

”En litteraturgjennomgang av utvalgte tradisjonelle og alternative behandlingsmetoder for voksne med AD/HD.”

Quark® and
PDF Laboratory® are
registered trademarks
of their respective
owners.

Prosjektoppgave for stud.med. Annette Marthinsen.
Universitetet i Oslo, medisinske fakultet 2009.
Under veiledning av barne- og ungdomspsykiater Pål Zeiner.

INNHOOLD:

I.	INNLEDNING	s. 3
	Definisjon/ diagnosekriterier	s. 4
	Historie.....	s. 6
	Symptomer og kliniske manifestasjoner hos voksne	s. 6
	Forekomst	s. 7
	Komorbiditet	s. 7
	Kjønnforskjeller	s. 9
	Årsaksteorier	s.10
II.	DATAINNSAMLING	s.11
III.	FUNN I LITTERATUREN OM BEHANDLINGSMÅTER.	
	Medikamentell behandling	s. 12
	Sentralstimulerende	
	Ikke – sentralstimulerende	
	Psykososial behandling	s. 13
	Annen behandling	s. 13
	Tabeller	s. 14
	Tabell 1. Studier på metylfenidat	
	Tabell 3. Studier på deksamfetamin	
	Tabell 5. Studier på amfetamin- preparater	
	Tabell 7. Studier på atomoxetin	
	Tabell 9. Studier på bupropion	
	Tabell 11. Studier på psykososial behandling	
	Tabell 2. Bivirkninger av metylfenidat	
	Tabell 4. Bivirkninger av deksamfetamin	
	Tabell 6. Bivirkninger av amfetamin –preparater	
	Tabell 8. Bivirkninger av atomoxetin	
	Tabell 10. Bivirkninger av bupropion	
IV.	DISKUSJON OG KOMMENTARER TIL FUNN	s. 29
V.	KONKLUSJON	s. 36
VI.	FORKORTELSER	s. 37
VII.	REFERANSER	s. 37

I. INNLEDNING

Det er i dag enighet om at AD/HD er en tilstand som vedvarer inn i voksenalder [1]. Tidligere har man trodd at det var en tilstand som kun fantes hos barn og som man deretter vokste av seg. Forskning på barn har derfor fått et forsprang i litteraturen, og det finnes etter hvert mye dokumentasjon for denne gruppen på en del behandlingsformer.

Behandling av AD/HD består i dag nesten enerådende av medikamenter med sentralstimulerende virkning. Det er først de senere år disse medikamentene er tatt i bruk også på voksne, og man vet vesentlig mindre om bruk og utfall av behandling hos denne gruppen enn hos barn. Mitt inntrykk er at bekymringer for bivirkninger og spørsmål om langtidseffekter har ledet flere til å søke annen form for behandling. Dessuten anses 20-50% av voksne som ikke-responderer enten pga utilstrekkelig symptomreduksjon eller manglende toleranse for legemidlene. Studier har også vist at de som responderer på behandling ikke viser en fullgod reduksjon av kjernesymptomene for AD/HD [1]. I en norsk studie foretatt på oppdrag for sosial og helsedepartementet fant man at 31% av voksne som startet behandling med medikament seponerte behandlingen, og årsakene ble hyppigst rapportert å være bivirkninger eller manglende effekt. (hhv. 42% og 36%) [2]. I denne oppgaven ønsker jeg derfor å foreta en litteraturgjennomgang for å se på hvilke dokumenterte behandlingsmetoder som foreligger for voksne med AD/HD. Jeg søker å finne svar på hva som finnes godt dokumentert i litteraturen om 1) effekt og 2) bivirkninger av de ulike behandlingsformer. Først vil jeg ha en generell gjennomgang og karakteristikkk av pasientgruppen voksne med AD/HD.

Definisjon/diagnosekriterier

ADHD (Attention- Deficit /Hyperactivity Disorder) er en nevropsykiatrisk tilstand som klassifiseres noe ulikt i det amerikanske DSM systemet og ICD systemet. ICD systemet er mest benyttet i Norge.

DSM-IV, AD/HD.

Oppmerksomhetssvikt/Hyperaktivitet

A. Enten (1) eller (2)

(1) Seks (eller flere) av følgende symptomer på oppmerksomhetssvikt har vedvart i minst seks måneder i en grad som er maladaptiv og ikke i overensstemmelse med utviklingsnivået:

Oppmerksomhetssvikt

- (a) svikter ofte på å være nøye med detaljer eller gjør slurvfeil i skolearbeid, yrke eller andre aktiviteter
- (b) har ofte vansker med å holde på oppmerksomheten i oppgaver eller lek
- (c) synes ofte ikke å lytte når de tilsnakkes direkte
- (d) følger ofte ikke instruksjoner og mislykkes i å gjennomføre skolearbeid, husarbeid eller oppgaver på jobben (beror ikke på trass eller manglende misforståelse av instruksjoner)
- (e) har ofte vansker med å organisere oppgaver og aktiviteter
- (f) unnviker ofte, misliker eller er uvillig til å utføre oppgaver som krever vedvarende psykisk anstrengelse (for eks. skolearbeid eller oppgaver i hjemmet)
- (g) mister ofte ting som er nødvendige for oppgaver og aktiviteter (f. eks. leketøy, skoleoppgaver, blyanter eller verktøy)
- (h) blir ofte distraheret av tilfeldige stimuli
- (i) er ofte glemsk i dagliglivet

(2) Seks (eller flere) av følgende symptomer på hyperaktivitet-impulsivitet har vedvart i minst seks måneder i en grad som er maladaptiv og ikke i overensstemmelse med utviklingsnivået

Hyperaktivitet

- (a) har ofte vansker med å sitte stille eller å holde hendene eller føttene i ro
- (b) går ofte fra plassen sin i klasserommet eller i andre situasjoner der det ventes at man skal sitte i ro
- (c) springer ofte omkring eller klatrer ekstra mye i situasjoner der det ikke passer (hos ungdom og voksne kan dette begrense seg til en subjektiv følelse av rastløshet)
- (d) har ofte vansker med å leke eller gjøre fritidssysler på en rolig måte
- (e) er som oftest "på farten" eller handler som "drevet av en motor"
- (f) snakker ofte i et kjø

Impulsivitet

- (g) buser ofte ut med et svar før spørsmålene er ferdig stilt
- (h) har ofte vansker med å vente på sin tur
- (i) avbryter eller trenger seg ofte på andre (for eks. buser inn i andres samtaler eller lek)

B. Noen symptomer på hyperaktivitet-impulsivitet eller oppmerksomhetssvikt som skaper funksjonssvikt, har vært tilstede før sju års alder.

C. Nedsatt fungering på grunn av symptomene viser seg på to eller flere områder (for eks. på skolen [eller jobben] og i hjemmet).

D. Det må foreligge klare holdepunkter for funksjonssvikt av klinisk betydning sosialt, i utdanning eller i yrke.

E. Symptomene forekommer ikke bare i forløpet av en gjennomgripende utviklingslidelse, schizofreni eller annen psykotisk lidelse, og blir ikke bedre forklart ved annen psykisk lidelse (for eks. stemningslidelse, angstlidelse, dissosiativ lidelse eller personlighetsforstyrrelse).

Kod basert på form:

314.01 Oppmerksomhetssvikt/Hyperaktivitet, kombinert form F90.0: Om både kriteriene A1 og A2 har vært oppfylt de siste seks måneder.

314.00 Oppmerksomhetssvikt/Hyperaktivitet, hovedsakelig oppmerksomhetssvikt

F98.8: Kriterium A1, men ikke kriterium A2 har vært oppfylt de siste 6 måneder

314.01 Oppmerksomhetssvikt/Hyperaktivitet, hovedsakelig hyperaktivitet-impulsivitet

F90.0: Kriterium A2, men ikke kriterium A1 har vært oppfylt de siste seks de siste seks måneder

Kodeanvisning: For individer (særlig ungdom og voksne) som nå har symptomer som ikke lenger oppfyller samtlige kriteriene, skal "i delvis remisjon" spesifiseres.

Ramme 1: Klassifisering av AD/HD i DSM- IV.

Kilde: Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD [3].

ICD- 10, Hyperkinetisk forstyrrelse

Diagnosen krever klare tegn på sviktende oppmerksomhet, unormalt aktivitetsnivå og rastløshet som forekommer på tvers av ssituasjoner og som vedvarer over tid, og som ikke er forårsaket av noen lidelse som for eksempel autisme eller affektive lidelser.

G1. Svikt i oppmerksomhet

Minst seks av symptomene på sviktende oppmerksomhet må ha vedvart i minst 6 måneder, og i en grad som hindrer adekvat tilpasning og som ikke er aldersadekvat.

- (1) er ofte ikke oppmerksom på detaljer, eller gjør feil på grunn av skjødesløshet, i skolearbeid, arbeid, eller i andre
- (2) klarer ofte ikke å fokusere oppmerksomhet over tid i forhold til arbeidsoppgaver eller lek
- (3) hører ofte tilsynelatende ikke på hva som blir sagt til ham/henne
- (4) klarer ofte ikke følge instruksjoner eller gjøre ferdig skolearbeid eller arbeidsoppgaver (ikke pga uvilje eller manglende forståelse av instruksjoner)
- (5) har ofte vansker med å organisere oppgaver og aktiviteter
- (6) prøver å unngå, eller misliker sterkt, oppgaver som for eksempel hjemmelekser som krever vedvarende konsentrasjon
- (7) roter ofte bort eller mister ting som er nødvendig for visse aktiviteter som hjemmelekser, bøker eller verktøy
- (8) blir lett distraheret av ytre stimuli
- (9) er ofte glemsom gjennom daglige aktiviteter

G2. Hyperaktivitet

Minst tre av symptomene på hyperaktivitet må ha vært tilstede i minst 6 måneder, og i en grad som hindrer normal tilpasning og som ikke er aldersadekvat,

- (1) er ofte rastløs med hender eller føtter eller vrir seg i stolen
- (2) forlater plassen sin i klasserommet eller i andre situasjoner hvor det er forventet at han/hun skal sitte stille
- (3) løper ofte omkring eller klatrer rundt i situasjoner hvor det ikke er passende (hos ungdom og voksne finnes kanskje bare en følelse av rastløshet)
- (4) er ofte unødig støyende under lek eller har vanskeligheter med å involvere seg stille i fritidsaktiviteter
- (5) viser vedvarende økt motorisk aktivitet som ikke i særlig grad lar seg modifisere av sosial sammenheng eller krav

G3. Impulsivitet

Minst ett av symptomene på hyperaktivitet må ha vært tilstede i minst 6 måneder, og i en grad som hindrer normal tilpasning og som ikke er aldersadekvat,

- (1) buser ut med svaret før spørsmålet er ferdigstilt
- (2) mester dårlig å stå i kø eller vente på tur i lek/spill eller gruppesituasjoner
- (3) avbryter eller forstyrrer andre (for eksempel bryter inn i andres samtaler eller lek)
- (4) snakker ofte ustoppelig uten å ta hensyn til sosiale begrensninger

G4. Plagene skal ha startet før fylte 7 år.

