mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var søvnproblemer og appetitnedsættelse. Der er ingen dokumentation for at støtte påstanden om, at lærerne skulle være opmærksomme på disse symptomer hos deres elever, og det er ikke vores kliniske erfaring.

Alvorlige bivirkninger (Serious Adverse Events - SAE) af MPH:

Forfatterne brugte data fra ni parallelgrupperforsøg med 1.532 deltagere til at undersøge SAE'er. De rapporterede en risikokvotient på 0,98 (95% CIs 0,44, 2,22), som ikke ændrede sig væsentligt ved inddragelse af 1.712 deltagere fra begge arme i crossover-forsøg (RR=1,50, 95 % CIs 0,34, 7,71).

De peger på resultaterne fra den sekventielle analyse af forsøg for at vise, at stikprøvestørrelsen er underdimensioneret til at påvise SAE'er af den hyppighed, der er rapporteret for MPH i forhold til placebo. Det er almindeligt kendt, at kortvarige RCT'er hverken er beregnet eller udstyret til at evaluere sjældne bivirkninger og langtidssikkerhed.

Selv om dette er en begrænsning af den foreliggende dokumentation, er en mere afbalanceret fortolkning af den nuværende dokumentation, at SAE'er som følge af MPH er sjældne i kliniske forsøg.

Langt størstedelen af de offentliggjorte observationsundersøgelser tyder også på, at SAE'er er sjældne i klinisk praksis, og at årsagssammenhængen mellem disse SAE'er og MPH (snarere end til selve ADHD eller andre tilknyttede tilstande) endnu ikke er bekræftet. I en sammenligning af metaanalyser for almindelige behandlinger inden for medicin og psykiatri viste Leucht et al., at effektstørrelsen for MPH sammenligner sig positivt både med medicin til andre psykiatriske tilstande og også med andre almindeligt anvendte interventioner inden for medicinske tilstande.

Bemærkelsesværdige var de moderate virkninger for kortikosteroider ved astma (0,54) og antihypertensiva ved forhøjet blodtryk (0,54, 0,56 for systolisk og diastolisk blodtryk), med en lille effekt af sidstnævnte for langtidsresultater/mortalitet på hjerte-kar-sygdomme (0,11). I denne sammenhæng bør effektiviteten af MPH betragtes positivt.

En yderligere vanskelighed ved fortolkningen af Storebø et al. er deres oversættelse af gruppebaserede effektstørrelser til gennemsnitlige niveauer af symptomreduktion i et forsøg på at kvantificere individuel forbedring.

Dette er et uinformativt og upræcist mål for individuel respons, da det ikke tager højde for symptomernes sværhedsgrad ved udgangspunktet og andelen af behandlede personer, der viser klinisk fordel, på grund af interindividuel variabilitet i respons.

Den kliniske virkning for enkeltpersoner kan bedre beskrives ved hjælp af det antal, der er nødvendigt for at behandle, og det antal, der er nødvendigt for at skade, hvilket ikke blev fremlagt.

Ud over disse vigtige konceptuelle og metodologiske spørgsmål har vi kontrolleret Storebø et al.s primære analyse af lærerrapporterede ADHD-symptomer. Blandt de 19 rapporterede undersøgelser (hvoraf vi har argumenteret for, at tre af dem ikke burde have været medtaget) fandt vi i forhold til de offentliggjorte data fejl i imputeringen af data og/eller stikprøvestørrelsen i syv af dem, herunder en systematisk fordobling af stikprøvestørrelsen for alle crossover-forsøg (ved at tælle hver arm, som om de var uafhængige). Da disse fejl opstod i begge retninger, havde korrektion af dataene kun en lille indvirkning på den samlede SMD for dette resultat. Vores begrænsede kontrol giver anledning til bekymring med hensyn til nøjagtigheden af de andre kvantitative resultater og den overordnede kvalitet og gennemførelse af gennemgangen.

Sammenfattende mener vi, at den analyse, som Storebø et al. har foretaget, er mangelfuld, og at konklusionerne er uhensigtsmæssige. De yderligere fordele ved MPH med hensyn til forbedring af både generel adfærd (SMD -0,68, 95 % CIs -0,78, -0,60) og livskvalitet (SMD 0,61, 95 % CIs 0,48, 0,80) understøtter yderligere værdien af MPH for unge med ADHD. Vi er derfor forvirrede over, hvorfor forfatterne henviser til deres egne resultater som "tilsyneladende virkninger" (vores fremhævelse).

Selv om vi er enige i, at nogle af de forsøg, der er medtaget i denne gennemgang, er der risiko for bias, er dette aspekt af beviserne ikke blevet vurderet godt. Dette har ført til en alt for negativ fortolkning af beviserne. Det er uheldigt, at forfatterne fokuserer på problemer med evidensens kvalitet, når deres egne analyser ikke understøtter en væsentlig indvirkning af risikoen for bias i undersøgelser på effekten af MPH.

Reviews er ved at blive mere gennemsigtige med hensyn til metoderne til vurdering af undersøgelsesdesign og dataanalyse. Det er dog stadig meget vanskeligere at tage objektivt fat på indførelsen af bias gennem fortolkning, der forekommer i diskussionsafsnittet i en artikel. I dette tilfælde mener vi ikke, at den fortolkning, som Storebø et al. har givet, er berettiget i betragtning af deres fejl og afvigelser fra de nuværende anbefalede metoder. De gavnlige virkninger af MPH (og andre lægemidler mod ADHD) skal placeres i sammenhæng med andre ikke-farmakologiske interventioner mod ADHD. I en systematisk gennemgang og metaanalyse af RCT'er fandt vi en relativ mangel på effektivitet i forhold til blinde resultater med hensyn til at reducere ADHD-symptomer for mange af disse. Hvor disse interventioner fører til gavnlige reduktioner i ADHD-symptomer, er omfanget af disse virkninger betydeligt mindre end det, der er rapporteret for MPH, og faktisk også for andre stimulerende og ikke-stimulerende ADHD-medicin. Vi mener derfor, at der fortsat er støtte til brugen af MPH som en effektiv og sikker behandling af ADHD. (Banaschewski et al., 2016)

STOREBØ ET AL., SÅLEDES TIL BANASCHEWSKI ET AL.'S KRITIK:

Banaschewski et al. (2016) sætter spørgsmålstegn ved kvaliteten af vores Cochrane review om methylphenidat til børn og unge med ADHD (Storebø et al., 2015). Vores svar på kritikken er som følger:

Vi fandt ingen signifikant forskel i en subgruppeanalyse, hvor vi sammenlignede parallelle og cross-over-forsøg, og vi bemærkede betydelig statistisk heterogenitet mellem de to forsøgsgrupper. Desuden havde vi kun data ved forsøgets afslutning fra cross-over-forsøgene, hvilket betyder, at de ikke kan betragtes som uafhængige data (Higgins & Green, 2011). Det anbefales ikke at samle data fra forsøgsafslutninger fra cross-over-forsøg med forsøg med parallelle grupper (Higgins & Green, 2011). Hvis vi havde gjort det, ville vi have risikeret at indføre en "unit-of-analysis-fejl".

Banaschewski et al. (2016) foreslår, at fire forsøg skulle have været udelukket fra vores analyser, fordi de sammenlignede methylphenidat med aktive kontroller. Dette er ikke tilfældet. Den "aktive kontrol" i de fire forsøg var faktisk en samintervention, der blev leveret til deltagerne i både methylphenidat- og kontrolgruppen. Forsøgene giver derfor data om "merværdien" af methylphenidat og blev identificeret i vores offentliggjorte protokol som værende berettiget til at blive inkluderet (Storebø et al., 2015). En følsomhedsanalyse viste, at udelukkelse af disse forsøg ville have haft en ubetydelig effekt på vores resultater.

De foreslog også at udelukke et andet forsøg, der omfattede børn i alderen 3 til 6 år. Dette forsøg opfylder dog vores inklusionskriterier, og det ville have været forkert at udelukke det. Igen viste følsomhedsanalysen, at udelukkelse af forsøget ville have haft en ubetydelig virkning på vores resultater. Udelukkelse af alle fem forsøg ville ikke have ændret vores konklusioner.

Cohens effektstørrelser er ikke baseret på empirisk evidens, men er grove "tommelfingerregler" og er ikke så nyttige for klinikere som en mere videnskabelig tilgang, f.eks. vurdering af interventionseffekter i forhold til en minimal relevant forskel. Variabiliteten af den minimale relevante forskel er vigtig, hvilket er grunden til, at vi rapporterede 95 % konfidensintervallet for den transformerede middelværdi i vores gennemgang (Storebø et al., 2015).

Vi overså ikke oplysninger fra Coghill 2007-forsøget, men sendte to gange en e-mail til forfatterne for at få yderligere oplysninger. De svarede ikke. De ønskede oplysninger er ikke tilgængelige i den offentliggjorte undersøgelse.

Det er korrekt, at vi vurderede syv og ikke seks cross-over-forsøg som værende af lav risiko for bias. Vi takker for at have opdaget denne fejl. Tilføjelse af det syvende forsøg til subgruppeanalysen om "teacher-rated ADHD symptoms-cross over trials" viser en signifikant forskel mellem forsøg med høj sammenlignet med lav risiko for bias (SMD -0,96 [-1,09 til -0,82] sammenlignet med -0,64 [-0,91 til -0,38]; $p = .04$).

Vi vurderede domænet "vested interest" til at være "uklart" i 48 forsøg eller "høj risiko" i 71 forsøg, da de var finansieret af medicinalindustrien og/eller forfatterne havde tilknytning til industrien. Dette giver i alt 119 forsøg med dette domæne med "høj risiko for bias".

Alle forsøg, uanset om der var tale om en skævhed på grund af interesser, blev anset for at have en høj risiko for skævhed på grund af manglende blinding af bedømmere af resultaterne i betragtning af de let genkendelige, velkendte bivirkninger af methylphenidat.

Derfor var der ingen forsøg, heller ikke forsøg finansieret af medicinalindustrien, der udviste en lav risiko for bias på alle områder.

En sammenligning af lærervurderede ADHD-symptomer i de 14 forsøg, der blev vurderet som havende en høj risiko for interesseforvriddning, sammenlignet med de 5 forsøg, der blev vurderet som havende en lav risiko for interesseforvriddning, viser en signifikant forskel selv inden for denne lille stikprøve (SMD -0,86 [-0,99 til -0,72] sammenlignet med -0,50 [-0,69 til -0,31]; $p = .003$).

Konklusioner

Forsøgsudvælgelsen i vores gennemgang er ikke mangelfuld. Effekttørrelserne er ikke for små. Vi fulgte en sund metode til vurdering af bias, og vores konklusioner er ikke misvisende. (Storebø, Simonsen, et al., 2016a)

DER KOM HURTIGT ENDNU ET SVAR FRA BANASCHEWSKI ET AL. MED TITLEN:

"Tjek og dobbelttjek - Cochrane-undersøgelsen af Storebø et al. (2015) er faktisk mangelfuld"

Storebø og kolleger har reageret på vores kritik (Banaschewski et al., 2016) med hensyn til metodologi og fortolkning af deres tidligere Cochrane-analyse (Storebø et al., 2015). Selv om vi sætter pris på deres indsats for at svare på vores spørgsmål, tvivler vi på, at vores punkter er blevet behandlet tilstrækkeligt.

Vi har uddybet, at 4 undersøgelser bør udelukkes fra analysen af effekttørrelsen af methylphenidat (MPH) på grund af "aktive kontrolbetingelser" i stedet for placebo. Desværre betragter forfatterne disse som rene "medbehandlinger" og henviser til den "merværdi", som methylphenidat giver. I betragtning af effekten af clonidin (0,58-0,61) (f.eks. Bloch et al., 2009), forældretræning og adfærdsterapi (Cohen's d: 0,30-0,69) (Chan et al., 2016) på ADHD-symptomer er det indlysende, at den "tilføjede" effekttørrelse af MPH er betydeligt reduceret sammenlignet med undersøgelser, der tester MPH mod placebo. Vi vil derfor gerne gentage vores opfattelse af, at en sådan tilgang er væsentligt mangelfuld, ligesom den underliggende protokol. Det samme gælder for inddragelse af førskolebørn, som er i en alder, hvor off-label behandling med MPH vides at være mindre effektiv sammenlignet med ældre børn (0,4-0,8) (Greenhill et al., 2006) (Greenhill et al., 2006).

Selv om forfatterne hævder, at følsomhedsanalyser afslører en ubetydelig effekt på resultaterne, har vi allerede vist, at udelukkelse af disse 5 undersøgelser resulterede i en stor effekttørrelse af MPH (0,89) sammenlignet med den mellemstore effekttørrelse (0,77), som blev beregnet af forfatterne. Vi mener, at denne forskel slet ikke kan betragtes som "ubetydelig".

Sidstnævnte effekttørrelse har dannet grundlag for beregningen af den "minimale kliniske forskel". Desværre har forfatterne ikke reageret på vores pointe om, at sammenligningen med den minimale kliniske forskel kun kan være nyttig til vurdering af individuelle reaktioner. I stedet har de beskrevet "effekttørrelser" som en "grov tommelfingerregel", hvorved de har neutraliseret deres eget datagrundlag for beregningen af den minimale kliniske forskel. Af denne grund og den tilsyneladende mangel på et gyldigt svar står vi igen over for det problem, at Cochrane's kliniske fortolkning må betragtes som mangelfuld og endog uantagelig.