G5. Kriteria bør være oppfylt i mer enn en enkelt situasjon, for eksempel bør kombinasjon av uoppmerksomhet og hyperaktivitet vise seg både hjemme og på skolen og i en annen situasjon hvor vedkommende blir observert, for eksempel i klinikken.

(Holdepunkter for utbredthet må vanligvis komme fra flere kilder; foreldres utsagn om klasserommatferd vil for eksempel neppe være tilstrekkelig)

G6. Symptomene under G1-G3 forårsaker betydelige plager eller svekkelse i sosial, utdannings- eller yrkesmessig funksjon.

G7. Tilstanden fyller ikke kriteria for pervasiv utviklingsforstyrrelse (F84.-), manisk episode (F30.-), depressiv episode (F32.-) eller angstlidelse (F41.-)

Ramme 2: Klassifisering av AD/HD i ICD-10.

Kilde: Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD[3].

Historie

Den første systematiske beskrivelse av det vi i dag kaller ADHD, kom i 1902 og var skrevet av den engelske professor og barnelege George Still[4].

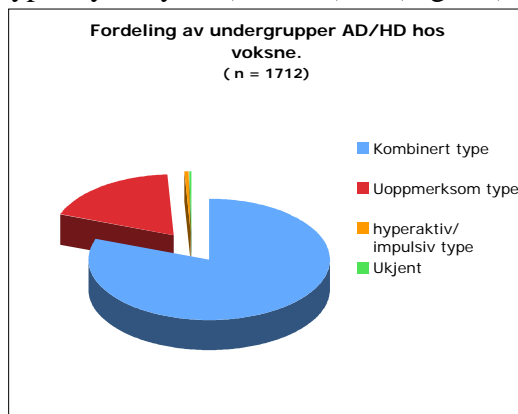
På begynnelsen av 1940- tallet var tilstanden noenlunde etablert i kunnskapsfeltet til barneleger og barnepsykologer. Mange tilla da symptomene psykologiske årsaker som blant annet uheldige forhold i familien. Dessuten forklaringer som arv, fødselsskader og senskader etter alvorlige virusinfeksjoner ble også diskutert av fagfolk allerede i første halvdel av 1900-tallet[4]. Tilstanden har gjennom de siste 30 år hatt flere ulike betegnelser; i 1975 kom begrepet MBD (Minimal Brain Dysfunction) i bruk i Norge etter at den offisielle definisjonen av begrepet ble formulert i USA i 1966. Denne definisjonen visste seg å være uegnet i klinisk bruk, og forsvant fra faglitteratur på 80 og 90- tallet [5]. På 1970 tallet fikk tilstanden økt interesse, spesielt som pedagogisk utfordring for lærere og foreldre. Året 1980 utkom tredje utgave av DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), og dette var første gang det ble åpnet for at voksne kunne få diagnosen. Det er viktig å merke seg at man tidligere hadde trodd at barn vokste av seg de aktuelle symptomer, og at diagnosen dermed ikke eksisterte for voksne. I revidert utgave av DSM fra 1987 (DSM-III-R) tas begrepet ADHD for første gang i bruk, og i utgaven fra 1994 (DSM IV) fikk vi de kriteriene som brukes i dag i tillegg til at det skulle hete AD/HD. Dette tilsvarer ICD-10 klassifikasjonens ”hyperkinetisk syndrom” av 1992. DAMP er også et begrep som har vært benyttet. Det er laget av den svenske professoren Gillberg på 1980 tallet, og står for ”Deficits in Attention, Motor control and Perceptions”, men har fått begrenset internasjonal anerkjennelse. I 1989 åpnet første klinikk for behandling av voksne med ADHD i USA. På 1990 tallet fikk man nye teknologiske metoder for forskning på det biologiske grunnlaget i hjernen, i tillegg til at man fikk nye metoder innen genetikken[6]. Dette er teknikker som kanskje kan hjelpe oss videre i forståelsen av årsaker til og behandling av AD/HD.

Symptomer og kliniske manifestasjoner hos voksne:

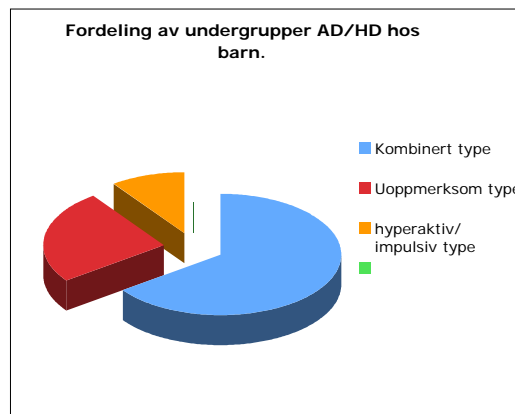
ADHD deles klinisk inn i tre grupper:

1. Hovedsaklig oppmerksomhetssvikt.
2. Hovedsaklig hyperaktiv/impulsiv type.
3. Kombinert type.

Blant voksne i Norge med ADHD (n=1712) var 80.5% kombinert type, 18.7% uoppmerksom type, 0.4% hyperaktiv/impulsiv type og 0.4% ukjent (Figur 1) [2]. Forholdene hos barn kan si noe om hvordan tilstanden utvikles over tid og viser at andel med kombinert type er lavere (60-70%), mens andelen uoppmerksom type er noe høyere (25-30%) og hyperaktiv/impulsiv type mye høyere (10-15%)[4]. (Figur 2)



Figur 1. Voksne



Figur 2. Barn

Selv om symptomer på ADHD viser en alders- avhengig symptomreduksjon, er det ofte ikke slik at tilstanden forsvinner helt i voksenalder. Som figurene over illustrerer kommer symptomene til uttrykk på en annen måte enn hos barn, og de kan arte seg annerledes enn det som typisk beskrives i diagnosekriteriene. Vanlige måter AD/HD kommer til uttrykk hos voksne kan tilsvarende være ved

a. Oppmerksomhetssvikt: Manglende evne til å konsentrere seg om detaljer, må ofte lese ting flere ganger, kan glemme avtaler, legge igjen ting og miste tråden i samtaler.

b. Hyperaktivitet: Motorisk hyperaktivitet erstattes ofte av en subjektiv opplevelse av rastløshet, vansker med å slå seg til ro og dysfori ved inaktivitet.

c. Impulsivitet: Raske humørsvingninger fra depresjon til fornøyelse. Irritabilitet og raseriutbrudd som kan påvirke personlige forhold. Liten evne til å organisere og planlegge, oppgaver kan ende ukomplette. Vansker med tidsplanlegging. Innordning i gruppearbeid kan være vanskelig. Plutselige etableringer og avslutninger av personlige forhold. Raske og lite gjennomtenkte avgjørelser uten analyse av situasjoner[7].

I undersøkelser basert på selvrapporing av symptomer har man hos voksne funnet følgende: 74% rapporterer om motorisk uro begrenset til hender og føtter, 66% har vanskelig for å bli sittende, 60% synes de ofte snakker for mye. 83% har fortsatt vanskelig for å vedholde oppmerksomhet, 94% blir lett distraheret, 91% fullfører ofte ikke oppgaver eller aktiviteter. 67% har vanskelig for å vente på tur, 57% avbryter andre. Dette kan igjen føre til problemer som impulsiv pengebruk og økonomiske problemer, impulsive kommentarer til andre som kan skape relasjonelle problemer på flere arenaer [8]. Mange voksne med ADHD viser seg altså fortsatt å ha med seg mange av symptomene fra barnealder, men det synes kanskje ikke like tydelig for omgivelsene på samme måte. Likevel er dette faktorer som kan være med på å gi voksne med ADHD signifikant funksjonell svekkelse i arbeids- og utdanningssituasjon og i økonomisk og sosial fungering.

Forekomst

Det er kun gjort fire store studier som har fulgt barn med ADHD inn i voksenalder, og studiene viser sprikende resultater, fra 40-66%. Biederman mfl [9] fant i en populasjon at hele 90% hadde fortsatt tegn på ADHD, når kriteriene som ble brukt gikk mer på funksjonelle symptomer. Når man ser på prevalens av voksne med ADHD i den generelle befolkning er det antydnet å være mellom 4-5% [1]. (Det eksisterer nå enighet etter en rekke prevalensstudier om at forekomst blant barn er 3-7% og at dette tallet gjelder for store deler av verden. Tallet har vært vanskelig å anslå fordi metodene for inklusjon, geografisk variasjon, populasjoner studert og uenighet om diagnose blant lærere, foreldre og profesjonelle har ført til ulike svar.)

Når det gjelder forekomst i kjønnsfordeling ser det foreløpig ut til at gutter er overrepresentert med en fordeling på 3-4:1. Dette er også et tall som vedheftes en viss usikkerhet bla. fordi gutter oftere enn jenter har en atferd som fører til legekontakt og behandling i helsevesenet[10].