Desuden hævder forfatterne, at cross-over-undersøgelser med data om slutpunkt ikke er blevet medtaget for at undgå en "unit-of-analysis-error". De fremlægger imidlertid ikke beviser for, at disse undersøgelser er signifikant anderledes end parallelgruppestudier. Vi mener, at dette gør argumentet mere end tvivlsomt - især i lyset af den langt mindre stringente inddragelse af de ovennævnte undersøgelser.

Forfatterne hævder, at typiske bivirkninger af MPH, såsom tab af appetit og søvnforstyrrelser, let kan opdages af lærere. Det er imidlertid en kendsgerning, at lærerne hverken kan kontrollere den mængde mad, som børnene spiser i skolegården, eller vurdere deres søvnkvalitet om natten. Vi mener derfor, at den formodede "brudte udfaldsbedømmerblinding" og den afledte vurdering af bias bør tilbagevises. Det er en gentagelse af et forkert argument, som det fremgår af kritikken (f.eks. Hoekstra og Buitelaar, 2016). Hvis forfatterne ikke er i stand til at fremlægge beviser for deres påstand, vil vi bede dem om at afstå fra det - eller i det mindste håndtere kritikken mere respektfuldt ved ikke at ignorere den.

Der er en anden pointe, som vi gerne vil gøre opmærksom på den - efter vores mening - uhensigtsmæssige generalisering af bias-vurderingen i forhold til finansiering af industrivirksomheder, som forfatterne har udeladt. Vi har nemlig givet nogle eksempler på industriel finansiering af producenter af alternativ medicin, hvilket indebærer en bias, der endda er i modstrid med MPH's effektivitet.

Storebø et al. (2015) kritiserede undersøgelserne Coghill et al., 2007 og Coghill et al., 2013 for at give utilstrækkelige oplysninger. Mens dette er sandt for Coghill et al., 2007, er det ikke tilfældet for Coghill et al., 2013, som gav oplysningerne om databehandling i en tabel. Vi har bekræftet på ny, at forfatterne har svaret på den første anmodning fra Storebø et al. med hensyn til Coghill et al., 2007. Med hensyn til Coghill et al., 2013 var forfatterne ikke blevet kontaktede.

Endelig sammenlignede forfatterne effekttørrelsen af de 5 studier med lav vested bias med de 14 studier med høj eller uklar vested bias, hvilket afslørede lavere effekttørrelser i gruppen med lav bias. Desværre har forfatterne undladt at nævne, at vi har identificeret 3 ud af de 5 undersøgelser, der er klassificeret som "low vested bias", som uegnede til at blive inkluderet (Brown et al., 1985; Firestone et al., 1981; Jensen et al. 1999).

Den afvigende effektstørrelse er således ikke baseret på vested interest-området, men snarere på Storebø og kollegers tvivlsomme procedure for inddragelse af undersøgelser.

Interessant nok har forfatterne - til en vis grad - indset, at MTA-undersøgelsen (Jensen et al., 1999) ikke burde have indgået i analysen på grund af yderligere undersøgelsesdetaljer, f.eks:

"Vi har diskuteret, om vi skulle medtage MTA-undersøgelsen, da ikke alle deltagere, der tilfældigt blev tildelt medicin (kombineret behandlings- og medicinhåndteringsgruppe), modtog methylphenidat.[...] Vi har dog valgt at bruge dataene fra MTA, da det er en så stor og velkendt undersøgelse." (s 272/273; Storebø et al., 2015)

Vi er ikke bekendt med en Cochrane-retningslinje, der definerer særlige inklusionskriterier for undersøgelser baseret på deres grad af offentlighed.

Lad os konkludere, at Cochrane-reviewet af Storebø et al. (2015) faktisk er mangelfuldt med hensyn til udvælgelse af studier og vurdering af risiko for bias. Vi mener, at den kliniske fortolkning af den mangelfulde analyse ikke bør kunne godkendes og mangler nøje overvejelse. (Romanos et al., 2016)

SÅ MÅTTE STOREBØ ET AL. SÅ IGEN TIL TASTERNE OG SKREV FØLGENDE:

"Evidensen om methylphenidat til børn og unge med ADHD er faktisk af "meget lav kvalitet"

Abstrakt

Banaschewski og kolleger fra den europæiske retningslinjegruppe for ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) fremsætter en række kritiske kommentarer vedrørende vores systematiske gennemgang af methylphenidat til børn og unge med ADHD. I denne artikel fremlægger vi vores synspunkter og viser, at vores udvælgelse af forsøg ikke var mangelfuld og blev foretaget med videnskabelig begrundelse. Ligeledes var vores dataindsamling og fortolkning systematisk og korrekt. Vi har fulgt en fornuftig metode til vurdering af risikoen for bias, og vores konklusioner er ikke misvisende. Vi anerkender, at forskellige forskere kan foretage vurderinger af risikoen for bias ved højere eller lavere tærskler, men vi har været konsekvente og gennemsigtige i anvendelsen af vores foruddefinerede og pr. reviderede protokol. Selv om vi har begået mindre fejl, viser vi, at virkningerne er ubetydelige og ikke påvirker vores konklusioner. Vi er glade for at rette sådanne fejl og deltage i debatten om metodologiske og etiske spørgsmål. Med hensyn til de kliniske konsekvenser anbefaler vi, at klinikere, patienter og deres pårørende nøje bør afveje risici og fordele ved methylphenidat. Klinisk erfaring synes at vise, at der er mennesker, der har gavn af denne medicin. Vores systematiske gennemgang rejser imidlertid spørgsmål om den overordnede kvalitet af methylphenidatforsøgene.

Banaschewski og kolleger fra den europæiske retningslinjegruppe for ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) fremsætter en række kritiske kommentarer vedrørende vores systematiske gennemgang af methylphenidat til børn og unge. Vi takker for deres fortsatte interesse for vores arbejde.³ Vi svarer på de kritiske punkter, de har rejst her og andre steder, og vi mener ikke, at de har fundet nogen grund til at ændre konklusionerne i vores gennemgang.

Uhensigtsmæssig udvælgelse af undersøgelser til medtagelse

Banaschewski et al. antyder, at vi i vores analyser inkluderede forsøg, som burde have været udelukket. Dette er ikke korrekt. De fremhæver tre forsøg, som de anfører som værende baseret på "aktive kontroller", mens der i virkeligheden er tale om saminterventioner i methylphenidatgruppen og i kontrolgruppen. Sådanne forsøg kan medtages i overensstemmelse med vores protokol, fordi de stadig sammenligner "methylphenidate" med "no methylphenidate". Det forhold, at "methylphenidate"- og "no methylphenidate"-armene modtager en identisk cointervention, gør ikke den direkte sammenligning af "methylphenidate" med "no methylphenidate" ugyldig. Hvis vi havde udelukket disse forsøg fra vores gennemgang, ville det alligevel kun have medført en ubetydelig ændring af vores resultater (en forskel på 0,06 point i den standardiserede gennemsnitlige forskel).

Banaschewski et al. hævder også, at vi inkluderede et forsøg, der ikke var randomiseret. Dette er ikke korrekt, da vi modtog oplysninger pr. e-mail fra undersøgelsesforfatteren den 17. september 2013, som præciserede, at dette forsøg var randomiseret (e-mailkorrespondance kan fås på anmodning).

Forsøget Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (MTA) er korrekt inkluderet i overensstemmelse med vores protokol. Vi rejser tvivl om den langsigtede fordel af methylphenidat. MTA-forsøget, som rapporterede, at de gavnlige virkninger kan aftage med tiden, var det eneste forsøg, der opfyldte vores inklusionskriterier for "lang varighed" og blev derfor medtaget. Vores subgruppeanalyse af lærervurderede ADHD-symptomer i forsøg af "kort varighed" (op til 6 måneder) sammenlignet med forsøg af "lang varighed" (over 6 måneder) viste en signifikant forskel. Det forhold, at der kun var ét forsøg inkluderet, afspejler simpelthen manglen på langtidsforsøg med methylphenidat. I den virkelige verden får de fleste patienter imidlertid methylphenidat i betydeligt længere perioder end længden af de eksisterende forsøg.

Randomiserede forsøg med ophør er nyttige, når det er kendt, at lægemidlets virkning er gavnlig. Vi kan dog endnu ikke være sikre på, at dette er tilfældet for methylphenidat, da det reelle skøn over dets virkning stadig er usikkert. Det korrekte design for yderligere forsøg ville være at gennemføre randomiserede kontrollerede forsøg med aktiv placebo (dvs. placebo).

Vurdering af undersøgelsens kvalitet

Vores vurdering af evidensen som værende af "meget lav kvalitet" er ikke kun baseret på vurderingen af risikoen for bias i de inkluderede forsøg, men også på yderligere faktorer som heterogenitet, upræcision, indirekte evidens og publikationsbias. Vi kommenterer dette i detaljer i vores review.

Vi nedvurderede kvaliteten af de inkluderede forsøg i metaanalysen af lærernes rapporterede ADHD-symptomer til "meget lav kvalitet" på grund af høj risiko for bias og moderat heterogenitet (I2). Vi betragtede I2-værdier mellem 30 % og 60 % som et moderat niveau af heterogenitet. Nedklassificeringen på grund af heterogenitet kan betragtes som diskutabel, men vi valgte at nedklassificere, fordi vi mener, at en I2 på 37 % kan påvirke resultaterne. Hvis vi ikke havde gjort det, ville nedklassificeringen være blevet til "lav kvalitet", hvilket stadig signalerer, at man ikke bør have for stor tillid til resultaterne. Den korte forsøgsvarighed kunne være grundlaget for yderligere nedklassificering for indirekte karakter i henhold til GRADE. Vi nedklassificerede ikke for dette, men kunne have gjort det.

I mange år har der været en intens diskussion i Cochrane Collaboration om risikoen for bias som følge af interesser. Lundh et al. har vist, at sponsorer og interessekonflikter påvirker resultaterne gennem mange subtile

mekanismer. De påviste også, at interesseinteresser i sig selv var nok til at føre til overvurdering af fordele og undervurdering af skadevirkninger, selv når alle andre bias-domæner blev vurderet som værende med lav risiko for bias.

Banaschewski et al. anfører, at vores domæne for erhvervede interesser blev vurderet inkonsekvent på tværs af de inkluderede forsøg og viser nogle eksempler på dette i deres webappendiks. Hvis der havde været inkonsekvenser med hensyn til et domæne for bias i nogle få forsøg, ville det ikke ændre på, at disse forsøg samlet set stadig bør betragtes som værende med høj risiko for bias. Hvad angår de tre forsøg af Barkley (1991), Brown (1985) og Jensen (1999), har vi fejlagtigt vurderet dem som værende med lav risiko for bias. De skulle have været vurderet som "uklare" på grund af skævhed på grund af egeninteresser. Vi vil ændre dette i den næste opdatering af vores gennemgang (igen, det vil ikke ændre vores resultater eller konklusioner væsentligt).

Det er ikke forkert, at vi anfører, at ingen af de forsøg, der er finansieret af medicinalindustrien, udviste en lav risiko for bias på alle andre områder, da vi anså alle forsøg for at have en høj risiko for bias på området for blinding, fordi de almindelige bivirkninger i form af søvnbesvær og appetitnedsættelse er let genkendelige for resultatbedømmere.

Vi kontaktede forfatterne af 161 forsøg to gange for at få supplerende oplysninger, herunder oplysninger om interesser. Kun 92 svarede. På grundlag af den tilgængelige dokumentation vurderede vi, at 71 forsøg havde en høj risiko for bias på området for interesser, da de var finansieret af industrien og/eller forfatterne var tilknyttet industrien. Vi kontaktede Ashare et al. pr. e-mail i 2013, men modtog ikke noget svar. I betragtning af at dette forsøg blev finansieret af National Institute of Mental Health og fra National Institute on Drug Abuse, vurderede vi det imidlertid som lav risiko for bias på området for vestede interesser.

I vores BMJ-artikel rapporterede vi, at vi havde foretaget subgruppeanalysen af risikoen for bias, men rapporterede ikke resultaterne der, da vi anså alle forsøg for at være forsøg med høj risiko for bias. Da vores BMJ-artikel henviser til vores fulde Cochrane-undersøgelse, vil læseren kunne finde disse oplysninger i denne publikation, hvis han/hun ønsker det.

I placebo-kontrollerede forsøg er det muligt at skelne mellem lægemidler og placebo alene på grundlag af de rapporterede bivirkninger. Denne kendsgerning rejser spørgsmål om den sande blindhed i sådanne forsøg. Bivirkninger som nedsat appetit og søvnbesvær (og efterfølgende træthed) er uhøjtidelige og indlysende, så lægerne kan sandsynligvis let opdage dem.

Hvad angår spørgsmålet om nocebo, erkender vi, at der er betydelige etiske dilemmaer omkring brugen af dem. Flere forfattere har understreget betydningen af brugen af "aktiv placebo" (nocebo) i kliniske forsøg. Dette er et metodologisk spørgsmål, og vi vil gerne understrege, at nocebo først skal påvises at være sikkert hos voksne, og at forsøg med methylphenidat versus nocebo også skal vise sig at være til fordel for methylphenidat hos voksne. Først derefter vil kontrollerede nocebo-forsøg være etisk forsvarlige hos børn.