Komorbiditet

Biederman mfl.[11] fant i en undersøkelse (n = 434) at 34% kvinner med ADHD hadde minst en komorbid tilstand mot 7% i kontrollgruppen, mens det hos menn var tilsvarende henholdsvis 50% og 15%. Det er foretatt mange studier på sammenhengen mellom ADHD og komorbiditet med andre psykiatriske lidelser, og det er ikke lenger tvil om at det er en overhyppighet. Tallene varierer imidlertid betydelig i de ulike undersøkelser, oftest med

høyere andel i materialer fra pasienter henvist til klinikker enn samfunnsundersøkelser. De tilstandene som viser overhyppighet i tilknytning til ADHD og deres forekomst er følgende:

Atferdsforstyrrelse: Inndeles i opposisjonell atferdsforstyrrelse (oppositional defiant disorder/ODD) og usosialisert atferdsforstyrrelse (conduct disorder /CD). ODD sees ofte hos mindre barn som markert trass og ulydighet med brudd på sosiale forventninger for alderen, mens CD sees hos eldre i form av aggressiv atferd med klare brudd på sosiale forventninger som for eksempel alvorlig skoleskulk, kriminalitet med mer. 24-35% av henviste voksne pasienter med ADHD har ODD og 17-25% har eller har hatt CD i barneår. CD har også sammenheng med antisosial personlighetsforstyrrelse som finnes hos 7- 18% av voksne med ADHD[8].

Rusmisbruk: Hos voksne med ADHD er det vist et overforbruk av rusmidler i forhold til kontroller. Spesielt gjelder dette hos de som har annen komorbiditet som atferdsforstyrrelse, depresjon og angst[8]. Wilens mfl. laget et sammendrag av studier på rusmisbruk hos voksne i 1995 og fant at alkoholmisbruk nådde 17-45% og 9-30% for andre rusmidler[12].

Angst. For voksne er tallene 24-43%[8].

Depresjon. 16-31% av voksne med ADHD har også depresjoner, mens dystymi opptrer hos 19-37%. Dette er tall fra henviste pasienter[8].

Tvangslidelse/obsessive compulsive disorder, OCD. Det ser ikke ut til at denne lidelsen er overrepresentert hos personer med ADHD med mindre de også har Tourette syndrom eller tics i tillegg[8].

Lærevansker. Dette er vansker som staveforstyrrelse, regneforstyrrelse, forstyrrelse av tale og språk eller blandet. Alt etter hvilke kriterier som brukes varierer forekomsten av lærevansker hos barn fra 20-60%. 20-30% har problemer med lesing, skriving eller matematikk. Lesevansker er den vanligste av lærevanskene og utgjør 80%. Det er få undersøkelser på hvordan dette utvikler seg hos voksne[13].

I det norske materialet[2] (n = 262) fant man følgende hva gjelder komorbiditet:

	I barne og skolealder		I ungdom og voksenalder	
	Antall	prosent	Antall	prosent
Atferdsvansker	92	35,1%	77	29,4%
Rus	14	5,3%	69	26,3%
Kriminalitet	10	3,8%	33	12,3%
Voldsbruk	13	5,0%	28	10,7%
Skulking	16	6,1%	17	6,5%
Spesifikke lærevansker	80	30,5%	79	30,2%
Generelle lærevansker	24	9,1%	23	8,8%
Sengevæting	9	3,4%	3	1,1%

Figur 5: Tilleggsproblemer hos voksne og barn i en norsk populasjon. (n= 262)

Sammenlignet med funnene referert fra utenlandsk litteratur, stemmer disse tallene fra den norske populasjonen godt overens. Når det gjelder psykiatrisk komorbiditet fant de følgende tall i samme norske populasjon. (tabell 2)

Psykiatrisk tilleggspørsmål	Antall	Prosent
Psykiatrisk komorbiditet (nå/tidl)	193	73,7%
Affektiv lidelse	140	53,4%
Angstlidelse	77	29,4%
Tvangslidelse	25	9,5%
Psykose	13	5,0%
Personlighetsforstyrrelse (PF)	50	19,1%
Emosjonell ustabil PF	17	6,5%
Dyssosial PF	14	5,3%
Rusmiddelbruk	90	34,4%
Alkohol	56	21,4%
Narkotika	61	23,3%
Medikament	22	8,4%
Spiseforstyrrelse	17	6,5%
Anorexia nervosa	3	1,1%
Bulimia nervosa	4	1,5%

Figur 3: Psykiatriske tilleggspørsmål i en norsk populasjon. (n=262)

Her ser vi at tallet for total psykiatrisk komorbiditet er høyere enn referert over fra annen litteratur. Det kan komme av at diagnosekriteriene har vært strengere bedømt i over nevnte litteratur enn i det norske materialet, eller at populasjonene er ulikt selektert.

Når det gjelder komorbiditet er det også funnet forskjeller på de ulike gruppene av ADHD; Murphy mfl[14] fant i sin studie at pasienter med kombinert type ADHD oftere hadde ODD, hadde hatt suicidforsøk og vært arrestert enn de med uoppmerksom type. Begge typer hadde forøvrig mindre utdanning, fått mer spesialundervisning, tidligere mottatt mer psykiatrisk medikasjon og behandling enn kontrollene.

Kjønnsforskjeller

Til tross for at det finnes mange studier foretatt på gutter, foreligger det fortsatt bare en brøkdell av studier på jenter. Det er først siden begynnelsen av 90-tallet man ble klar over at ADHD var en forstyrrelse som også kunne ramme jenter. Det er fortsatt noe motstridene resultater i materialer som foreligger, men sammenlignet med gutter ser det ut til at jenter med ADHD i større grad

- har den uoppmerksomme typen,
- viser mindre aggressivitet og atferdsproblemer,
- har mindre læringsproblemer,
- mindre rusmisbruk og regelbrudd og
- lavere forekomst av avvikende motorisk aktivitet.

Sammenlignet med jenter uten ADHD viser de høyere konfliktnivå, har vanskeligere for å beholde vennskap over tid og viser høyere aggresjonsnivå[10]. Berit Langlete skriver i boken "Barn og unge med ADHD" [15] hvordan de tre typene ADHD ofte arter seg hos jenter:

- Den hyperaktive/impulsive jenta - kan virke "guttete", leker helst fysisk, er lite opptatt av tradisjonelle jenteleker, leker med gutter, virker uorganisert og uhøflig men er ofte mer samarbeidsvillig med skolearbeid enn gutter med ADHD.
- De som har oppmerksomhetsvansker kan være ganske annerledes ved at de ofte er tilbakeholdne, sjenerte, dagdrømmende, men også uorganiserte. Synes ofte skolearbeid kan oppleves overveldende, og kan ha problemer med å få det gjort uten at voksne motiverer.
- Jenter med kombinert type har ofte høyt tempo, avbryter andre, er snakkesalige, har organiseringsvansker og større sjans for å ustette seg for rusmidler og tidligere seksuell debut.

I en studie fra 2004 hvor de ønsket å studere kjønnsforskjeller på AD/HD symptomer hos voksne[11], fant de ingen forskjell i kjønn bortsett fra punktet ”snakker for mye” hvor det var signifikant kvinnelig overvekt. Det viste seg også at fordeling av de tre typene ADHD var likt i kjønn. For komorbiditet viste kvinner imidlertid signifikant mindre andel rusmisbruk og antisosial personlighetsforstyrrelse. Den samme undersøkelsen tok også for seg mål på funksjon, hvor det var signifikant færre kvinner enn menn med ADHD som hadde gått i spesialklasse og gått klasser om igjen. Likevel hadde både menn og kvinner hadde signifikant lavere GAF score enn kontroll-personene, mens det var ingen forskjell i funksjon mellom kjønnene.

Årsaksteorier

En enkelt årsak til ADHD er ennå ikke påvist, men den kvantitativt viktigste grunnleggende faktor antar man i dag er genetisk. Man tror også skader i sentralnervesystemet kan gi de samme symptomene, men denne gruppen antas å utgjøre langt færre enn der årsaken skyldes genetikk.

Genetiske faktorer: Hittil er arv den beste forklaringsmodellen på årsaken til ADHD når man ser på forskningsresultater. Det er ikke på nåværende tidspunkt funnet hva i genene som er avvikende. Enighet om at noe genetisk må ligge bak baserer seg på mange studier over flere år som har tatt for seg slektskap og forekomst, tvillingstudier, og adopsjonsstudier. Det viser seg at mellom 10-35% av nær familie til barn med ADHD også har det, mens det er 32% sannsynlighet at et søsken av et barn med ADHD har det. Dersom en forelder har ADHD er risiko for barnet 57%. I tvillingstudiene sammenligner man forekomst for monozygote og dizygot tvillingpar der begge tvillinger får ADHD. Det man har funnet er at ca 70-95% av begge monozygote tvillinger får det, men bare ca 29% av de dizygot tvillingene – noe som tyder på at årsaken nettopp skyldes de delte genene hos de monozygote tvillingene. Senere molekylærgenetisk forskning antar også at mer enn et gen er involvert i utvikling av ADHD. Man antar at dopaminomsetning i hjernen har en betydning fordi dopaminagonister og reopptakshemmere har en klinisk virkning (blant annet sentralstimulerende medikasjon), og fordi de anatomiske områdene som ser ut til å være rammet administrerer dopamin. Av 5 ulike dopaminformer og 4 dopaminreseptorer identifisert, er det bare en av dopaminreseptorene som har vist avvikende funn i flere studier; nemlig polymorfisme i DRD4 genet som koder for D4 dopaminreseptoren. Den molekylærgenetiske forskningen er ennå akkurat påbegynt og er høyst usikker[16].

Skader. Det er vist gjennom flere studier at hjerneskader (infeksjoner, traumer, hypoxiskader) er assosiert med økt risiko for utvikling av oppmerksomhetsvansker og hyperaktivitet, men flertall med ADHD har imidlertid aldri vært utsatt for dette.

Komplikasjoner i svangerskap og fødsel har også vært en mye studert årsaksforklaring til ADHD symptomer. Lav fødselsvekt, ung alder hos mor og stress under svangerskapet er blant temaene som er forsket på. Det er foreløpig ikke enighet om slike faktorer har en betydning[16]. En norsk undersøkelse av for tidlig fødte barn har vist at det finnes overhyppighet av ADHD symptomer sammenlignet med fullbårne[3].

Årsaken til at man ser ADHD symptomer som følge av både genetiske avvik og skader skyldes trolig en felles dysfunksjon i sentralnervesystemet som kan forårsakes av begge disse faktorene. Hva denne dysfunksjonen går ut på vet man altså ikke sikkert i dag. Man antar imidlertid det kan skyldes en mangel eller dysfunksjon av dopamin og noradrenalin –

omsetningen i visse deler av hjernen, og at de sannsynligvis virker på samme signalveier i nervesystemet[16].

II. DATAINNSAMLING

Begrensninger i søket etter studier var:

1. **Populasjon:** Voksne pasienter med ADHD
2. **Effekt mål:** Symptombedring av hyperaktivitet, oppmerksomhetssvikt og impulsivitet målt med anerkjente måleverktøy for denne pasientgruppen, og antall respondere.
4. **Studiedesign:** Fortrinnsvis RCT (randomiserte kontrollerte studier) der det foreligger.

Datainnsamlingen har hovedsaklig foregått ved søking i databasene Cochrane Library, Pubmed, Medline, PsycINFO. Benyttede kombinasjoner av søkeord var:

- (ADHD) OR (attention deficit hyperactivity disorder) OR (AD/HD) OR (attention-deficit/hyperactivity disorder),

AND

- (treatment)OR (alternative treatment) OR (non-medical treatment) OR (stimulant*) OR (atomoxetine) OR (homeopat*) OR (psychosocial treatment) OR (antidepress*) OR (bupropion) OR(amphetamine*)

AND

- adult*.

Har videre benyttet meg av kryssreferanser i gode artikler, spesielt systematiske oversikter/review artikler for å komme videre innenfor de ulike tema. Har også brukt den norske søkemotoren google.no med de samme søkeordene for å få ideer om hvilke behandlinger som har interesse mer generelt i befolkningen. Jeg har kun brukt engelskspråklige og norske kilder, dessuten er kildene begrenset til de som ligger tilgjengelig i fullversjon i databasene. For stoff til innledningen har jeg dessuten brukt boklitteratur og rapport fra sosial og helsedirektoratet. Det fantes flere studier på medikamentell behandling og komorbid rusmisbruk, disse har jeg utelatt for å unngå forvirrende faktorer av resultatene.

III. FUNN I LITTERATUREN OM BEHANDLINGSMÅTER.

Under følger en introduksjon av de ulike behandlinger, samt hva jeg kunne finne av studier i litteraturen som oppfylte mine kriterier. Deretter følger oversikts- tabeller over funn for hver enkelt behandling, først for effekt og deretter bivirkninger.

MEDIKAMENTELL BEHANDLING.

Sentralstimulerende.

Metylfenidat

Den første studien på metylfenidat hos voksne som jeg kunne finne, gikk tilbake til 1976. (Woods mfl)[17]. Deretter refererer jeg til studier tilgjengelig frem til 2009. (Tabell 1) For metylfenidat er det også foretatt en metaanalyse i 2004 (Faraone mfl.)[18], samt en indirekte metaanalyse fra 2008 (Peterson mfl)[19]. (Tabell 1-2)

Amfetamin- preparater

Amfetamin består av to optiske enantiomerer; dexamfetamin og levo-amfetamin [20].

- **Deksamfetamin** (*Dexedrine, Dexamine, Dexamin, Metamina*) Er en undergruppe av amfetaminer.
Den første studien på voksne ble foretatt av Paterson et al. i 1999 [21], deretter er det foretatt kun en ytterligere studie i 2005[22]. (Tabell 3-4)
- **Racemisk amfetamin** er en blanding av like mengder deks- og levo-amfetamin.
(*benzedrine, amfetaminsulfat, dexamin«apotek»*).
- **Kombinasjon racemisk amfetamin og deksamfetamin. (Eng. mixed amphetamine salts)** (*Adderal*) Inneholder ulike salter av både racemisk amfetamin og deksamfetamin. På denne typen medikament fant jeg tre studier foretatt i tidsrommet 2001-2008. (Tabell 5-6)

Av sentralstimulerende medikasjon av ADHD i Norge finnes: (september 2006)[3]

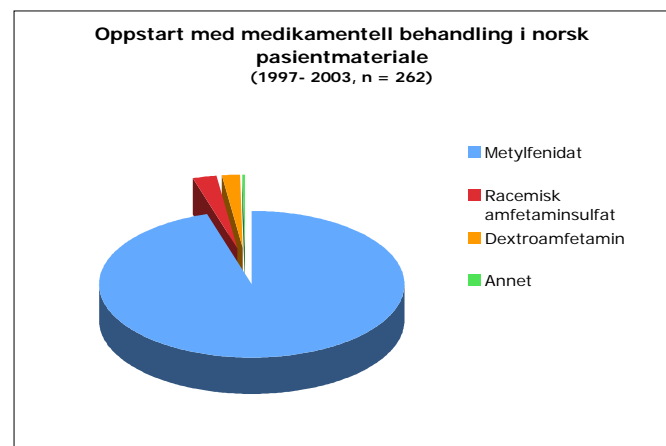
Metylfenidat: Ritalin, Concerta og Equasym.

Dekstroamfetamin: Dexedrin, Dexamin og Metamina. Disse må skaffes på registreringsfritak.

Racemisk amfetamin: Racemisk amfetamin inneholder 50 % deksamfetamin (høyredreie) og 50 % av den langt mindre potente venstredreide formen.

Ved oppstart av medikamentell behandling via Sakkyndig team (1997-2003, n= 262) var det 95.2% som startet på metylfenidat, 2.6% på racemisk amfetaminsulfat, 2% dextroamfetamin og 0.2% annet. (Se figur til høyre, figur 4.)

Figur 4 →



Sentralstimulerende medikamenter har sin virkning ved at de øker tilgang på noradrenalin og dopamin i synapsespalten. At sentralstimulerende skulle ha en virkning på de aktuelle symptomene, ble oppdaget ved en tilfeldighet i 1937. Psykiateren Bradley som jobbet med hjerneskadde barn på et barnehjem i Rhode Island, behandlet hodepine med benzedrin (amfetamin) og så at barna som tidligere hadde konsentrasjonsvansker og hyperaktivitet endret atferd. I 1960 ble så første dobbelt blinde placebo kontrollerte studie foretatt som bekreftet funnene til Bradley, og siden har over 200 randomiserte kontrollerte studier gjort det samme - på barn. Disse studiene har vist en bedring i ADHD symptomer på 73-77%[23]. I Norge har metylfenidat blitt benyttet på barn fra 1950 tallet[3].

Om bruk av sentralstimulerende medikasjon til voksne med ADHD i Norge: Til tross for mangeårig bruk av sentralstimulerende hos norske barn med ADHD, gikk det av flere grunner betydelig med tid før også voksne kunne benytte seg av dem. Det var på slutten av 1990 tallet det ble utøvet et press på norske myndigheter for å tillate stimulantbehandling på voksne, og i 1997 ble det innvilget et lovforslag i Stortinget om utprøvede behandling [6] under bestemte betingelser som omtalt videre;

Behandling med sentralstimulerende midler er svært strengt regulert i Norge fordi disse her er registrert som narkotika. Da slike medikamenter etter politisk vedtak ble tillatt for voksne i 1997, opprettet Tilsynsmyndighetene samme år midlertidige regionale ressursteam; "Sakkyndige team for hyperkinetisk forstyrrelse/ ADHD" for de ulike helseregionene Bergen, Trondheim og Oslo. Teamene skulle kvalitetssikre behandlingen med sentralstimulerende midler, sikre at myndighetene kunne holde streng kontroll med behandlingen som var relativt ny internasjonalt og sparsomt dokumentert, gi myndighetene faglige råd om utprøvingen, gi behandlende leger råd med individuelle pasienter og gi undervisning til helsevesenet. I praksis fungerte det slik at leger som ønsket oppstart med behandling av sentralstimulerende midler på sin pasient måtte søke Sakkyndig team om tillatelse – altså måtte alle pasienter over 18 år innsøkes via Sakkyndige team i sin helseregion før medikamentoppstart. Vedlagte pasientopplysninger fra lege skulle dermed danne grunnlaget for det sakkyndige teams avgjørelse. Det aktuelle tidsrommet for prøveperioden var oktober 1997 til august 2003, og det ble mottatt 2516 henvisninger på landsbasis.

Blant de som fullførte behandling med sentralstimulerende i minst 2 år (n=248), var det 75% av pasientene som brukte mindre doser enn 65mg/dag, 5,5% oversteg den anbefalte døgndosen på 80mg/døgn.

Ikke - sentralstimulerende

Atomoksetin (*Strattera*) er en selektiv reopptakshemmer av noradrenalin(SNRI) som først ble testet ut, men vist seg ueffektivt som antidepressiva. Den første studien foretatt på voksne med ADHD var i 1998 (Spencer mfl[24]), og da medikamentet både viste effekt på symptomene og samtidig lite bivirkninger ble det foretatt en ny mer omfattende studie i 2003 (Michelson mfl) [25]. Den seneste studien er fra 2009[46]. (Tabell 7-8).

Bupropion er et medikament som klassifiseres som atypisk antidepressiva, og brukes dessuten klinisk som røykeavvenningsmiddel. Fysiologisk er det en selektiv hemmer av reopptak av dopamin og noradrenalin. Det er foretatt 4 RCT på voksne[26-29]. (Tabell 9-10).