Alvorlige bivirkninger (SAEs) af methylphenidat

Vi er enige med Banaschewski et al. i, at der helt sikkert er en svaghed i den tilgængelige dokumentation for alvorlige bivirkninger fra randomiserede kliniske forsøg. På grundlag af vores anden protokol om methylphenidat til ADHD er vi i øjeblikket ved at undersøge rapporteringen af bivirkninger i observationsundersøgelser. Dette arbejde er endnu ikke afsluttet.

Effektstørrelser og klinisk effektivitet

Problemet er, at ingen kender den reelle størrelse af effektstørrelsen for methylphenidat på grund af den meget lave kvalitet af den understøttende dokumentation. Det er derfor vanskeligt at sige, om effektstørrelsen af dette lægemiddel skal vurderes positivt.

Fejl i vores primære analyser af det lærervurderede ADHD-symptomer-resultat

Som rapporteret kunne alle 19 forsøg inkluderes i henhold til vores protokol. Banaschewski et al. anfører, at de fandt fejl i imputeringen af data og/eller stikprøvestørrelsen i syv forsøg. Vi har nu kontrolleret disse forsøg for fejl og fandt, at vi inkluderede forkerte værdier i placebo-gruppen i forsøget Butter 1993. Vi vil korrigere dette i vores næste opdatering af reviewet (selv om dette ikke vil ændre vores resultater eller konklusioner væsentligt).

Når data fra slutningen af perioden i crossover-forsøg rapporteres i metaanalyser, er det korrekt at medregne data fra perioden før crossover-forsøget samt data fra perioden efter crossover-forsøget, hvis sådanne data er tilgængelige. Dette er ikke "dobbelttælling", da der findes separate data for deltagerens eksponering for placebo og det aktive lægemiddel. Vi har dog fejlagtigt talt deltagerne to gange i to crossover-forsøg (Moshe (2012) og Taylor (1987)), hvor vi kun havde data fra den første periode. Vi genanalyserede dataene i overensstemmelse hermed, og den standardiserede gennemsnitlige forskel er nu -0,78, 95% CI -0,92 til -0,64 (i stedet for -0,77, -0,90 til -0,64, som oprindeligt rapporteret); test for undergruppeforskelle: $\chi^2=0,01$, $df=1$ ($p=0,91$), $I^2=0\%$. Ingen af disse korrektioner fører til nogen mærkbare ændringer i vores resultater eller konklusioner. Vi vil under alle omstændigheder korrigere disse i en opdatering af vores gennemgang.

Med hensyn til Findling (2006) forsøget anfører forfatterne, at: "Den primære effektpopulation var per-protokol (PP) populationen defineret som de forsøgspersoner, der modtog studiebehandling og havde mindst én effektmåling efter den første dosis, uden større afvigelse i effektprotokollen." Ja, vi brugte per-protokol populationen, fordi vi - som anført i gennemgangen - udførte analyserne ved hjælp af tilgængelige data.

Mange af forsøgene havde flere publikationer. I nogle af disse var deltagerantallet forskelligt, afhængigt af hvilket resultat der blev rapporteret. Desuden måtte vi i nogle forsøg beregne SD'er ud fra SE-værdier, og i ét forsøg måtte vi beregne middelforskellen og SD'er ud fra den samlede middelforskel og p-værdi. Dette skyldtes, at dataene ikke blev præsenteret i de oprindelige publikationer, og at forfatterne ikke leverede disse data. Vi modtog data for den første periode i crossover-forsøget af Moshe 2012. Disse data er ikke rapporteret i de offentliggjorte artikler, så det er umuligt at finde dem i nogen offentliggjort rapport. Af hensyn til gennemsigthed og replikerbarhed rapporterede vi i den fulde gennemgang alle de data, vi anvendte til analyser.

Vi sætter pris på, at disse små fejl bliver fremhævet, da det har givet os mulighed for at reflektere over deres betydning og vurdere deres indvirkning; de fører dog ikke til mærkbare ændringer i vores resultater eller konklusioner. Lad os venligst vide, hvis der identificeres flere fejl, og vi vil rette eventuelle fejl i fremtidige opdateringer.

Konklusioner

Vi har påvist, at udvælgelsen af forsøg i vores gennemgang ikke var mangelfuld og blev foretaget med tilstrækkelig videnskabelig begrundelse. Vi håber, at vores punktvis svar har bidraget til at afklare de spørgsmål, som medlemmerne af den europæiske ADHD Guidelines Group har rejst. Ved at sammenfatte data fra alle identificerede 38 parallelle og 147 randomiserede cross-over-forsøg, der sammenligner methylphenidat med placebo, fandt vi, at effekten af dette lægemiddel i bedste fald er beskedent (baseret på eksterne kriterier for klinisk signifikans) og begrænset til et meget kort tidsrum (dvs. mindre end 3 måneder). Med hensyn til de kliniske implikationer anbefaler vi, at klinikere og patienter bør afveje, om eventuelle potentielle fordele overvinder eventuelle risici for skade. Klinisk erfaring synes at tyde på, at der er mennesker, der har gavn af denne medicin. Vores undersøgelse rejser imidlertid spørgsmål om den generelle kvalitet af methylphenidatforsøgene. Disse mangler er tidligere stort set blevet ignoreret. Klinikere, forældre og børn har ret til at vide dette, så de kan træffe beslutninger, der er baseret på evidens. (Storebø, Simonsen, et al., 2016b)

2017

Så blev der ro et øjeblik, men så dukkede endnu et Cochrane-review op i 2017 - denne var dog en såkaldt "tilbagetrækning" af en af Cochrane's egne tidligere meta-analyser på Methylphenida til voksne.

"Cochrane Collaboration trækker et review om methylphenidat til voksne med ADHD tilbage"

En systematisk Cochrane-undersøgelse om methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse til voksne med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) blev trukket tilbage fra Cochrane Library den 26. maj 2016 efter omfattende kritik af metoderne og de mangelfulde konklusioner. Tilbagetrækning af videnskabelige artikler på dette grundlag er usædvanligt, men kan være nødvendigt. Vi giver et resumé af den kritik, der førte til tilbagetrækningen. Vi beskriver i detaljer de metodologiske fejl i den tilbagetrukne systematiske Cochrane-oversigt og generelle spørgsmål om bias og mangler ved de inkluderede ADHD-forsøg: cross-over-designs sammenlignet med parallelle gruppedesigns, udelukkelse af deltagere med psykiatrisk komorbiditet, fravær af "funktionelle resultater" og brug af kliniske resultater med begrænset relevans, kort forsøgsvarighed og små forsøgspopulationer, brudt blinding forårsaget af let genkendelige bivirkninger, kombination af resultatvurderinger foretaget af forsøgsforskere og deltagere, skævhed i resultatrapporteringen, dårlig evaluering af kardiovaskulære og psykiatriske skader og interessekonflikter hos forsøgsledere og systematiske reviewere. Tilbagetrækningen af den systematiske gennemgang fra Cochrane er et tegn på anerkendelse af tidligere upålidelig klinisk ADHD-forskning. Vi konkluderer, at kliniske forsøg med methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse til voksne med ADHD er af meget lav kvalitet. Vi har et presserende behov for velgennemførte langtidsforsøg uden skævheder for at vurdere fordele og ulemper ved central stimulerende behandling af voksne med ADHD. (Boesen et al., 2017)

2018

I 2018 udgav den højagtede engelske forskergruppe - NICE - så deres opdaterede guideline til at understøtte nyeste evidens. Den inkluderede ikke de anbefalinger som Storebø et al. var kommet med, så de fløj straks i blækhuset ... igen ...

"Opdateret 2018 NICE-retningslinje om farmakologiske behandlinger til personer med ADHD: et kritisk blik"

Introduktion

I marts 2018 besluttede det nationale institut for sundhed and Care Excellence (NICE) opdateret sin retningslinje (NG87) om diagnosticering og håndtering af opmærksomhedsforstyrrelser med hyperaktivitet (ADHD), og sine interne systematiske oversigter om effekten og bivirkninger ved farmakologiske behandlinger for ADHD. Retningslinjen anbefaler methylphenidat som den farmakologiske behandling af førstevalg til børn over fem år, unge og voksne med ADHD og lisdexamfetamin til voksne (anbefalinger under afsnit 1.7).

Et udpeget NICE-udvalg formulerede den anbefalingerne på baggrund af klinisk erfaring, lægemiddelgodkendelsesregler og den systematiske review-evidens (udviklet i samarbejde med den National Guideline Centre).

NICE-udvalget konkluderer, at methylphenidat og lisdexamfetamin giver klinisk vigtige fordele for patienter med ADHD sammenlignet med placebo og andre lægemidler (s. 47).

ADHD er en neuroudviklingsforstyrrelse, der er karakteriseret ved overdreven hyperaktivitet, impulsivitet og uopmærksomhed.

Tilstanden er forbundet med øget risiko for stofmisbrugsforstyrrelser, ulykker, akademisk fiasko, diabetes, selvmordstanker og adfærd og andre negative helbredsresultater.

Der findes en del, men nok ikke meget, af høj kvalitet dokumentation for, at de nuværende adfærdsmæssige og farmakologiske interventioner er effektive, og den genetiske og miljømæssige årsager til ADHD er stadig i vid udstrækning ukendt.

Vi har tidligere været forfattere til fire Cochrane systematiske oversigter om den kliniske effekt og bivirkninger af methylphenidat og amfetamin til børn, unge og voksne med ADHD.

Alle offentliggjorte oversigter konkluderede, at GRADE evidens kvalitet (dvs. sikkerheden i behandlingsestimaterne) var lav til meget lav, og opfordrede læserne til at fortolke resultaterne med forsigtighed. Den opdaterede NICE systematiske undersøgelser og anbefalinger kontrasterer markant fra de tidligere Cochrane-resultater.

Som det fremgår af NICE-manualen, skal anbefalingerne baseres på de bedste tilgængelige evidens. Men hvis udvalgsmedlemmerne konfronteres med uvæsentlig eller forudindtaget evidens, vil de ofte ofte afhængige af subjektive værdiurderinger, når udarbejdelse af anbefalinger.

Dette illustrerer hvorfor retningslinjer for klinisk praksis kan være kontroversielle, og hvorfor patienter, klinikere og beslutningstagere bør informeres udtrykkeligt om sikkerheden bag hver enkelt anbefaling, de læs.

I betragtning af indflydelsen og troværdigheden af NICE både i Storbritannien og globalt, bør der foretages kritiske evalueringer af NICE's rapporteringsstandard og metoder til at evidenssyntese bør opmentres. Her diskuterer vi den opdaterede 2018 NICE-vejledning og evidensgrundlag om ADHD med særligt fokus på

farmakologisk behandling, og foreslår skridt for at fremme den måde, hvorpå NICE syntetiserer og kommunikerer evidens til sine læsere.

Selektiv rapportering

NICE-undersøgelserne om effekt og bivirkninger hændelser ligner almindelige systematiske undersøgelser og de omfatter protokoller, der beskriver undersøgelsesmål for undersøgelserne.

Disse protokoller blev ikke offentliggjort på forhånd eller registreret på Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (den internationale prospektive register for systematiske oversigter). Alle systematiske reviewforfattere frarådes kraftigt dette fordi det begrænser konsistens, ansvarlighed og gennemsigtighed¹⁸ og øger risikoen for en række skævheder, herunder selektiv rapporteringsskævhed. Den Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (referencer for præfererede protokoller for udarbejdelse af protokoller), herunder en a priori registrering. I betragtning af, hvor rigorøs og evidensbaserede retningslinjer minimerer skader, vi opfordrer vi NICE til at overholde sådanne standarder.

NICE udelukkede ikke-publicerede data og openlabel-forsøg fra undersøgelserne. Når systematiske reviews udelukker upublicerede data, kan værdifulde kliniske information ofte tabt, og metaanalytiske skøn bliver mere udsat for systematiske fejl og misvisende effektestimater. NICE inkluderede også kun "dobbeltblindede" kliniske forsøg, men dette er ikke garanterer ikke uvildige blindingsprocedurer. Uønsket hændelser og observerbare adfærdseffekter i kliniske forsøg om ADHD er sandsynligvis hyppigere i lægemiddelbehandlinger end placebokomparatorer, hvilket øger risikoen for afblinding hos deltagere, plejere og resultatbedømmere, kunne afblinding meget vel have påvirket de subjektive effektresultater, som NICE har rapporteret, nemlig livskvalitet og ADHD-symptomers sværhedsgrad.

NICE's udvælgelse af effektmål bør selv undersøges nøje. Resultater, der vurderer symptomer af symptomers sværhedsgrad og livskvalitet er ofte rapporteret i kliniske forsøg, og de regulerende myndigheder kræver de i kliniske undersøgelser af lægemiddelbehandlinger for ADHD.

Men blot rapportering af de to mangler fuldstændighed og objektivitet, og resultaterne relateret til stofmisbrug, ulykker, akademiske funktion og selvmordsadfærd er ofte mere meningsfulde for patienter og klinikere. Desuden er underrapportering af sådanne resultater i randomiserede kliniske forsøg berettiger ikke til, at de udelukkes fra udviklingsprocessen for retningslinjer. Observationsdata bør i stedet vurderes i kombination med randomiserede data for at sikre nøjagtighed og fuldstændighed.

Cochrane-reviews er tidligere ofte blevet citeret i NICE-retningslinjer, og evalueringen af dem er et særskilt skridt i den NICE-gennemgangsproces (s. 8).