PSYKOSOSIAL BEHANDLING

Dette er en ikke-medikamentell behandling som fokuserer på atferds- og miljøtiltak. De psykososiale intervensjonene foregår enten på individuell basis eller oftere gruppevis. Inntil nylig har det eksistert lite evidensbasert materiale på psykososial behandling hos voksne, og det har kun bestått av kliniske bedømmelser og små materialer. Hesslinger mfl [30] (2002) foretok en liten kontrollert ikke-randomisert studie (n =15), som var med å danne grunnlaget for de senere randomiserte kontrollerte studiene. Det foreligger i dag så vidt jeg vet 3 randomiserte kontrollerte studier (Stevenson mfl. 2002, Stevenson mfl. 2003 og Safren mfl. 2005) [31-33]. Det er også foretatt flere åpne studier. (Tabell 11).

ANDRE BEHANDLINGSFORMER

Når det gjelder andre utprøvde behandlingsformer kan nevnes **biofeedback** som er en måte å lære hjernen riktige tankemønstre via endring av dens bølgeaktivitet [34].Den første pilotstudie ble foretatt i 1976 (Lubar & Shouse), men videre er det ikke foretatt RCT på voksne. Når det gjelder **homøopati** kunne jeg ikke finne noen studier hvor det er utøvet på voksne med ADHD. Det er flere studier som har vist at personer med ADHD har en lavere konsentrasjon av **fettsyrer** i blodet enn resten av befolkningen. Dette dreier seg spesielt om omega-3 fettsyrer som EPA og DHA som må tilføres utenfra hos mennesker, og som finnes naturlig i fisk og sjømat[35]. Flere studier er foretatt for å prøve å finne om tilførsel av disse fettsyrene bedrer symptomer på ADHD, men det foreligger kun studier på barn hittil.

Studie	Antall deltagere (% menn)	Alder Gjenomsnitt (Spredning)	Studiedesign	Annet	Varighet (uker)	Dose mg/dag gjennomsnitt (spredning)	Type sentral – stimulerende	Respondere aktivt beh. (Respondere placebo gruppe)	Responsmål	Effekt – størrelse
Wood mfl. (1976) (kun abstract)	11	28	Blindet placebo crossover	Forsøk bl.a. for å verifisere MBD som voksen-diagnose	4	23.5 (20 – 60)	Metylfenidat	53 %		
Mattes mfl. (1984) (kun abstract) [36]	26	32 (18 -45)	RCT Blindet placebo crossover	Hadde bl.a. til hensikt å verifisere ADD som voksen-diagnose.	6	48 (10 - 60)	Metylfenidat	25 %	Global improvement	1.3
Wender mfl. (1985) (kun abstract) [37]	37 (54)	31 (± 6.7)	RCT Blindet placebo crossover		5	48 (10 – 80)	Metylfenidat	57 % (11%)	1)Global rating 2) Global Assessment Scale	1) 0.3 2) 0.9
Gualtieri mfl. (1985) [38]	22 (64)	27.5 (18 -38)	RCT Blindet placebo crossover	Det er fortsatt usikkerhet omkring diagnose. Opplevtes som utprøvende medikasjon.	5 dager	(0,1 – 2 mg/kg/ dag)	Metylfenidat	moderat	ADHD symptomer (selvrapport)	0.3
Spencer mfl. (1995) (kun abstract) [39]	23 (43)	40 (19 -56)	RCT Blindet placebo crossover		7	1.0 mg/kg/dag	Metylfenidat	78 % (4 %) p<0.0001	1)ADHD-rs-H 2)ADHD-rs- I 3)ADHD-rs-In	1) 1.1 2) 2.3 3) 0.5

Studie	Antall deltagere (% menn)	Alder Gjennomsnitt (spredning)	Studie design	Annet	Varihet (uker)	Dose mg/dag (gjennomsnitt og spredning)	Type sentral – stimulerende	Responsmål	Respondere aktiv beh. (Respondere placebo - gruppe)	Effekt - størrelse
Kuperman mfl. (2001) (kun abstract) [26]	30 (71)	32 (18-69)	RCT paralellgruppe.		7	Opptil 0.9 mg/kg/dag	Metylfenidat- bupropion- placebo	1) ADHD rating scale (selvrapport)		1) -0.2
Kooij mfl. (2004) [40]	45 (53.3)	39 (20-56)	RCT Placebo crossover	Dropout pga bivirkninger 0. Redusert dose av samme årsak 18% beh.gr. vs 0 i placebogruppe.	3	0.95 mg/kg/døgn i gjennomsnitt (0.54-1.04)	Metylfenidat IR	1) DSM-IV ≥30% reduksjon 2) CGI-I ₂ peng reduksjon i 3) SDS 4) GAF	1) 42% (13%) p=0.11 2) 51% (18%) p=0.11 3) signifikant 4) ikke signifikant	1) - 2) - 3) - 4) -
Spencer, Biederman mfl. (2005) [41]	146 (58)	(19- 60) Beh. gr: 35.6 Placebogr: 40.3	RCT Placebo paralellgruppe		6	Opptil 1.3 mg/kg/døgn (1.1±0.24 mg/kg/døgn)	Metylfenidat – IR (immediate release)	1) CGI poeng reduksjon 2) AISRS reduksjon 30% %)	1) 76% (19) p < 0.0001	2) 1.41
Biederman, Mick mfl. (2006) [42]	141 (52)	(19 – 60) Beh.gr: 32.7 Placebogr: 37.6	RCT Placebo paralellgruppe		6	Opptil 1.3 mg/kg/døgn (0.99 ± 0.33 mg/kg/døgn)	Metylfenidat OROS (langtids – virkende.)	1) CGI poeng reduksjon ≥ 2 2) AISRS reduksjon 30%	1 og 2) 66 % (39 %) p = 0.002	1) – 2) –
Spencer mfl. (2007) [43]	184 (57)	38.8 (38.1)	RCT	*Alle unntatt 20 mg signifikant ifht placebo på CGI.	5	20/30/40 (fiksert dose)	Dexmetyl- fenidat – ER* (langtids- virkende)	1) ADHD-RS 2) CGI-I	2) placebo:26.4%, 20mg:47.4, 30mg:37%, 40mg: 55.6% *	1) 20mg: 0.53, 30 mg:0.49, 40mg: 0.83
Rösler mfl. (2009) [44]	359 (50)	35.2 (33.8)	RCT Placebo paralellgruppe	24% vs 43% dropout i behandlings/ placebogruppe.	24	0.55 mg/kg/døgn	Metylfenidat- ER *	1) WRAADDS reduksjon 2) CGI ≥30% 3) CAARS-S	1) 61% (42%) p= 0.001 2) 55% (37%) p= 0.0003	1) 0.39 3) 0.28

TABELL 1. METYLFENIDAT . * (extended release = langtidsvirkende.)

	Effekt - størrelse	
	-	
	1) 0.8 (gjennomsnitt av alle 3 doser) 2) -	
I II	-	

Studie	Antall deltagere (% menn)	Alder Gjennomsnitt (spredning)	Studie-design	Annet	Varighet	Intervensjon	Gjennomsnitt dose. mg/døgn (spredning)	Respons - mål	Respondere aktiv beh. (placebogruppe) ELLER [signifikansnivå ved før- og etter verdi ved ukontrollert studier]	Effekt - størrelse
Paterson mfl. 1999	45 (60)	35.5 (19-57)	RCT	Begge grupper signifikant bedre ADHD symptomer	6 uker	Deksamfetamin - placebo	(5-35)	1) ADHD-RS 2) CGI	1) signifikant p<.001 2) 58% (9.5%) p<.001	1) - 2) -
Weiss mfl. 2006	98	37.5	RCT		20 uker	Psykoterapi (9xindividualterapi) + dextroamfetamin og/eller paroxetine.	Paroxetine max 40, dextroamf.max 40.	1)ADHD-RS 2) CGI	Dextroamf (n=14) 85.7% Kombinert(n=15) 66.7% Paroxetine (n=15) 20% Placebo (n=20) 21% Signifikant forskjell sentralstim/placebo.	1) - 2) -

TABELL 3. DEKSAMFETAMIN

Antall deltagere (% menn)	Alder Gjennomsnitt (spredning)	Studiedesign	Behandling	Variighet	Dose mg/dag Gjennomsnitt (spredning)	Responsmål	Response aktiv behandling (placebo) Eventuelt signifikansnivå dersom kun det er oppgitt.	Effekt – størrelse
22 (45)	34 (19-60)	Blindet placebo crossover	Atomoxetine- placebo	7 uker, 3 uker aktiv behandling	76	1) $\geq 30\%$ avhengighet i	1) 52% (9.5%) p<0.01	1) -
536 (studie I: 64.5) (studie II: 64.3)	Gjennomsnitt Studie I: 40 Studie II: 42	RCT	Atomoxetine - placebo	10 uker	60, 90 og 120 mg/døgn; flest på 90mg.	1) CAARS -I 2) CAARS-S	1) I: p= 0.005 II: p=0.002 2) I: p= 0.002 II: p= 0.08	Studie I: 0.35 Studie II: 0.40
206 (50%)	37.5 (18-54)	RCT	Atomoxetine - placebo	6 mnd	84.5 (25-100)	1) AISRS 2) CAARS-I 3) CGI-ADHD-S 4) AAQoL	1) p= 0.002 2) p=0.001 3) p= 0.010 4) p= .005	1) - 2) - 3) - 4) -

TABELL 7. ATOMOKSETIN.

Studie (år)	Spencer mfl. (1998)	Michelson mfl. (2003) (2 studier)	Adler mfl. (2009)	
--------------------	------------------------	--	----------------------	--

Studie	Antall deltagere (% menn)	Alder Gjennomsnitt (spredning)	Studie-design	Annet	Variighet	Intervensjon	Gjennomsnitt dose, mg/døgn (spredning)	Respons - mål	Respondere aktivt beh. (placebogruppe) ELLERsignifikansnivå ved før- og etter verdi.	Effekt – størrelse
Kupermann mfl. 2001	30 (71)	32 (18-60)	RCT	Bupropion SR, dvs korttidsvirkende.	7 uker	Metylfenidat – bupropion-placebo	Maxdose 200 + 100	1) CGI	1) bupropion 64%, metylphenidat 50%, placebo 27% → p= .14, ikke signifikant.	1) -
Wilens mfl. 2001	40 (55)	38 (20-59)	RCT	Bupropion SR, dvs korttidsvirkende.	6 uker	Bupropion-placebo	362 (200-400)	1) ≥30% reduksjon i ADHD-RS 2) CGI	1) 42% (24%) P= .05 2) 52% (11%) p= .007	1) - 2) -
Wilens mfl. 2005	162 (60)	40 (18-60)	RCT	Bupropion XL, dvs gradvis/langvarig frigjøring.	8 uker	Bupropion-placebo	363 (150 -450)	1) ≥30% reduksjon i ADHD-RS 2) CGI 3) CAARS- S:S 4) CAARS-O:S	1) 53% (31%) p= 0.004 2) 37% (18%) p= 0.006 3) signifikant forskjell 4) signifikant forskjell	1) 0.6 2) - 3) - 4) -
Reimherr mfl. 2005	59 (73)	34	RCT	Bupropion SR, dvs korttidsvirkende.	6 uker	Bupropion-placebo	298, maxdose 400	1) ≥ 50% reduksjon i WRAADDS 2) CGI-I 3) WRAADDS total	1) 66% (19%) p < 0.05 2) 69% (37%) p= 0.15 3) ikke signifikant	1) - 2) - 3) -

TABELL 9. BUPROPION

Studie	Antall deltagere (% menn)	Alder Gjennomsnitt (spredning)	Studiedesign	Annet	Variighet behandling (oppfølging)	Intervensjon	Samtidig medisinerter Intervensjonsgr. (placebogruppe)	Responsmål	Respondere aktivt beh. (placebogruppe) ELLER signifikansnivå ved før- og etter verdi.	Effektstørrelse
Hesslinger mfl. 2002	15 (67)	32 (18-53)	Ikke randomisert, kontrollert. (venteliste-kontroller som ble anbefalt sentral – stimulerende)		3 mnd	Gruppemøter 2t x 13 over 3 mnd, ledet av psykolog + hjemme – oppgaver.	Metylfenidat: 3 Antidepressiva: 1 stoppet underveis.	1)ADHD-CL 2)SCL-16 3) VAS 4) BDI	1) p = 0.001 2) p = 0.02 3) p = 0.01 4) p = 0.05	1) 2.22 2) 1.35 3) 2.09 4) 0.99
Stevenson mfl 2002	43 (67)	36	RCT (mot venteliste – kontroller)		8 uker oppfølging etter 2 mnd og 1 år	Gruppemøter ledet av psykolog 2t/uke. Hjemme -oppgaver, støtteperson, arbeidsbok.	50% (62%)	1)DSM-III-ADHD 2)Adult organization scale 3)DLSEM-(self-esteem) 4) STAXI (anger)	1) uke 8: 36% 2mnd: 55%. 1 år: 50%. 2)uke 8: 9% 2mnd: 22% 1år: 17%	1) 1.4 2) 1.2 3) – 4) 0.5
Stevenson mfl 2003	35 (63)	38	RCT (venteliste-kontroller)		8 uker Follow up etter 2 mnd.	Self- help programme; 3 opplæringsesjoner, selvhjelpsbok, personlig coach.	65% (67%)	1) DSM-IV-ADHD	1) uke 8: 47% 2 mnd: 36%	1) -
Safren mfl. 2005	31 (45)	45.5	RCT (Kognitiv terapi + farmakoterapi versus farmakoterapi alene.)		usikkert	Intervensjons-gruppe: 3 obligatoriske moduler + 3 valgfrie ledet av psykolog. Se teksten.	Usikkert antall. Alle medisinerter stabilisert på forhånd.	1) CGI 2) ADHD- RS	Psykoterapi + medikasjon 56% Kun psykoterapi 13%	1) 1.4 2) 1.2

Studie	Antall deltagere (% menn)	Alder Gjennomsnitt (spredning)	Studiedesign	Annet	Variighet	Intervensjon	Samtidig medisiner	Respons - mål	Respondere aktiv beh. (placebogruppe) ELLER signifikansnivå ved før- og etter verdi.	Effekt – størrelse
Rostain, Ramsay, 2006	43 (74.4)	30.8	Åpen, ukontrollert	Relativt høyt Utdannede. Godt motiverte.	6 mnd	CBT. Individuelle terapi 13 x 50 min+ medikasjon.	100%	1) BADDSS 2) CGI 3) CGI-A Mfi på komorbiditet	1) 81% 2) 54% 3) 74%	1) 0.91 2) 1.08 3) 1.29
Solanto mfl. 2007 [54]	30 (40)	40.97 (23-65)	Åpen, ukontrollert	Velutdannede deltagere. 10% hadde 3 eller flere fravær.	8 eller 12 uker x 2 timer	Kognitiv terapi. (MCT) 5-8 deltagere pr. gruppe. Psykologledet. Hjemmeoppgaver. Temaer: tidsbruk, oppgaveløsning, oranisering, planlegging mm.	70%	1) CAARS-S-L 2) BADDSS: total 3) ON-TOP (alle selv-rapportering)	1) Uoppmerksomhet p < 0.001. Hyp/impulsivitet p > 0.1 2) p < 0.001. 3) p < 0.001	1) 0.588 2) 0.669 3) 0.615
Philipsen mfl. 2007 [53]	66 (60)	35.8 (18-53)	Åpen, ukontrollert	Medisinerte pasienter profiterte ikke mer på behandling.	13 uker x 2 timer	Kognitiv terapi, gruppebehandling. Ledet av terapeut som behersket CBT og DBT.	67%	1) ADHD-CL 2) BDI 3) SCL-90 4) VAS	1) p < 0.001 2) p < 0.001 3) p < 0.001 4) p < 0.001	1) 0.411 2) 0.217 3) 0.314 4) 0.475
Virta mfl. 2008	29	31 (18-45)	Åpen. Crossover-kontrollert.	Oppmøte 86% Selvevaluering 97% mild el. moderat bedring.	10 uker	CBT. Gruppebehandling. 6-8 deltagere pr gruppe.	66%	1) DSM IV-total 2) BDI II 3) SCL-16 4) BADDSS	Selvrappotering: 1) 21% 2) 52% 3) 34% 4) 28%	1) - 2) 0.1 3) 0.18 4) 0.22

TABELL 11. PSYKOTERAPI CBT = Cognitive behavioural therapy. MCT = meta-cognitive-treatment. DBT = dielectical- cognitive- therapy.

TABELL 2. BIVIRKNINGER AV METYLFENIDAT

Prosentandel med aktuell bivirkning i intervensjonsgruppe og (placebogruppe).

<i>Studie</i> <i>Bivirkning</i>	<i>Kooij mfl.</i> <i>2004</i> <i>N= 45</i> <i>3 uker</i>	<i>Biederman</i> <i>mfl.</i> <i>2005</i> <i>N = 67 (74)</i> <i>6 uker</i>	<i>Spencer mfl.</i> <i>2006</i> <i>N = 104 (42)</i> <i>6 uker</i>	<i>Spencer mfl.</i> <i>2007</i> <i>N = 54</i> <i>(40mg-gruppe)</i> <i>5 uker</i>	<i>Rösler mfl.</i> <i>2009</i> <i>N= 359</i> <i>24 uker</i>
Søvnvansker	33(22) p=.27 ikke signifikant	18 (5) p= .02 signifikant	24 (17) p= .33 Ikke signifikant	16 (11) Ikke signifikant	25(18) signifikant
Hodepine	16(4) p=.18 ikke signifikant	31 (30) p= .8 Ikke signifikant	41 (40) p= .92 ikke signifikant	32(19) Ikke signifikant	-
Nedsatt appetitt	22(4) p=.039 signifikant	34 (3) p< .001 signifikant	27 (7) p=.01 signifikant	18(11) Ikke signifikant	38(13) signifikant
Munntørhet	24(7) p=.06 ikke signifikant	34 (7) p< .001 signifikant	35 (0) p=.001 signifikant	16(4) p<.05 signifikant	30(16) signifikant
Gastro- intestinale plager	13(4) p=.22 ikke signifikant	28 (14) p= .03 signifikant	7 (7) p=.93 Ikke signifikant	-	(Mer i placebo gruppen)
Spenning i kroppen (eng: jitteriness)	-	18 (0) p<.001 signifikant	-	12(2) p<.05 signifikant	-
Depresjon	-	8 (0) p=.02 signifikant	-	-	-
Kardio- vaskulære	-	9 (1) p=.04 signifikant	-	-	23(9) (palpitasjoner) signifikant
Agitasjon	-	7 (8) P=.09 Ikke signifikant	-	-	-
Svimmelhet	16(7) p=.34 ikke signifikant	7 (0) p=.02 signifikant	-	-	-
Angst	-	6 (0) p=.03 signifikant	-	-	-

Tics	7(2) p=.50 ikke signifikant	3 (0) p=.01 signifikant	-	-	-
Vekttap	-1.7 kg mer i behandlingsgr. p<.001 signifikant	2.7 ± 1.9kg (0.3± 1.7 kg) p<.001 signifikant	Gjennomsn. 2.4 kg p<.001 signifikant	1.4 kg (0.1 kg) (Var ikke doseavhengig) Ikke signifikant	1 kg (0.7kg) p= .86 Ikke signifikant
Forhøyet diastolisk BT	Ingen forskjell Ikke signifikant	8 (1) p=.07 Ikke signifikant	128 ±12 (126 ±14) p=.10 Ikke signifikant	 Ikke signifikant	78 ±9 (78 ±10) p=.2688 Ikke signifikant
Forhøyet systolisk BT	+0.13mmHg i beh.gr. p=.954 Ikke signifikant	3(1) p= .5 Ikke signifikant	78 ±9 (76 ±9) p<.06 Ikke signifikant	Ikke signifikant	124 ±13 (123 ±15) p=.1243 Ikke signifikant
Forhøyet pulsfrekvens	9(2) p=.25 ikke signifikant	9 (1) p= .04 signifikant	83 ± 13(76 ± 13) p<.001 signifikant	20mg:3.1/min p=.0269 30mg: 4.3/min p=.0068 40mg:6/min p= .0002 Signifikant NB! Mer ved doseøkning.	Uke 4-18: p=<.0001-.0286 signifikant Uke 24: p= .1169: ikke signifikant
Humør- svingninger	-	1 (0) p= .3 Ikke signifikant	30 (5) p=.001 signifikant	-	-
Kvalme	-	-	14 (7) p= .23 Ikke signifikant	-	9(3)
Forstoppelse	-	-	2 (2) p=.86 Ikke signifikant	-	-
Magesmerter	-	-	8 (7) p=.91 Ikke signifikant	-	-