NICE identificerede imidlertid ikke de to største Cochrane-undersøgelser om effekt og bivirkninger hændelser af methylphenidat og amfetamin fra 2015 og 2016. Begge disse omfattede markant flere undersøgelser end den NICE-reviews for de respektive interventioner og populationer. Til illustrere dette, kan vores review om methylphenidat versus placebo for børn og unge aggregerede data fra 175 randomiserede forsøg. NICE inkluderede kun 16 forsøg om methylphenidat med øjeblikkelig og osmotisk frigivelse til børn og unge.^{2 3} Den Cochrane-undersøgelse om amfetamin versus placebo til børn og unge omfattede 23 forsøg. NICE inkluderede et forsøg for samme population. Hvis NICE-komiteen var bekymret for om skævheder og inkonsekvenser i de ekskluderede data, skulle de have foretrukket at anvende passende subgruppe- og følsomhedsanalyser i stedet for at afvise potentielt værdifulde oplysninger fra deres evalueringer.

Flere sammenligninger

I NICE's gennemgang af effekt blev der rapporteret om 17 primære og 6 sekundære resultater og gennemførte 309 head-to-head- og placebokontrollerede metaanalyser af randomiserede forsøg.

I den systematiske gennemgang af bivirkninger blev der rapporteret om 16 primære resultater (som blev yderligere stratificeret efter forsøgsvarighed) og gennemførte 174 meta-analyser.

Tilsyneladende blev der ikke anvendt justeringsstrategier for multiple sammenligninger blev udført, og med dette mange udfald og sammenligninger er sandsynligheden for at finde falske positive resultater ved $p < 0,05$ (type I-fejl) er dramatisk forøget. Desuden er en stor antal af metaanalyserne hentede data fra kun ét klinisk forsøg med få deltagere (bilag E). Dette øger risikoen for upræcise estimater med brede CIs på grund af utilstrækkelige statistisk styrke til at påvise sande forskelle (type II-fejl), og den sætser for tilfældige fejl og falske positive resultater (type I-fejl) som følge af ulige fordelinger af prognostiske faktorer trods randomisering procedurer.

NICE og det nationale vejledningscenter kunne have kombineret de 15 ud af 17 resultater vedrørende ADHD-symptometologi i deres gennemgang af effektiviteten i ét metaanalytisk estimat for at undgå dette. De kunne efterfølgende have foretaget subgruppe- og følsomhedsanalyser af variationerne i ADHD-resultaterne, såsom type af udfaldsbedømmer eller ADHD-symptomer. Dette ville have opfyldt deres reviewmål, samtidig med at de undgik multiplicitet og power problemer i de vigtigste metaanalytiske sammenligninger. NICE kunne også have justeret tærsklen for statistisk signifikans i deres anmeldelser i henhold til antallet af primære resultater, beregnet de nødvendige informationsstørrelser (dvs. den metaanalytiske stikprøvestørrelse) for hvert udfald og anvendt sekventielle hypotesetestteknikker på deres sammenligninger. Vi håber, at NICE vil overveje sådanne løsninger i fremtiden.

Generaliserbarhed

Som en neuroudviklingstilstand påvirker ADHD ofte mennesker gennem barndommen og ind i voksenalderen.

Imidlertid er den kliniske forsøg i NICE-undersøgelserne varede typisk i under 12 uger, hvilket underminerer dataenes generaliserbarhed for enhver langtidsbehandling. Den korte varighed var en væsentlig årsag for ikke at anbefale farmakologiske behandlinger som førstevalg behandlinger til børn under fem år (s. 42).

Imidlertid er de data fra alle andre aldersgrupper i NICE's evidensgrundlag også fremkom fra korttidsforsøg. Det forekommer inkonsekvent, at data fra korttidsforsøg for børn over fem år, unge og voksne anses for acceptable med hensyn til klinisk relevans, mens de data fra børn under fem år ikke er det. Desuden er valget af at stratificere patienter i aldersgrupper af over og under fem år synes vilkårlig og ikke evidensbaseret. Det samme gør henstillingen til klinikere om at gennemgå ADHD-medicin mindst en gang om året og typisk hver 6. måned eller mere (anbefalinger under 1.8), i betragtning af den korte forsøgsvarighed.

Risiko for skævhed og kvalitet

Med hensyn til lægemidlers virkning vurderede NICE GRADE evidenskvaliteten til moderat til lav for alle aldersgrupper (afsnit 1.3.1.2), og for den kliniske forsøg om skadevirkninger var kvaliteten lav til meget lav (afsnit 1.9.1.2).

Til sammenligning blev den tidligere offentliggjorte Cochrane reviews om methylphenidat og amfetamin vurderede de evidenskvaliteten til lav til meget lav. NICE vurderede konsekvent undersøgelser med lave stikprøvestørrelser som havende ingen alvorlig upræcision (upræcision betyder undersøgelser med tilstrækkeligt brede KI'er eller få deltagere). Dette førte til, at mange undersøgelser blev vurderet til moderat i stedet for lav evidenskvalitet. I henhold til GRADE er det afgørende at nedjustere kvaliteten af kritisk upræcise estimater, hvis undersøgelsesdeltagelsen er tilstrækkelig lav, og vi opfordrer NICE til at at vedtage sådanne standarder i fremtiden eller endog at styrke vurderinger af upræcision ved at anvende sekventielle hypotesetestteknikker.

Uanset disse forskelle er både NICE og Cochrane reviews fandt udbredt evidens af lav kvalitet, hvilket systematisk reducerede undersøgelsesresultaternes fortolkelighed. De fleste af de kliniske forsøg i NICE-gennemgangene var genstand for til høj risiko for bias, med hyppige metodologiske fejl som f.eks. som ufuldstændige resultatdata, problemer med blinding og resultat rapporteringsbias, og den lave kvalitet påvirkede både de kliniske og økonomisk evidens. De fleste af de inkluderede undersøgelser var også industrifinansieret, hvilket har vist sig at føre til mere gunstige resultater og konklusioner i systematiske oversigter, og på trods af at det blev anført i samråd med interessenter (s. 263), ser vi lidt bevis for, at det blev væggt ved vurderingen af kvalitet eller generering af anbefalinger. I gennemgangen af virkningen har NICE komitéen den lave kvalitet af evidensen (s. 157), men der gives stadig stærke anbefalinger for methylphenidat og lisdexamfetamin i retningslinjen. Dette er forvirrende og selvmodsigende.

Uønskede hændelser

Ved vurderingen af bivirkninger er ikke-randomiserede undersøgelser ofte bedre end randomiserede forsøg, fordi førstnævnte normalt involverer flere deltagere og afspejler klinisk praksis mere præcist, omfatter længere opfølgingsperioder og koster mindre. Underrapportering og negligering af bivirkninger i kliniske forsøg om ADHD lægemidler er også almindeligt forekommende, og problemer med statistisk styrke kan føre til oppustede type II-fejl og manglende påvisning af skader. I gennemgangen om skadevirkninger, vurderede NICE i vid udstrækning randomiserede undersøgelser, og søgningen efter ikke-randomiserede undersøgelser manglede fuldstændighed, idet 14 undersøgelser om alle lægemiddelbehandlinger og patient populationer. Til sammenligning blev vores Cochrane-gennemgang om de skadelige hændelser af methylphenidat til børn og unge med ADHD alene omfattede 260 ikke-randomiserede undersøgelser.

Denne gennemgang dokumenterede også signifikant højere rater af alvorlige bivirkninger hændelser, psykotiske lidelser og arytmier hos patienter i forhold til non-responders, som ikke på anden måde blev fundet i NICE-undersøgelsen. Samlet set, vurderede NICE, at rapporteringen af skader i litteraturen var inkonsekvent, og fremhævede, hvordan undersøgelser anvendte modstridende metoder til at vurdere uønskede hændelser (afsnit 1.9.1.2). Ud fra en metodologisk og kvantitativt perspektiv var NICE's vurdering af bivirkninger hændelser synes mindre end ideel.

Både NICE og Cochrane-undersøgelserne fandt ikke desto mindre fremherskende bivirkninger for methylphenidat og amfetamin, med søvnforstyrrelser, nedsat appetit og vægtændringer var de hyppigst rapporterede. NICE målte ikke behandlingsafbrydelser af alle årsager hos ADHD-deltagere (en mål for acceptabilitet, der vægter symptomforbedring mod sikkerhed), men Cochrane-evidens og regelmæssig systematisk reviews har fundet nedsatte acceptabilitetsrater for methylphenidat og lisdexamfetamin i forhold til placebo, med potentielle variationer mellem aldersgrupper. I betragtning af hvordan NICE komitéen rapporterede, at den havde problemer med at fortolke de mange parvise sammenligninger, som den blev præsenteret for (s.157), sammen med risikoen for hyppige ikke-alvorlige og potentielt alvorlige bivirkninger hændelser, nøjagtige vurderinger af forholdet mellem fordele og skadevirkninger af ADHD-medicinbehandlinger synes problematiske.

Overvindelse af kløften mellem evidens og anbefaling

NICE's ansvar er både enkelt og ædelt: at levere evidensbaseret vejledning om optimal sundhedspleje og social omsorg.

Meget af arbejdet er prisværdigt, og flere af de enkelte NICE-anbefalinger om ADHD-behandling er nyttige, herunder vægt på grundige baselinevurderinger, kvalificerede behandlere til at ordinere medicin og social støtte for patienterne.

Den heterogene karakter og den uklare ætiologiske veje for ADHD nævnes også i retningslinjen, og der gives anbefalinger til forskning, hvilket er konstruktivt.

Desuden har American Academy of Pediatrics ikke opdateret sin retningslinje om behandling af ADHD siden 2011 - et alvorligt problem med udviklingen af retningslinjer i det hele taget - og vi bifalder NICE for at gå forrest her. Sammenlignet med nyere praksis retningslinjer om farmakologisk behandling af ADHD fra The canadiske ADHD-praksisretningslinjer (2018) og The British Association for Psychopharmacology (2014), er NICE's 2018 opdatering også en mere omfattende vurdering af den kliniske evidens, hvilket bør roses.

NICE-vejledningen fra 2018 om farmakologiske behandlinger for ADHD er ikke desto mindre informeret af systematiske oversigter med alvorlige metodologiske begrænsninger og undersøgelser af lav kvalitet.

Selv om vejledningsdokumentet uddyber begrundelsen bag beslutninger om medicinering, er den lave kvalitet af evidensen aldrig adresseret til læserne. Det forekommer usandsynligt, at patienter, klinikere og familier vil have tid eller energi til at vurdere deres de lange NICE-undersøgelser, idet de mener, at bestræbelserne på at finde frem til de kvalitative begrundelser bag de stærke praksisanbefalinger til fordel for methylphenidat og lisdexamfetamin, vanskeligere end nødvendigt. Det er vigtigt, at NICE forbeholder sig ret til at anbefale behandlinger baseret på sparsomme beviser og erfaringerne fra udvalgsmedlemmer alene. Men bør læserne ikke i det mindste være gøres eksplicit opmærksom på sådanne begrundelser?

GRADE-arbejdsgruppen tilbyder symbolske repræsentationer til vurdering af evidenskvalitet til organisationer. Sådanne visuelle signaler eller andre let fortolkelige symboler kunne tjene til som tilgængelige og intuitive indikationer af evidensstyrke og sikkerhed ved siden af de enkelte NICE-anbefalinger (dvs. anbefaling 1.7 for ADHD-medicinhåndtering). Dette ville gøre pleje og modtagere mere opmærksomme på evidensstyrken og bag hver enkelt vejledning, de læser eller anvender i praksis, samtidig med at NICE bevarer sin ret til at integrere forskellige typer data i sin beslutningsproces. Det ville sandsynligvis også mindske den raterne af stærke

praksisbefalinger baseret på lavkvalitets evidens af lav kvalitet, hvilket tilsyneladende også synes at påvirke andre fremtrædende vejledningsinstitutioner som WHO. Afslutningsvis håber vi, at NICE og Det Nationale Vejledningscenter vil anerkende de foreslåede begrænsninger med deres systematiske oversigter over farmakologiske behandlinger for ADHD. Et tæt samarbejde mellem NICE og The Cochrane Collaboration ville gavne begge institutioner gensidigt, og i sidste ende lette en bedre klinisk beslutningstagning.

Bidragyderne: CG og OJS havde den oprindelige idé til artiklen. EF hentede relevant litteratur og skrev flere udkast herunder den endelige version. Alle forfattere kommenterede, redigerede, lavede forslag og godkendte den endelige version.

Konkurrerende interesser: CG, OJS, MZ og ES er forfattere af to af Cochrane-reviews om methylphenidat til ADHD, og XC har forfattet to af Cochrane-undersøgelserne om amfetamin til behandling af ADHD. MZ er en kliniker, der arbejder med patienter med ADHD og ordinerer regelmæssigt stimulerende medicin. (E. Faltinsen et al., 2019)

I 2018 udkom også den største samlede meta-analyse af alle former for ADHD-medicin (Cortese et al., 2018), hvilket straks bragt Storebø et. al tilbage til tasterne:

"Ubalanceret risiko-nytte-analyse af ADHD-medicin"

Vi takker Samuele Cortese og kolleger for deres netværksmetaanalyse¹ af medicin mod ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder), som samlede data på gruppeniveau fra 133 placebo-kontrollerede forsøg. Forfatterne fremhæver med rette forsøgenes korte varighed og de deraf følgende problemer med ekstern validitet. For at opnå optimal klinisk anvendelighed kunne forfatterne have rapporteret effektestimater med minimale klinisk relevante forskelle, der henviser til den mindste relevante ændring af resultaterne hos patienterne (såsom ADHD Rating Scale). Desuden er svarhedsgraden af de rapporterede skadesmålinger på tolerabilitet og acceptabilitet udfordrende at fortolke i betragtning af deres dikotomiske karakter. De standardiserede gennemsnitlige forskelle på vægt og blodtryk er også vanskelige at omsætte til klinisk praksis, og data om yderligere alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger ville have været informative for læserne, såsom psykotiske symptomer og selvmordsrisiko. Utilstrækkelig rapportering af bivirkninger i randomiserede forsøg er almindeligt forekommende, og observationsdata om skader bør derfor fortolkes sammen med Cortese og kollegers resultater.