Diaré	-	-	5 (5) p= .99 Ikke signifikant	-	9(4)
Nedsatt libido	-	-	-	-	11(3) signifikant
Menstruasjons- forstyrrelser	-	-	-	-	11(0) signifikant
Tørste	-	-	-	-	24(12) signifikant
Brystsmerte	-	-	-	-	7(1) Ikke signifikant
Tremor	-	-	-	-	7(0) signifikant

**TABELL 4. BIVIRKNINGER AV
DEKSAMFETAMIN.**

Prosent behandlingsgruppe (placebogruppe)

Studie Bivirkning	Paterson mfl. 1999	Weiss mfl. 2006
Hodepine	-	-
Munntørrhet	-	-
Insomni	-	-
Kvalme	-	-
Nasofaryngitt	-	-
Svimmelhet	-	-
GI- problemer	-	-
Irritabilitet	-	-
Slapphet	-	-
Tinnitus	-	-
Somnolens	-	-
Øvre luftveisinfeksjon	-	-
Brystsmerter	-	-
Forhøyet systolisk BT	Ikke signifikant	Ikke signifikant
Forhøyet diastolisk BT	Ikke signifikant	Ikke signifikant
Vekttap	Signifikant p =.002	Signifikant P=.044
Forhøyet pulsfrekvens	Signifikant P< .001	Signifikant p<.001

TABELL 6. BIVIRKNINGER AV AMFETAMINPREPARATER

% av behandlingsgruppe (placebogruppe)

Studie Bivirkning	Spencer mfl. 2001 N= 27	Weisler mfl. 2006 (60 mg gruppe) N= 255	Spencer mfl. 2008 N= 272
Hodepine	11 (8) p=.56 Ikke signifikant	26 (13) Ikke signifikant	18 (14)
Munntørhet	4(3) p=.32 Ikke signifikant	38 (5) Ikke signifikant	23 (5)
Insomni	10(4) p=.06 Ikke signifikant	26 (13) Ikke signifikant	29 (9)
Kvalme	4(0) p=.32 Ikke signifikant	10(2) Ikke signifikant	7(4)
Nasofaryngitt	0 (4) Ikke signifikant p=.32	-	8 (7)
Svimmelhet	4 (0) Ikke signifikant p=.32	-	6 (6)
GI- problemer	4 (8) Ikke signifikant p=.32	-	39 (16)
Irritabilitet/agitasjon	22(8) p=.05 Signifikant	10(5) Ikke signifikant	10 (4)
Slapphet	4 (4) p>.99 Ikke signifikant	-	-
Depresjon	4 (8) Ikke signifikant p=.32	-	-
Engstelighet	26 (15) p=.18 Ikke signifikant	10(3) Ikke signifikant	7 (3)
Nedsatt matlyst	30 (11) p=.03 signifikant	-	20 (2)
Forhøyet systolisk BT	-	p= .015 signifikant	+1.3mmHg(+0.2mmHg)
Forhøyet diastolisk BT	signifikant	p= .135 Ikke signifikant	+1.8mmHg(+1.1mmHg)
Vekttap	Gjennomsnittlig 1.8 kg, p<.001 signifikant	12 (0) Gjennomsnittlig tap 2.5kg, P<.001 Signifikant	13 (1)
Forhøyet pulsfrekvens	-	p=.025 signifikant	+4.7/min (+0.4/min)

TABELL 8. BIVIRKNINGER AV ATOMOKSETIN.
% av behandlingsgruppe (placebogruppe)

Studie Bivirkning	Spencer mfl. 1998 N= 22	Michelson mfl. 2003 N = 536	Adler mfl. 2009 N= 206
Hodepine	-	-	16(16) p=0.902 Ikke signifikant
Munntørrhet	-	21 (7) p<0.001 Signifikant	28(8) p<0.001 Signifikant
Insomni	Ikke signifikant	21(9) p<0.001 Signifikant	10(9) p= 0.876 Ikke signifikant
Kvalme	-	12(5) p=.003 Signifikant	32(9) p<0.001 Signifikant
Erekttil dysfunksjon	-	10(1) p<0.001 Signifikant	11(3) p= 0.022 Signifikant
Svimmelhet	-	6(2) p=0.15 Ikke signifikant	10(4) p=0.033 Signifikant
Forstoppelse	-	11(4) p=0.002 signifikant	7(3) p=0.096 Ikke signifikant
Irritabilitet	-	-	6(4) p=0.214 Ikke signifikant
Slapphet	-	-	16(8) p=0.011 Signifikant
Diare	-	-	3(6) p=0.2 Ikke signifikant
Vekttap	Signifikant	-	Gj snitt 1.6 kg p< 0.001 Signifikant
Økt hjertefrekvens	Signifikant	Signifikant	p<0.001 Signifikant
Forhøyet systolisk BT	Ikke signifikant	Signifikant i en av studiene	-
Forhøyet diastolisk BT	Ikke signifikant	Ikke signif.	Ikke signif.
Redusert appetitt	-	12(3) p<0.001 Signifikant	14(3) p<0.001 Signifikant
Nedsatt libido	-	7(2) p=0.006 Signifikant	-
Svetteing	-	5(1) p= 0.004 Signifikant	-

TABELL 10. BIVIRKNINGER AV BUPROPION		
% av behandlingsgruppe (placebogruppe)		
Bivirkning \ Studie	Wilens mfl. 2001 N = 40	Wilens mfl. 2005 N= 162
Hodepine	19 (16)	17 (14)
Munntørrhet	10 (0)	12 (5)
Insomni	38 (16)	12(7)
Kvalme	-	9 (4)
Nasofaryngitt	-	9 (2)
Svimmelhet	-	6 (1)
GI- problemer	19 (16)	6 (2) forstoppelse
Irritabilitet	-	6 (2)
Slapphet	-	6 (5)
Tinnitus	-	6 (0)
Somnolens	-	2 (6)
Øvre luftveisinfeksjon	-	2 (6)
Brystmerter	10 (0)	-
Forhøyet systolisk BT	128(125) (p= .41) Ikke signifikant	p= .013 signifikant
Forhøyet diastolisk BT	74(73) p=.88 Ikke signifikant	-
Vekttap	-	-1.1kg (0.1kg) (p < .002) Signifikant
Forhøyet pulsfrekvens	78/min (74/min) p= .18 Ikke signifikant	p= .002

IV. DISKUSJON OG KOMMENTARER TIL FUNN.

Metylfenidat. Metylfenidat er helt åpenbart den behandlingsform som er både kvalitativt og kvantitativt best studert. Den første studien ble foretatt allerede i 1976, og det kommer stadig nye gode RCT som tar for seg bruken av dette medikamentet på voksne med AD/HD. Det er kun foretatt to studier i Europa (Kooij2004[40], Rösler2009[44]), mens den store andelen kontrollerte studier kommer fra en liten gruppe forskere i USA. Studiene som har kommet de siste 5 årene skiller seg ut i forhold til de tidligere på flere måter. Ikke bare er de mer lettlesle med mer grafikk og oversiktlig layout, men de bruker alle en god studiedesign og mer ensartet metodikk som gjør dem sammenlignbare. Som man ser av tabellen (tabell 1) er de første studiene av mer utprøvende art for å se hvorvidt AD/HD (den gangen betegnet med andre navn), kunne være en tilstand også hos voksne. Doseringen i disse studiene var relativt lav og fiksert, noe som står i kontrast til de nyeste studiene hvor man har funnet at individuell dosering etter vekt er mest effektivt for å redusere symptomer. Når det gjelder studiedesign finnes det nå minst 10 RCT, hvor medikamentet er sammenlignet med placebo. Resultatene hva gjelder reduksjon av AD/HD symptomer har i alle studier bortsett fra en [26], vist signifikant bedring. De seneste studiene har konsekvent tatt i bruk effektstørrelse som mål på symptombedring, noe som gjør det lettere å sammenstille effekter på tvers av studiene. Riktignok er dette en parameter som blant annet påvirkes av forholdet mellom respons i placebogruppen og behandlingsgruppen, og i enkelte studier er også antall respondere i placebogruppen høy. I metaanalysen (Faraone mfl, 2004) [18] tok forfatterne for seg 6 randomiserte kontrollerte studier (RCT) fra tidsrommet 1984-2002. Det var 140 deltagere i studien mot 113 kontroller. Studien konkluderte med en gjennomsnitt effektstørrelse på 0.9. De fant også at optimaliserte doser i forhold til pasientens vekt ga en effektstørrelse på 1.3. Studien viser altså at effektstørrelse* varierer med dosestørrelse; her defineres høy dose som gjennomsnitt daglig dose ≥ 0.9 mg/kg, som viser effektstørrelse på 1.3, mens pasientene med lav dose hadde gjennomsnittlig inntak på 0.63 mg/kg/døgn med tilhørende effektstørrelse 0.7 (figur 5).

Effektstørrelse med dosejustering etter vekt i metaanalyse[18]:	
Høydose	Lavdose
≥ 0.9 mg/kg	0.63 mg/kg
effektstørrelse 1.3	effektstørrelse 0.7

Figur 5.