Forfatterne vurderede alle de indirekte sammenligninger til lav til meget lav evidenskvalitet. Indirekte evidens adskiller netværksmetaanalyser fra konventionelle metaanalyser, og i betragtning af disse datas nedsatte fortolkelighed er de samlede resultater måske ikke mere omfattende eller nye end tidligere oversigter. For eksempel inkluderede Cortese og kolleger 81 randomiserede forsøg om alle lægemidler til børn og unge med ADHD, men vores tidligere gennemgang fra 2015 om methylphenidat alene omfattede 185 forsøg. Beslutningen om at udelukke potentielt værdifulde undersøgelser for at reducere risikoen for bias og overvåge statistiske og metodologiske antagelser kan have øget risikoen for selektionsbias, og passende subgruppe- og følsomhedsanalyser for at frasortere undersøgelser ville have været optimale. Derudover blev en vigtig bias ikke behandlet af forfatterne - forsøgsdeltagerne i medicingrupperne kunne have været udsat for systematisk afblinding i betragtning af de kendte adfærdseffekter og bivirkninger ved ADHD-medicinering sammenlignet med placebointerventioner.

Selv om vi sætter pris på Cortese og kollegers arbejde, håber vi, at fremtidige anmeldelser vil tage fat på de skitserede spørgsmål og gå fra data på gruppeniveau til data om individuelle deltagere for at undersøge patientrelaterede variabler yderligere. Vi opfordrer kraftigt til længerevarende og stringent udførte randomiserede kliniske forsøg med medicinering af patienter med ADHD (herunder aktive placeboer med såkaldte nocebo-komponenter) for at forbedre det nuværende evidensgrundlag.

Vi erklærer ingen konkurrerende interesser. (E. G. Faltinsen et al., 2018)

De fik hurtigt svar på tiltale:

"Ubalanceret cost-benefit-analyse af ADHD-medicin - svar fra forfatterne"

Vi er enige med Erlend Faltinsen og kolleger i, at det kan være vanskeligt at omsætte standardiserede middelforskelle til klinisk praksis. Som det fremgår af Cochrane-håndbogen, måler middeldifferencen (eller mere korrekt, difference in means) den absolutte forskel mellem middelværdien i to grupper og estimerer derefter det gennemsnitlige beløb, som den eksperimentelle intervention ændrer i udfaldet sammenlignet med kontrolinterventionen. Gennemsnitsforskellen kan kun anvendes i metaanalyser som en sammenfattende statistik, når målingerne af resultaterne i alle undersøgelser er foretaget på samme skala. I modsætning til standardiserede middelforskelle kan den samlede interventionseffekt være vanskelig at fortolke, fordi den rapporteres i enheder af SD og ikke i enheder af en specifik vurderingsskala. Selv om det under visse omstændigheder er muligt at omdanne effekten tilbage til de enheder, der er anvendt i en specifik undersøgelse, er problemet med standardiserede gennemsnitsforskelle, at denne metode forudsætter, at forskelle i SD mellem undersøgelser afspejler forskelle i måleskalaer og ikke reelle forskelle i variabilitet mellem undersøgelsespopulationer. Denne antagelse kan være problematisk under omstændigheder, hvor der kan være reelle forskelle i variabilitet mellem deltagere i forskellige undersøgelser (f.eks. pragmatiske vs. forklarende undersøgelser). Af denne grund var vi meget opmærksomme, da vi udarbejdede inklusions- og eksklusionskriterierne i protokollen for vores gennemgang og udvalgte kun forsøg, der lignede hinanden med hensyn til design, population og interventioner for at reducere heterogenitet og inkonsistens. Denne udvælgelse førte til den uundgåelige udelukkelse af flere forsøg. Selv om vi foretog en omfattende søgning efter offentliggjorte og ikke-offentliggjorte data og kontaktede alle undersøgelsesforfattere og lægemiddelvirksomheder for at få yderligere data, kan vi, som det typisk er tilfældet i systematiske oversigter, have overset nogle relevante undersøgelser. Vi er dog ikke enige i, at vi skulle have medtaget alle studierne i Cochrane-reviewet fra 2015. Inden vi færdiggjorde vores liste over inkluderede studier, screenede vi eksisterende systematiske reviews for relevante referencer i deres lister over inkluderede (og ekskluderede) studier. Som beskrevet i bilaget til vores gennemgang måtte vi udelukke flere studier, som Ole Jakob Storebø og kolleger inkluderede: 51 studier med mindre end 7 dages behandling, 38 crossover-studier uden wash-out-periode og uden data før crossover (selv efter at have kontaktet forfatterne), 18 studier, hvor patienterne var responders på tidligere behandling, 14 studier, hvor behandlingen ikke var som monoterapi, og en række andre studier uden passende randomisering, med enkeltblindt design, som inkluderede førskolebørn, eller som administrerede ikke-orale formuleringer af forsøgslægemidlet. Inddragelse af disse forsøg ville have været en klar overtrædelse af vores offentliggjorte protokol og en væsentlig risiko for netværkets transitivitet.

Som forudspecificeret i vores peer-reviewed protokol blev tolerabilitet (andelen af patienter, der droppede ud af studierne på grund af bivirkninger) valgt som primært resultat, fordi det konsekvent rapporteres på tværs af studierne, og det er et hårdt resultat, der anvendes i andre lignende undersøgelser. Vi analyserede også afbrydelse af alle årsager som et foruddefineret sekundært resultat. Det er et vigtigt mål for behandlingsacceptabilitet, og de fulde resultater er rapporteret i hovedteksten i vores gennemgang og i onlinebilaget.

Vi inkluderede ikke edivoxetin, fordi vi, da vi udarbejdede protokollen, kun fokuserede på de lægemidler, der var godkendt eller nævnt i internationale kliniske retningslinjer på det pågældende tidspunkt. Vi er enige med Shuai Wang og Yi Zheng i, at systematiske reviews bør være så omfattende som muligt. Vi er klar over, at mange nye lægemidler til behandling af ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) vil komme på markedet i den nærmeste fremtid. Som vi gjorde med en anden netværksmetaanalyse, planlægger vi at offentliggøre en opdatering af denne gennemgang om nogle få år og vil i netværket, hvor det er relevant, medtage alle de relevante lægemidler, der vil være tilgængelige på det tidspunkt.

I vores netværksmetaanalyse opsummerede vi den bedste tilgængelige dokumentation for ADHD-medikamenters effektivitet og acceptabilitet. I protokollen planlagde vi analyser af kliniske resultater på forskellige tidspunkter (akut og på lang sigt), men desværre findes der ikke nok randomiserede kontrollerede forsøg på området. Der er et presserende behov for flere langsigtede data og undersøgelser af højere kvalitet. Vi er helt enige med John Warren i, at det er vigtigt at tage hensyn til pålidelige oplysninger også om sikkerhed og skadevirkninger, når man vælger farmakologisk behandling af ADHD (dette gælder naturligvis for enhver intervention i forbindelse med enhver lidelse inden for ethvert medicinsk område). Vi arbejder på dette spørgsmål og har næsten afsluttet dataindsamlingen til et parallelt projekt (baseret på den samme protokol), som undersøger profilen af specifikke bivirkninger for hvert enkelt lægemiddel, herunder bl.a. psykotiske symptomer, selvmordstanker, søvnproblemer, hovedpine, appetitløshed og tics. Disse oplysninger om tolerabilitet vil supplere det kliniske billede af sikkerhedsprofilen for ADHD-medicin og vil give bedre information til patienter, plejere, klinikere og behandlingsretningslinjer.

Interessekonflikter

SC erklærer, at han har fået refusion af rejse- og opholdsudgifter fra Association for Child and Adolescent Central Health (ACAMH) i forbindelse med foredrag for CAMH og fra Healthcare Convention i forbindelse med uddannelsesaktiviteter om ADHD. NA erklærer at have modtaget rejsestøtte fra Shire til deltagelse i en konference. TB erklærer, at han har rådgivende eller konsulentfunktioner for Actelion, Hexal Pharma, Eli Lilly, Medice, Novartis, Oxford Outcomes, Otsuka, PCM Scientific, Shire og Viforpharma; han modtager conferencebidrag eller talerhonorarer fra Medice, Novartis og Shire; han modtager royalties fra Hogrefe, Kohlhammer, CIP Medien og Oxford University Press; han er involveret i kliniske forsøg, der gennemføres af Shire og Viforpharma. DC erklærer tilskud og personlige honorarer fra Shire og Servier; personlige honorarer fra Eli Lilly, Novartis og Oxford University Press; og tilskud fra Vifor. CH støttes af National Institute of Health Research (NIHR) Nottingham Biomedical Research Centre og NIHR MindTech MedTech Co-operative. CH og ES er medlemmer af NICE's (National Institute for Health and Care Excellence) ADHD Guideline Group. AZ erklærer honorarer for deltagelse i Advisory boards eller Data Safety Monitoring Boards for Eli Lilly, Otsuka, Lundbeck, Takeda og EduPharma; royalties fra Oxford University Press og Giunti OS; og forskningstilskud fra Lundbeck, Roche, Shire og Vifor. AC støttes af NIHR Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility. CDG erklærer ingen konkurrerende interesser. (Cipriani et al., 2018)

2020

I 2020 kom så nyheden om, at det var lykkedes Storebø et al., at blokere for at Methylphenidat kunne blive optaget på WHO listen over essentielle lægemidler, baseret på de studier som Cochrane havde udgivet, og som du har kunnet se har været udsat for massiv kritik fra stort set samtlige ADHD-forskere i verden. Storebø triumferer under titlen:

"Methylphenidat til ADHD afvist fra WHO's liste over essentielle lægemidler på grund af usikkerhed om fordel-skade-profilen"

ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) er en almindelig psykiatrisk lidelse med en anslået global prævalens på mellem 3 % og 5 % hos børn og 2,5 % hos voksne, afhængigt af det anvendte klassifikationssystem. Det psykostimulerende stof methylphenidat er et af de mest anvendte lægemidler til behandling af ADHD. I denne analyseartikel beskrives kort den foreliggende dokumentation på området, en ansøgning om optagelse af methylphenidat på WHO's standardliste over essentielle lægemidler, de kommentarer, der blev fremsat til ansøgningen, og WHO's ekspertkomités beslutning. Ansøgningen om at få methylphenidat på WHO's liste var overivrig med hensyn til at rapportere om potentielle fordele uden at fremhæve centrale usikkerheder og skader. Beslutninger vedrørende lægemidler, der er kandidater til WHO's liste, bør ikke baseres på spekulationer om potentielle fordele og bør fuldt ud inddrage områder med usikkerheder. Selv om methylphenidat har været anvendt i over 60 år, er der usikkerhed om beviserne for fordelene ved denne medicin hos børn, unge og voksne med ADHD. Udvalget besluttede ikke at optage methylphenidat på WHO's standardliste over essentielle lægemidler "på grund af usikkerheder i skønnene over fordelene og bekymringer med hensyn til kvaliteten og begrænsningerne af den foreliggende dokumentation for både fordele og skader". (Storebø & Gluud, 2020)

2021

I 2021 udgav Storebø et al. så to ting, 1) den store meta-analyse om Methylphenidat til voksne, samt denne med titlen: "Virker methylphenidat hos børn og unge med ADHD?".

Lad os først hvad de skriver om Methylphenidat til voksne:

"Methylphenidat med forlænget frigivelse til behandling af ADHD hos voksne"

Forfatterens konklusioner: Vi fandt beviser med meget lav sikkerhed for, at methylphenidat med forlænget frigivelse sammenlignet med placebo forbedrede ADHD-symptomer (små til moderate virkninger) målt på vurderingsskalaer rapporteret af deltagere, investigatører ogigestillede, f.eks. familiemedlemmer. Methylphenidat havde ingen effekt på "dage, hvor man gik glip af arbejde" eller alvorlige bivirkninger, effekten på livskvaliteten var lille, og det øgede risikoen for flere bivirkninger. Vi vurderede evidenssikkerheden som "meget lav" for alle resultater på grund af høj risiko for bias, korte forsøgsvarigheder og begrænsninger i resultaternes generaliserbarhed. Fordelene og ulemperne ved methylphenidat med forlænget frigivelse er derfor fortsat usikre. (Boesen et al., 2022)

I det andet studie med titlen "Virker methylphenidat hos børn og unge med ADHD?" skriver de i konklusionen:

Konklusioner: Det ser ud til, at der er usikker dokumentation på gruppeniveau til støtte for påstanden om, at methylphenidat er gavnligt til behandling af børn og unge med ADHD. Fremtidige randomiserede kliniske forsøg og systematiske oversigter bør omfatte individuelle deltagerdata, hvilket ville gøre det muligt at vurdere interventionseffekter på tværs af modifikatorer som alder, køn, ADHD-subtyper, komorbiditeter og dosis. (Pereira Ribeiro et al., 2021)

2023

I 2023 udgav Storebø et al. så deres opdatering af deres 2015 studie, nu med 212 studier i alt, som de ligeledes afviste som værende af "lav kvalitet". I deres konklusion skriver de følgende:

"Methylphenidat til børn og unge med ADHD"

Forfatterens konklusioner: De fleste af vores konklusioner fra 2015-versionen af denne gennemgang gælder stadig. Vores opdaterede metaanalyser tyder på, at methylphenidat i forhold til placebo eller ingen intervention kan forbedre lærervurderede ADHD-symptomer og generel adfærd hos børn og unge med ADHD. Der er muligvis ingen virkninger på alvorlige bivirkninger og livskvalitet. Methylphenidat kan være forbundet med en øget risiko for bivirkninger, der betragtes som ikke alvorlige, såsom søvnproblemer og nedsat appetit. Imidlertid er evidenssikkerheden for alle resultater meget lav, og derfor er den reelle størrelsesorden af virkningerne fortsat uklare. På grund af hyppigheden af ikke-alvorlige bivirkninger i forbindelse med methylphenidat er blinding af deltagere og resultatbedømmere en særlig udfordring. For at imødegå denne udfordring bør der søges og anvendes en aktiv placebo. Det kan være vanskeligt at finde et sådant lægemiddel, men hvis man finder et stof, der kan efterligne de let genkendelige bivirkninger af methylphenidat, vil man undgå den afblinding, der er skadelig for de nuværende randomiserede forsøg. Fremtidige systematiske undersøgelser bør undersøge, hvilke undergrupper af patienter med ADHD der kan have mest og mindst gavn af methylphenidat. Dette kunne gøres med data fra individuelle deltagere for at undersøge prædiktorer og modifikatorer som alder, komorbiditet og ADHD-subtyper.

Senere i samme måned kom så der hoverende opfølgning på deres 2020 udgivelse om Methylphenidat på WHO listen over essentielle lægemidler:

"Methylphenidat nægtes adgang til WHO's liste over essentielle lægemidler for anden gang" (Pereira Ribeiro et al., 2023)

Desværre har jeg ikke kunnet få adgang til deres fulde tekst, og der findes intet abstrakt af deres udgivelse andre steder, mig bekendt.

VERDENS FØRENDE ADHD-FORSKER GJENNEM 40 ÅR UDTALER SIG OM STOREBØ ET AL. (2015, 2023)

Allerede tilbake i 2015 var jeg kommet i kontakt med Dr. Russell A. Barkley, PhD i forbindelse med nogle spørsmål jeg hadde til å sikre min forståelse av hans vitenskapelige studier. Det utviklede seg til et "pennevenskab" og Dr. Barkley, PhD har siden da fungeret som min (u)offisielle mentor og han har stor ære av min egen utvikling udi forståelse, fortolkning og formidling av den vitenskapelige evidens om ADHD (og Autisme).

Han uttalte seg med følgende om Storebø et al.'s studie tilbake i 2015:

»selvom et sådan fantasi præparat skulle findes, så ville ingen IRB (red: Etisk Råd i USA) nogensinde tillade at noget sådan ville blive anvendt « og han fortsætter » forfatterene til dette studie, beder om det umulige, samtidigt med at de måler kvaliteten af de undersøgte studie på baggrund af en fantasi «. (personlig kommunikation - november 2015).

Da jeg spurgt ham om hans holdning til det nye 2023 studie fra Storebø et al., svarede han mig således:

» Beklager Peter, men jeg er nu fuldt pensioneret og følger ikke længere med i forskningen. Men min første reaktion er, at en aktiv placebokontrol i princippet er at bruge et andet lægemiddel, hvis det skal have påviselige virkninger. Jeg er ikke sikker på, at de institutionelle undersøgelsesudvalg, der fører tilsyn med forskningen her, ville tillade, at man bruger noget, der kun har negative virkninger, blot for at være en såkaldt bedre placebokontrol, hvilket det ikke ville være. Jeg stiller fortsat spørgsmålstegn ved de standarder, de bruger til at bedømme forskningens kvalitet, da selv disse standarder er blevet diskuteret som tvivlsomme. Hav det godt, Russ Barkley «. (personlig kommunikation - 29. marts 2023).

I forbindelse med at vi her i Danmark skulle have opdateret vores "National Klinisk Retningslinje for udredning og behandling af børn og unge med ADHD" (Forkortes efterfølgende til: NKR 2018), et arbejde som pågik i 2018, valgte jeg at deltage i høringen af den foreslåede NKR. Efter at have gennemlæst denne, kontaktede jeg Dr. Barkley, PhD, i det jeg hadde kjendskab til studier der endnu ikke var blevet publiceret, men som jeg mente hadde stor relevans i forhold til opdateringen af NKR.

Det endte ud i, Sundhedsstyrelsen fik adgang til disse endnu ikke-publicerede studier (Barkley & Fischer, 2019a, 2019b), som jeg dermed fik med i Sundhedsstyrelsens vurdering af deres daværende kliniske vurdering af konsekvenserne af medicinsk ubehandlet ADHD (som Barkley hadde påvist betød en reduceret forventet middellevetid på 12,7 år, for personer der enten aldrig hadde været i, eller alene hadde været i medicinsk behandling fra voksenalderen). Derudover hadde jeg netop gennemlæst den NICE (NG87) som vi tidligere har hørt Storebø et al.'s kritik af, og i mit høringssvar redegjorde jeg for, på hvilke områder jeg mente at Sundhedsstyrelsen burde inkludere NICE's nyeste anbefalinger, hvilket de i praksis endte med at gøre. Du kan i øvrigt læse hele min fortælling om mit [høringssvar](#) her.

I samme [høringssvar til NKR](#) kan du i øvrigt også læse Storebø's og Scientology's høringssvar.

Storebø skrev:

"Høringssvar til National Klinisk Retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge" (1)

Af Ole Jakob Storebø og Christian Gluud

Retningsliniens formål er at sikre en evidensbaseret indsats af høj kvalitet på tværs af landet, at medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Vi har fokuseret på de nye PICO spørgsmål etableret i forbindelse med denne opdatering af retningslinjen, som alle omhandler effekten af forskellige typer medicin til børn og unge med ADHD.

Det drejer sig om

PICO 6.1: methylphenidate sammenlignet med ingen methylphenidate behandling;

PICO 6.2: atomoxetine sammenlignet med ingen atomoxetine behandling; og

PICO 6.3: dexamfetamin/lixdexamfetamin sammenlignet med ingen dexamfetamin/lixdexamfetamin behandling.

Arbejdsgruppen har udført en stærk anbefaling for alle de undersøgte medikamenter til børn og unge med ADHD og samtidigt lavt funktionsniveau og en svag anbefaling til børn og unge med ADHD og bedre funktionsniveau. Der bliver i retningslinjen ikke tydeligt redegjort for årsagen til denne opdeling, tværtimod skrives der på side 14 under overskriften Afgrænsning af patientgruppen: "Denne retningslinje retter sig mod børn og unge fra det fyldte 6. år og op til det 18. år, som mistænkes for at have eller som har fået diagnosen Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed (F90.0) eller Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet (F.98.C) i henhold til ICD-10. Retningslinjen er således primært rettet mod de børn og unge i alderen 6-18 med ADHD, der har den største funktionspåvirkning."

Forfatterne af retningslinjen har således udeladt Hyperkinetisk forstyrrelse anden (F.90.8), Hyperkinetisk forstyrrelse, uspecifiseret (F90.8) og Hyperkinetisk adfærdsforstyrrelse (F90.1). Det er uklart, hvorfor disse diagnosegrupper er udeladt. Mener arbejdsgruppen, at disse diagnosegrupper har en bedre funktion?

Hvad er evidensen for dette? Børn og unge diagnosticeret med Hyperkinetisk adfærdsforstyrrelse (F90.1) har i tillæg til deres ADHD også adfærdsvanskeligheder. Disse patienter har sædvanligvis en samlet større belastning,

og det er velkendt, at de er sværere at behandle og har større risiko for at udvikle antisocial personlighedsforstyrrelse (Rösler & Retz 2008). Det bør forklares hvorfor disse diagnosegrupper er udeladt.

Det er uklart, hvordan arbejdsgruppen definerer funktionsniveau. Hvad vil det sige, at børn og unge med ADHD "udviser væsentlig funktionsnedsættelse." Er det de to typer af ADHD diagnoser, der er forkert fremhævet som havende "den største funktionspåvirkning", og de tre øvrige ADHD diagnoser (som de ikke nævner) som er de børn og unge med ADHD, der ikke udviser væsentlig funktionsnedsættelse? Eller er det graden af komorbiditet? Eller er der en score på et instrument, der måler socialfunktion som for eksempel instrumentet Global Assessment of Functioning (GAF)? Det virker også meget inkonsistent, at skrive at retningslinjen, primært retter sig mod de børn og unge i alderen 6-18 med ADHD, der har den største funktionspåvirkning, og samtidigt opdele de medicinske anbefalinger i graden af funktionsniveau. Hvordan skal klinikerne forholde sig til dette, når der ikke eksplicit i retningslinjen forefindes en definition af, hvad der menes med børn og unge "som udviser en væsentlig funktionsnedsættelse". Det største problem er dog, at der ikke findes god evidens, som har undersøgt forskelle i effekt og bivirkninger afhængigt af funktionsniveau, uanset hvordan funktion defineres. Der bliver derfor i denne retningslinje introduceret en opdeling i stærk og svag anbefaling, uden at dette er baseret på evidens.

Dette bør medføre en ændring i retningslinjen. Der er simpelthen ikke evidens for at lave denne opdeling. I øvrigt er det et vigtigt kriterium ved selve ADHD diagnosen (alle undertyper), at der er en funktionsnedsættelse. Uden at dette kriterium er opfyldt, kan diagnosen ikke stilles.

I forbindelse med alle de tre medicinske PICOS – både i forhold til børn og unge med funktionsnedsættelse og dem uden – fremgår det at man bør afprøve effekten af psykologiske og/eller pædagogiske tiltag først.

Hvis disse ikke har tilstrækkelig effekt, bør man tilbyde medicin. Når man samtidig læser på side 22:

"Gennemgangen af evidensen viste at der findes relativt få studier, og ofte med lav evidens, for effekten af ikke-farmakologisk behandling." Hvorfor anbefaler man så dette som førstevalg?

Graden af ADHD symptomer er kritisk effektmål for alle tre typer medicin, og arbejdsgruppen vurderer i deres GRADE vurdering dette effektmål som værende af moderat kvalitet ved undersøgelsen af alle medikamenter. Denne GRADE vurdering mener vi er fejlagtig positiv. Denne fejlvurdering danner grundlaget for den samlede vurdering af evidensen, som kommer til at fremstå i et alt for positivt skær.

I afsnittet "Beskrivelse af anvendt metode" (side 104) beskrives, at man ikke har graderet ned for heterogenitet, hvis heterogeniteten kan forklares (fx forskelle i patientpopulation) eller hvis de enkelte estimater (i metaanalyserne) alle viser en klinisk relevant forskel. Selv om man kender forklaringen på heterogeniteten anses dette ikke en valid grund til ikke at gradere ned for heterogenitet i metaanalyserne.

Det er nødvendigt at teste denne antagelse med subgruppe analyser. Dette er ikke gjort. At undlade at gradere ned på kvaliteten, hvis alle de enkelte estimater viser en klinisk relevant effekt (Standardized Mean Difference (SMD)) på over 0.30) er også bemærkelsesværdig. Man har defineret en Standardized Mean Difference (SMD) over 0.30 som en generel mindste klinisk relevant forskel. Hvad er det for data, der understøtter valget af en mindste klinisk relevant forskel på over 0.30 SMD? Den sande værdi af forsøgenes effektestimater er indeholdt i konfidensintervallet, og dette betyder, at man kunne have lagt vurderingen i forhold til den laveste værdi i 95% konfidensintervallet.

Ved undersøgelsen af effekten af methylphenidat sammenlignet med ikke methylphenidat har man ved effektmålet ADHD kernesymptomer, observatør bedømt valgt kun at gradere ned for høj risiko for bias, selv om der er grund til at undersøge heterogeniteten nærmere. Heterogeniteten her er 80%, hvilket regnes som en meget høj heterogenitet, og som der bør grades ned for i GRADE (Higgins 2011). Ved effektmålet ADHD kernesymptomer, lærer bedømt har man også kun graderet et niveau ned for høj risiko for bias, selv om der er grund til at undersøge heterogeniteten nærmere. Heterogeniteten her er 37%, hvilket regnes for en moderat heterogenitet, som bør undersøges i subgruppe analyse. Ved effektmålet Livskvalitet, forældre bedømt er kun graderet et niveau ned for risiko for bias, men her kunne forfatterne af retningslinjen yderligere have graderet ned for "indirekte effektmål", idet dette effektmål er vurderet af forældrene og ikke af børnene og de unge selv. Det er vel børnene og de unge selv, der er tættest på at vurdere deres livskvalitet?

Ved undersøgelsen af effekten af atomoxetine sammenlignet med ikke atomoxetine har man ved effektmålet ADHD kernesymptomer: lærer bedømt kun graderet et niveau ned for et upræcist effektestimat og ikke for risiko for bias. Dette til trods for, at der er høj risiko for bias i de inkluderede forsøg i denne metaanalyse.

Ved effektmålet ADHD symptomer, observatør bedømt har man kun graderet et niveau ned for risiko for bias, men ikke for heterogenitet, selv om dette burde være gjort (heterogenitet på 48%).

Ved effektmålet ADHD symptomer, forældre bedømt har forfatterne af retningslinjen også kun graderet et niveau ned for risiko for bias, selv om der også her burde have været graderet ned for heterogenitet (heterogenitet på 66%).

Ved undersøgelsen af effekten af lisdexamfetamin/dexamfetamin har man ved effektmålet ADHD kernesymptomer, observatør/kliniker bedømt kun graderet et niveau ned for risiko for bias, selv om der er lille præcision i effektestimatet (SMD -1.23 (95% CI -1.81 til -0.65) samt stor heterogenitet på 92%.

Man har generelt kun nedgraderet ét trin for risiko for bias (man kan gradere to trin ned ved alvorlig risiko for bias), og man har tilsyneladende helt overset blindingsproblematikken. Der er stor risiko for, at blindingen bliver brudt i randomiserede kliniske forsøg, som undersøger de gavnlige og skadelige effekter af medicinsk behandling af ADHD hos børn og unge. Der er i mange studier påvist stor forekomst af let genkendelige bivirkninger i forbindelse med behandling med alle de medikamenter, der er undersøgt i retningslinjen. Dette kan betyde en risiko for, at både lærere og forældre og bedømmere, som ofte er dem, der rater de effektvurderingsskemaer, der anvendes til at vurdere effekt af medikamenterne, vil kunne vide om børnene og de unge har modtaget medicin eller placebo behandling. Dvs. der er meget stor risiko for at blindingen bliver brudt (Shaw 2016).

Vi er af den opfattelse, at evidensen for alle de undersøgte medikamenter til børn og unge med ADHD er af "lav kvalitet" eller "meget lav" kvalitet. Dette bør afspejles i retningslinjen. En naturlig konsekvens af dette vil være, at man kun kan give en svag anbefaling for disse medikamenter til alle børn med ADHD uanset funktionsniveau. Der er ikke videnskabeligt grundlag for at opdele evidensen baseret på grad af funktionel svækkelse, ej heller er der noget som helst videnskabeligt grundlag for at hævde, at alle bør afprøve psykologisk eller pædagogisk intervention inden medicin afprøves.

Det er endvidere ikke korrekt at bygge en stærk anbefaling for medicinsk behandling på evidens, der kun har undersøgt effekt og bivirkninger i en periode på under 3 til 6 måneder. Det er så kortvarigt, at 'det-i-sig-selv' burde give en svag anbefaling. ADHD er en kronisk lidelse og kræver som regel behandling i årevis.

Desuden er der en del små fejl. Fx er Storebøvs Cochrane reviews ikke med på referencelisten, selv om der henvises til dem i teksten. Forfatterne opfordres derfor at læse korrektur

Da et hørings svar tilsyneladende ikke var nok til at tilfredsstille Storebøvs iver for at påvirke udvalgets beslutninger, så indsendte han - endnu et - hørings svar (2):

"Hørings svar til National Klinisk Retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge 2018" (2)

Af Ole Jakob Storebø

Retningslinjens formål er at sikre en evidensbaseret indsats af høj kvalitet på tværs af landet, at medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper, samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Jeg har indsendt et hørings svar til den nye "National Klinisk Retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge 2018" sammen med Christian Gluud, og jeg er blevet informeret om, af Henriette Edeman Callesen, at der er muligt at indsende yderligere hørings svar med flere kommentarer.

Jeg vil i dette hørings svar fokusere på nogle ekstra kommentarer til de nye PICO spørgsmål, som er blevet etableret i forbindelse med denne opdatering af retningslinjen, som alle omhandler effekten af forskellige typer medicin til børn og unge med ADHD. Det drejer sig om:

PICO 6.1: methylphenidate sammenlignet med ingen methylphenidate behandling; PICO 6.2: atomoxetine sammenlignet med ingen atomoxetine behandling; og PICO 6.3: dexamfetamin/lixdexamfetamin sammenlignet med ingen dexamfetamin/lixdexamfetamin behandling.

I 6.1 "methylphenidat 2018" angives at "Den behandlingsansvarlige læge bør kontinuert vurdere behandlingens effekt, bivirkninger samt hvor godt patienten følger behandlingen, og ud fra dette tage stilling til den foresatte behandlingsforløb". På side 52 står derudover: " Behandlingen bør vurderes minimum hvert halve år". Der er ingen bagvedliggende evidens for denne anbefaling om at behandlingen bør vurderes minimum hvert halve år, eftersom de fleste inkluderede studier varer langt kortere tid.

Hvordan kan arbejdsgruppen anbefale længerevarende behandling, når methylphenidate aldrig er blevet testet i et randomiseret klinisk forsøg udover 8-14 uger? I vores Cochrane review fra 2015 fandt vi at den gennemsnitlige længde på alle studier var 75 dage (dvs ca. 10 uger!) (Storebø 2015). I den nye netværk Meta-analyse af Cortese et al fra 2018, der undersøgte alle de mest kendte mediciner brugt til børn, unge og voksne med ADHD fandt de ingen studier over 12 uger (Cortese et al 2018).

Hvor ofte er kontinuert? Hvornår bør første opfølgning være, og hvad bør en opfølgning indeholde?

Skal der blot spørges ind til gavnlige og skadelige virkninger, eller skal der også måles vægt, puls, blodtryk og tage EKG? Dette er sandsynligvis heller ikke besvaret i gode randomiserede kliniske forsøg, men retningslinjen bør enten præcisere hvad en opfølgning indeholder, hvor ofte det skal foretages, og hvad formålet er med opfølgningen, eller tydeligt angive at der ikke kan gives konkrete anbefalinger omkring opfølgningen.

På side 52 står også: "Evt. pause i behandlingen bør kun planlægges efter nøje overvejelse, da risikoen for recidiv øges". Dette er misvisende, da centralstimulantia kan medføre afhængighed, og pludseligt stop af behandling med centralstimulantia (methylphenidat og amfetamin, mindre sikkert med atomoxetin) giver risiko for rebound og abstinenssymptomer. Der bør i retningslinjen skrives om risikoen for ophørssymptomer, og at de disse ikke nødvendigvis er "recidiv"-symptomer, men derimod abstinenssymptomer relateret til medicinen (Australian Government Department of Health 2004, National Institute on Drug Abuse).

Akkurat som med anbefalingerne til opfølgning, kan der næppe gives konkrete anbefalinger til udtrækning og pausering af de medicinske præparater, da dette ikke er blevet undersøgt i de randomiserede kliniske forsøg, men denne mangel på evidens bør klart fremgå af retningslinjen.

Hvorfor har man angivet en forskel i højde mellem methylphenidat og placebo som en SMD? Det giver ingen mening, og skal - naturligvis - angives som en mean difference i centimeter.

Yderligere kommentarer om vurdering af kvaliteten af studierne:

Arbejdsgruppen bør overveje at nedgradere evidensen for alle effektmål i GRADE domænet "indirectness", eftersom de inkluderede studier har meget kort opfølgning, hvorimod børn og unge ofte behandles i flere år. Man kunne ligeledes yderligere overveje at nedgradere de samlede anbefalinger indenfor domænet "indirectness", da de inkluderede studier kun kigger på surrogatendepål såsom symptomskalaer. De inkluderede studier har derimod ikke rapporteret hårde effektmål, såsom skolekarakterer, sygefravær og lignende, på trods af at disse effektmål sandsynligvis har større klinisk relevans for patienterne og deres pårørende. Arbejdsgruppen har ligeledes ikke taget langtidsopfølgningerne fra MTA studiet med i deres vurdering af methylphenidat og dets langtidseffekter. Opfølgninger ved 3 år (Jensen 2007, Molina 2007), 8 år (Molina 2009) og 16 år (Swanson 2017) viste ingen effekt af methylphenidat på skolekarakterer, stofmisbrug, hospitalisering og anholdelser. Til gengæld viste 16 års opfølgningen, at methylphenidat medfører en betydelig væksthæmning (Swanson 2017).

Jeg er af den opfattelse, at evidensen for alle de undersøgte medikamenter til børn og unge med ADHD er af "lav kvalitet" eller "meget lav" kvalitet. Dette bør afspejles i retningslinjen som en svag anbefaling i forhold til alle de undersøgte mediciner. Dette var ligeledes den anbefaling som den nationale kliniske retningslinje for voksne med ADHD udgav i 2015. (Sundhedsstyrelsen 2015). Jeg stiller mig undrende overfor forskellen mellem de to retningslinjers anbefalinger, da evidensgrundlaget (de randomiserede kliniske forsøg) for behandling af børn og unge og voksne er meget ens, hvorfor anbefalingerne bør følge hinanden. I Cochrane reviews om medicinsk behandling til børn og unge (Punja 2016, Storebø 2015, Storebø 2018) og voksne (Castells 2018) er de metodologiske begrænsninger ligeledes blevet understreget og har (i lighed med den nationale kliniske retningslinje til voksne med ADHD i 2015) medført en "lav" til "meget lav" GRADE vurdering af alle effektmål. Et Cochrane review om immediate-release methylphenidat (Ritalin) til voksne med ADHD blev trukket tilbage i 2016 af Cochrane, da reviewet bla. fejlagtigt havde vurderet kvaliteten af evidensen til at være af "moderat" eller "høj" kvalitet, og samtidig ikke taget stilling til mange af de metodologiske problemer som manglende blinding, kort opfølgning og risiko for bias (Boesen 2017). I den nationale kliniske retningslinje fra 2015 om ADHD hos voksne

(Sundhedsstyrelsen 2015) kiggede man ligeledes på langt flere skadelige virkninger end tilfældet er i denne retningslinje. Det er ikke tydeligt om denne forskel skyldes at de inkluderede studier hos børn og unge ikke har rapporteret på flere skadelige effektmål end opgjort i retningslinjen, eller fordi arbejdsgruppen ikke har medtaget dem.

Dette vil jeg gerne have afklaret.

Jeg mener at konsekvensen må være, at man kun kan give en svag anbefaling for al medikamentel behandling til børn og unge med ADHD, uanset funktionsniveau. Der er ikke videnskabeligt grundlag for at opdele evidensen baseret på grad af funktionel svækkelse, ligesom der ikke er videnskabeligt grundlag for at anbefale, at alle bør afprøve psykologisk eller pædagogisk intervention inden medicin afprøves.

Til at perspektivere Storebø's anke til NKR, kan det være interessant at læse andre kommentarer til NKR 2018, så her er hvad MMK (Scientology) skrev i deres høringsvar i samme høring:

"Høringsvar til National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge (HØRINGSVERSION) Medborgernes Menneskerettighedskommission September 2018"

Forord

MMK bemærker, at hovedpunkterne i retningslinjerne for ADHD i det store og hele forbliver uændrede i forhold til 2014-versionen. Med dette påpeges også et par vigtige undladelser, hvilket er overraskende i forhold til de forpligtelser Sundhedsstyrelsen, som den sundhedstekniske specialist for staten har, over for den danske befolkning, både de berørte børn og samfundet som helhed.

Danmark er bundet af vores internationale forpligtelser til varetagelse af barnets tarv, ifølge børnekonventionen.

FNs børnekomité (Committee on the Rights of the Child), som varetager formidlingen af børnekonventionen (Convention on the Rights of the Child) har i oktober 2017 anbefalet Danmark en række punkter i forhold til børn der diagnosticeres med ADHD.

Den tidligere observation og anbefaling til Danmark fra FNs børnekomité indeholder også punkter om ADHD.

Det ses ikke, at disse er blevet taget med i overvejelserne af de opdaterede retningslinjer.

René Steffensen (Formand) Torsten Hjelm (Koordinator)

Bemærkninger til udredning

I National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge HØRINGSVERSION, bliver der under kap. 3 – Udredning, fremlagt en række punkter for hvad der kaldes god praksis.

I ingen af disse punkter søges der en egentlig årsag til de symptomer, der samlet kaldes ADHD.

Et punkt "Lægelig, somatisk undersøgelse", der til dels søger at afdække samtidige somatiske tilstande er klart utilstrækkeligt til at finde en faktisk etiologi.

Det er forstået, at almindelig praksis i psykiatrien ofte er fraveget egentlig lægekundskab, og at ICD-10, kapitel V-diagnoser (såvel som ADHD ifl. DSM-IV og DSM-V) er rent beskrivende og ikke kræver, at en etiologi bliver søgt. Dette bør dog ikke forhindre danske læger i at praktisere lægekunsten, og derved hjælpe deres patienter til den korrekte behandling.

MMK bemærker, at den befolkningsdel, der opfylder ADHD kriterierne, er en meget heterogen gruppe. At der ikke kan fastslås en generel årsagssammenhæng for alle betyder ikke, at der ikke findes delgrupper, der reelt har samme type etiologi.

Undersøgelser viser netop, at mange af de børn der har symptomer, som falder inden for hvad der diagnosticeres som ADHD, reagerer positivt på interventioner, der relaterer sig til forskellige etiologier.

Meget af den forskning, der udføres af psykiatere, hvoraf en betydelig del er sponsoreret af medicinalindustrien og alle andre der er påvirket af disse, er kendetegnet ved, at den er kortvarig, har små patientgrupper og ser på psykostimulansers og enkelte andre præparaters, såsom atomoxetin, virkning på de såkaldte kernesymptomer af hvad der kaldes ADHD (nærmere end barnet i sit hele liv). Forskningen undlader derudover typisk at parre ADHD gruppen op med en blindgruppe, der er faktisk sammenlignelig. Forskningen lider desuden af det problem, at lægen ofte forholdsvist let kan skille den blinde gruppe fra dem, der får det virksomme stof, der undersøges.

Det er også kendetegnende for forskningen, at den ved at undlade at undersøge virkningen af interventioner, der henvender sig til den mulige årsag for en faktisk definerbar "delgruppe", der har en hypotetisk enkel eller kombination af etiologi(er), og kun i forhold til patienterne inden for denne delgruppe – og ikke ALLE børn der opfylder ADHD kriterierne – fejler i at etablere en effektiv behandling for denne delgruppe.

Ved interventioner, der henvender sig til en hypotetisk enkel eller kombination af etiologi(er) for en faktisk definerbar "delgruppe", menes ikke psykologiske og/eller pædagogiske tiltag, der reelt udelukkende tilstræber at lære barnet at leve med de symptomerne, der er forårsaget af den underliggende etiologi.

Resultatet er som bekendt, at kun de interventioner, der har en virkning på tværs af de forskellige delgrupper, er stor nok til at have en signifikant effekt set i forhold til hele ADHD gruppen. Med andre ord, de midler, der er godkendt under ATC N06BA, forekommer at have en større virkning end en intervention der "kun" virker på en eller nogle delgrupper, da alle børn påvirkes af stimulanter. Dette slører forskningen og det kliniske billede.

Det bemærkes i denne sammenhæng, som det også fremgår af retningslinjerne, at "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 udfra 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."

Det samme er tilfældet for atomoxetin og lisdexamfetamin/dexamfetamin.

Det er ud fra sådanne og andre overvejelser i et menneskerettighedsperspektiv, at FNs børnekomité (Committee on the Rights of the Child), i dets rekommandation til Danmark fra oktober 2017 understreger, at man i forbindelse med både udredning og forskning i ADHD:

"Ensure ... that research on the root causes of such disorders is carried out."

I høringsversionen af de nationale kliniske retningslinjer for ADHD søger man under punkt "3.2 - Direkte observation i udredningen af børn og unge med ADHD 2014" at øge validiteten og reliabiliteten af diagnosen sammenlignet med diagnosekriterierne.

Årsagen er, som det fremgår af høringsversionen, 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 bemærkes endvidere, at netop fordi ADHD diagnosticeres baseret på subjektive udsagn om observationer, fra forældre og andre der er personligt knyttet til barnet uden at være fagfolk eller som er for involverede i barnet, kan der opstå problemer mht. udredningen. På den anden side er fagfolk, der ikke kender barnet eller foretager egentlige somatiske og andre undersøgelser for at fastslå en mulig etiologi, "blinde", fordi de er bundet af retningslinjer, der er mangelfulde.

Antallet af børn, der diagnosticeres med ADHD er betydeligt. Dette gør det ekstra vigtigt, at sikre sig de symptomer, der er samlet i diagnosen ADHD, ikke skyldes andre forhold. Hvor det observeres, at (kerne-)symptomerne, dvs. ADHD, som følge af årsagsrelateret behandling lindres eller helt ophører, bør en ny udredning iværksættes. Symptomerne vil forsvinde eller så signifikant formindskes, hvor den faktiske årsag/etiologi er blevet fundet og en målrettet intervention udføres, at man på ny må overveje eksistensen af ADHD. I disse tilfælde bør det sikres, at barnet undersøges, og hvor ADHD symptomerne ikke længere ekisterer må barnet registreres som rask eller med en specifik "årsagsrelateret ADHD-type". FNs børnekomité har i en nylig rekommandation til Norge, som har tilsvarende forhold, anbefalet, at man i forbindelse med udredning af ADHD:

"Improve the diagnosis of mental health problems among children and ensure that any initial diagnosis of ADHD is reassessed. "

Bemærkninger til behandling

Forskningen understøtter rekommandationen, at "man bør som udgangspunkt altid begynde med ikke-farmakologisk behandling hos børn og unge med ADHD."

I høringsversionen af de nationale kliniske retningslinjer for ADHD anbefales det derefter, at "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. Ved beslutning om behandling ydes råd og vejledning til barnet/den unge og familien."

Ovenstående er vigtigt, men må komme i anden række i forhold til en målrettet intervention for en mulig etiologi. Hvor en faktisk årsag er konstateret eller mistænkes, må dette tage prioritet over at støtte barnet med at lære at leve med symptomerne, der udgør ADHD.

Der bør generelt sættes mere focus på at fremlægge behandlingsformer for de forskellige delgrupper af ADHD symptomspektret, der har en given årsagsrelateret baggrund.

Det bemærkes også, at hvor det overvejes at bruge psykostimulanser, bør følgende rekommandation fra FNs børnekomité sikres:

"that drugs are prescribed as a measure of last resort and only after an individualized assessment of the best interests of the child, that children and their parents are properly informed about the possible side effects of medical treatments and about non-medical alternatives."

Sundhedsstyrelsen bør sideløbende med dette sørge for, at "support is provided to initiatives aimed at the development of non-medical treatments for such disorders."

Danmark har et på verdensplan højt forbrug af psykostimulanser brugt i behandling af ADHD-symptomer for børn og unge. Danmark er blandt de ti højeste forbrugere per capita i verden.

Niveauet i det seneste offentliggjorte år 2016 er højere end det var i 2010 og stigende, efter nogle år hvor der havde været et svagt fald (2013-2014).

En betydelig del af specielt det hurtigtopløsende methylphenidat misbruges, af enten de unge selv eller faktiske stofmisbrugere, der køber methylphenidat i misbrugsøjemed.

I denne forbindelse bemærkes det, at den tidligere observation og anbefaling fra FNs børnekomité til Danmark indeholder punkter, der stadig ikke er blevet taget i overvejelse eller opfyldt. Det bemærkes, at børnekomiten specielt bemærkede, at:

"The Committee also recommends that the State party consider undertaking the collection and analysis of data disaggregated according to substance-type and age through its national substance abuse hotline (Giftlinjen) with a view to monitoring the potential abuse of psycho-stimulant drugs by children."

De nationale kliniske retningslinjer for ADHD bør specificere, at hvor læger eller andre behandlere opdager misbrug af psykostimulanser, skal dette indrapporteres til Giftlinjen.

Såfremt du måtte have interesse i at læse andres høringsssvar, så finder du den samlede mængde af [høringsssvar i denne udgivelse](#).

Dette konkluderer så den lange gennemgang af Storebø et al.'s indædte ideologiske kamp for at få forbudt Methylphenidat til børn, unge og voksne med ADHD.

Spørgsmålene jeg så sidder tilbage med er

hvorfor denne modstand mod Methylphenidat!? hvad er årsagen til den fanatiske kamp for at få Methylphenidat's effekt og sikkerhed miskrediteret!? hvad er Storebø et al.'s 'behovet bag behovet'!?

Måske fremtiden kan besvare disse spørgsmål, indtil da, så kan du læse [mine andre artikler om Storebø et al. på min blog her](#)

April 2023

Peter '**ADDspeaker**' Vang

Founder og Blogger

ADDspeaker.net

REFERENCER

- Banaschewski, T., Gerlach, M., Becker, K., Holtmann, M., Döpfner, M., & Romanos, M. (2016). Trust, but verify. The errors and misinterpretations in the Cochrane analysis by O.J. Storebo and colleagues on the efficacy and safety of methylphenidate for the treatment of children and adolescents with ADHD. *Zeitschrift Fur Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie*, 44(4), 307–314. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000433>
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2019a). Time Reproduction Deficits at Young Adult Follow-Up in Childhood ADHD: The Role of Persistence of Disorder and Executive Functioning. *Developmental Neuropsychology*, 44(1), 50–70. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1541992>
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2019b). 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*, 23(9), 907–923. <https://doi.org/10.1177/1087054718816164>
- Boesen, K., Paludan-Müller, A. S., Gøtzsche, P. C., & Jørgensen, K. J. (2022). Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD012857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012857.pub2>
- Boesen, K., Saiz, L. C., Erviti, J., Storebø, O. J., Gluud, C., Gøtzsche, P. C., & Jørgensen, K. J. (2017). The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evidence-Based Medicine*, 22(4), 143–147. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110716>
- Cipriani, A., Adamo, N., Giovane, C. Del, Coghill, D., Banaschewski, T., Hollis, C., Zuddas, A., Simonoff, E., & Cortese, S. (2018). Unbalanced risk-benefit analysis of ADHD drugs - Authors' reply. *The Lancet. Psychiatry*, 5(11), 871–873. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30396-1)
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H. C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 5(9), 727. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
- Faltinsen, E. G., Gluud, C., Simonsen, E., Zwi, M., & Storebø, O. J. (2018). Unbalanced risk-benefit analysis of ADHD drugs. *The Lancet. Psychiatry*, 5(11), 870. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30334-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30334-1)
- Faltinsen, E., Zwi, M., Castells, X., Gluud, C., Simonsen, E., & Storebø, O. J. (2019). Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: A critical look. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 24(3), 99–102. <https://doi.org/10.1136/BMJEBM-2018-111110>
- Man, K. K. C., Häge, A., Banaschewski, T., Inglis, S. K., Buitelaar, J., Carucci, S., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Falissard, B., Garas, P., Hollis, C., Konrad, K., Kovshoff, H., Liddle, E., McCarthy, S., Neubert, A., Nagy, P., Rosenthal, E., Sonuga-Barke, E. J. S., ... ADDUCE Consortium. (2023). Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *The Lancet. Psychiatry*, 10(5), 323–333. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00042-1)
- Pereira Ribeiro, J., Arthur, E. J., Gluud, C., Simonsen, E., & Storebø, O. J. (2021). Does Methylphenidate Work in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder? *Pediatric Reports*, 13(3), 434–443. <https://doi.org/10.3390/pediatric13030050>
- Pereira Ribeiro, J., Lunde, C., Gluud, C., Simonsen, E., & Storebø, O. J. (2023). Methylphenidate denied access to the WHO List of Essential Medicines for the second time. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 28(2). <https://doi.org/10.1136/BMJEBM-2021-111862>
- Romanos, M., Coghill, D., Gerlach, M., Becker, K., Holtmann, M., Döpfner, M., & Banaschewski, T. (2016). Check and Double Check - the Cochrane review by Storebo et al. (2015) is indeed flawed.

Zeitschrift Fur Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie, 44(5), 336–337.
<https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000473>

- Storebø, O. J., & Gluud, C. (2020). Methylphenidate for ADHD rejected from the WHO Essential Medicines List due to uncertainties in benefit-harm profile. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(4), 172–175. <https://doi.org/10.1136/BMJEBM-2019-111328>
- Storebø, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M., Skoog, M., Nilausen, T. D., Magnusson, F. L., Zwi, M., Gillies, D., Rosendal, S., Groth, C., Rasmussen, K. B., Gauci, D., Kirubakaran, R., Forsbøl, B., Simonsen, E., & Gluud, C. (2015a). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 351, h5203. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5203>
- Storebø, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M., Skoog, M., Nilausen, T. D., Magnusson, F. L., Zwi, M., Gillies, D., Rosendal, S., Groth, C., Rasmussen, K. B., Gauci, D., Kirubakaran, R., Forsbøl, B., Simonsen, E., & Gluud, C. (2015b). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 351. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H5203>
- Storebø, O. J., Pedersen, J., Skoog, M., Thomsen, P. H., Winkel, P., Gluud, C., & Simonsen, E. (2011). Randomised social-skills training and parental training plus standard treatment versus standard treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder - The SOSTRA trial protocol. *Trials*, 12(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-18>
- Storebø, O. J., Rasmussen, P. D., & Simonsen, E. (2016). Association Between Insecure Attachment and ADHD: Environmental Mediating Factors. *Journal of Attention Disorders*, 20(2), 187–196. <https://doi.org/10.1177/1087054713501079>
- Storebø, O. J., & Simonsen, E. (2014). Is ADHD an early stage in the development of borderline personality disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(5), 289–295. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.841992>
- Storebø, O. J., & Simonsen, E. (2016). The Association Between ADHD and Antisocial Personality Disorder (ASPD): A Review. *Journal of Attention Disorders*, 20(10), 815–824. <https://doi.org/10.1177/1087054713512150>
- Storebø, O. J., Simonsen, E., & Gluud, C. (2016a). The evidence base of methylphenidate for children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder is in fact flawed. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(9), 1037–1038. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0855-0>
- Storebø, O. J., Simonsen, E., & Gluud, C. (2016b). Methylphenidate for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *JAMA*, 315(18), 2009–2010. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3611>
- Storebø, O. J., Skoog, M., Damm, D., Thomsen, P. H., Simonsen, E., & Gluud, C. (2011). Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008223.pub2>
- Storebø, O. J., Skoog, M., Rasmussen, P. D., Winkel, P., Gluud, C., Pedersen, J., Thomsen, P. H., & Simonsen, E. (2015). Attachment Competences in Children With ADHD During the Social-Skills Training and Attachment (SOSTRA) Randomized Clinical Trial. *Journal of Attention Disorders*, 19(10), 865–871. <https://doi.org/10.1177/1087054713520220>