*effektstørrelse = (gjennomsnitt effekt i intervensjonsgruppe – gjennomsnitt effekt i placebogruppe)/ samlet standardavvik. Desto mindre varians i materialet/ lavere standardavvik, desto høyere effektstørrelse. ES pålitelighet er gradert i a) liten effekt (0.2-0.3)b) medium effekt (rundt 0.5) c) stor effekt 0.8 eller høyere. Brukes ofte i metaanalyser for å sammenligne studier som har benyttet ulike prefereanser for behandlingseffekt (ref: nasjonalt kompetansesenters nettsider).

Effektstørrelsen viste seg dessuten å være signifikant høyere når lege/fagperson besvarte responskjemaer enn ved selvrappotering. Ingen studier som oppfyller inklusjonskriterier er utelatt i metaanalysen, og dermed utelukkes seleksjonsbias. Mulige feilkilder i en slik metaanalyse, og i min oppgave, er imidlertid den begrensede kontroll med de enkelte studienes validitet. Også studiene foretatt senere (Spencer mfl. 2005, Biederman mfl.2006, Spencer mfl.2007, Rösler mfl.2009) [41-44] påpeker denne sammenhengen mellom dose og respons. Det som er svært relevant i denne sammenheng er forskningsdata sett i sammenheng med klinisk praksis og erfaring. Hva man gjør i praksis er å starte med 30-60 mg som døgndose og titrere etter virkning og bivirkninger. Dette er et viktig klinisk poeng for at pasientene skal etterleve behandlingen og ikke seponere på grunn av plagsomme bivirkninger. Doser som de i nevnte studie kaller høydose er en kunstig høy dosering som hos mange vil føre til at bivirkninger blir større enn nytte[55].

Videre når det gjelder vurdering av studiene foretatt på metylfenidat, skal det nevnes at de tar for seg et godt aldersspenn (18-69 år), og at kjønnsfordelingen er omtrent lik. En del av studiene tar også for seg andre parametere som jeg har valgt å ikke referere til, men som sier noe om pasientenes symptomtrykk før medisinerings, antall skoleår mm. Dette er definitivt variable som kan påvirke resultatet av studiene ettersom AD/HD er en diagnose som har mange grader av funksjonssvekkelse. Gjennomgående har det vært få deltagere i studiene, noe som svekker statistisk signifikans og troverdighet. Også her er tendensen de seneste år, at deltagertall har økt betydelig. Fra 2005-2009 er det 830 deltagere i studiene nevnt i tabell 1. Varigheten av studiene er gjennomgående over få uker (1-7 uker) bortsett fra den seneste foretatt i 2009[44], som går over 24 uker. Det ville selvsagt vært av stor interesse av flere årsaker å ha studier gående over langt bredere tidsrom. I tillegg er det ingen av studiene som har oppfølging for å se hvorvidt symptomtrykk og compliance holder seg over måneder og år. Slik jeg ser det ville dette definitivt vært hensiktsmessig, idet diagnosen oftest vil vare i årevis og kanskje livet ut. Antall respondere i de studiene som har benyttet høye nok doser ligger mellom 50-70%, altså kan vi konkludere med at 30-50% av den voksne befolkning med AD/HD ikke har effekt av metylfenidat. Dette er tall som blant annet avhenger av studienes ulike diagnostiske inklusjonskriterier, dose stimulanter forskrevet, omfang av komorbiditet og responsmål benyttet[40]. Det beste for fremtidens forskning ville kanskje vært samarbeid om en felles retningslinje for hvordan fremtidige studier skal gjennomføres med hensyn på disse faktorene.

Det norske materialet[2], viste en bedret effekt med selvrappoterings på

- hyperaktivitet (76%),
- impulsivitet (68%),
- irritabilitet (65%),
- oppmerksomhet (81%),
- struktur/organisering (62%),
- uro/rastløshet (66%) og
- distraherbarhet (65%).

Evalueringskala i dette tilfellet var egendefinert av Sakkyndig team med utgangspunkt i Amens General ADD Symptom Checklist.

Pasientene fylte også ut skjema for egenvurdering av mestring og funksjon. En skala fra 1-5 ble benyttet, hvorav ytterpunktene 0 indikerte "svært god mestring" og 5 "svært nedsatt mestring". Målte medianverdier etter 12 mnd endret seg som følger:

- Fungering i arbeid fra 3-1,
- studier/utdanning fra 4-2,
- ekteskap/parforhold fra 3-1,
- daglige gjøremål fra 3-1,
- fungering i foreldrerollen fra 2-1,
- fungering ifht venner og familie fra 2,5-1,
- økonomiske problemer fr 3-1.

Samtlige parametere var like eller bedre etter 2 år. Dette er vel og merke tall fra dem som klarte å opprettholde behandling i 2 år, og kan således være en selektert gruppe. Dessuten er resultatene basert kun på selvrappoterings uten supplement fra fagpersonell eller pårørende.

Hovedfokus helt fra tidligste studie i -76 har ligget kun på effekten av behandling, men også her skiller de senere studiene seg ut ved konsekvent rapportering av sikkerhet og bivirkninger. (Tabell 2). Spencer og Biedermans studie fra 2005[43], finner statistisk signifikans for bivirkningene redusert matlyst, vekttap, munntørrhet, gastrointestinale plager, spenning/nervøsitet, insomni, kardiovaskulære plager, depresjon, angst, svimmelhet, forhøyet blodtrykk og forhøyet hjertefrekvens. Dette er nok den mest komplette studien av bivirkninger hos voksne med AD/HD ved bruk av metylfenidat. Av de senere studier ser vi at det ikke er samsvar i alle resultatene, dessuten er det en ulempe at de ulike studiene rapporterer ulike bivirkninger. Men likevel kan man se et mønster for hvilke bivirkninger som ser ut til å være reelle. De bivirkninger som ser ut til å ramme flest brukere, hvor

samtligte fem studier (tabell2) har god signifikant forskjell fra placebogruppen er munntørrhet, nedsatt appetitt og økt pulsfrekvens. Deretter er det like klare indisier for at metylfenidat hos voksne ikke gir økt systolisk eller diastolisk BT, og heller ikke hodepine. Hva gjelder disse tallene er det også diskrepans mellom forskningsdata og klinisk erfaring. Hodepine oppleves som en relativt hyppig bivirkning ved behandlingsstart, spesielt dersom man ikke titrerer langsamt opp de første 6 uker[55]. For alle de andre rapporterte bivirkninger er det enten ikke foretatt nok studier, eller studiene som foreligger spriker i resultat. For søvnvansker er forskjellene tydelige mellom placebo og intervensjonsgruppe, men når ikke signifikante verdier i alle studier. Når det gjelder pulsfrekvens viser 3 av 5 studier signifikant økning. Det er også interessant å se at doseringsmengde ser ut til å påvirke[43] og at pulsøkning kan være en reaksjon som er forbigående ved lengre tids bruk[40]. Det er kun i Rösler's mfl. nylig publiserte studie fra 2009 som har tatt for seg bivirkningene nedsatt libido og menstruasjonsforstyrrelser, og det ble påvist signifikant forskjell for begge[44]. Dette er noe fremtidige studier bør se nærmere på. Samlet vil det være grunn til å fortsette studier på alle typer bivirkninger hos voksne for flere tydelige svar.

Forfatterne i flere av studiene konkluderer med at behandlingen ikke gir noen alvorlige bivirkninger* [43]. Det som gjenstår av forskning er derimot å se på langtidsbivirkninger. Er det en potensiell fare for langtidseffekter på hjertet ved økt hjerterefrekvens? Kan munntørrhet føre til tann og tannkjøttssykdommer som bør kompenseres for, eller eventuelt føre til spesielle rettigheter for de som må bruke slike medisiner?

*Av alvorlige bivirkninger finnes det rapporter om plutselig kardiovaskulær død som har skapt motforestillinger mot bruk av sentralstimulerende. I 2006 foretok amerikanske Food and Drug Administration (FDA) den forbindelse en undersøkelse hvor de estimerte andel av plutselig død blant stimulantbehandlede ADHD barn i perioden 1.januar 1992- 31.desember 2004. Resultatet viste at dødeligheten var 0,2/100 000 pasientår for metylfenidat og 0,3/100 000 pasientår for amfetamin. Dette viste seg å være tall som ikke oversteg forekomst i den vanlige befolkning. Såfremt pasientene ikke har tilfeller av plutselig død i familie (<30år), eller har opplevd episoder med synkope, palpitasjoner, brystsmerte eller svimmelhet av ukjent årsak ble det dermed konkludert med at videre undersøkelse av hjertet ikke var nødvendig[45].

Sannsynligvis er det flere RCT i vente de nærmeste årene både mhp virkninger og bivirkninger. Imidlertid er det også i de nyeste studiene forhold ved designet som gjør at det kan stilles spørsmål ved validiteten som få deltagere, varierende inklusjonskriterier og kun selvrappoterer av symptomer. Bivirkninger i forhold til dose er også spørsmål som ikke har vært godt studert. Et annet meget viktig aspekt er den subjektive opplevelsen av å leve med medikasjonen og bivirkningene, og deres innvirkning på brukernes daglige funksjon og følelse av livskvalitet. I min gjennomgang av litteraturen har jeg ikke sett noen studier som gir informasjon om dette. Det at mange velger å avslutte behandling kan tyde på at bivirkninger er mer plagsomme enn man umiddelbart får inntrykk av. I Rösler's studie[44] sluttet 13% pga bivirkninger i behandlingsgruppen vs. 8% i placebogruppen. I studien fra 2007[43], sluttet 10.9% av deltagerne i behandlingsgruppen pga bivirkninger, mens 7.5% i placebogruppen gjorde det samme. Ikke alle studier oppgir disse tallene, men det ville også vært interessant for fremtidige studier å se på dette.

Amfetamin- preparater

Deksamfetamin

I de to RCT som er foretatt er deltagerantall bare 143 tilsammen. (Tabell 5). Studien i 2006 er den største[22], men kombinerer paroxetine og/eller dekstroamfetamin med psykoterapi. Man oppnådde gode resultater med 85.7% respondere, men man kan ikke med et slikt kombinert studiedesign tillegge dette effekt av medikamentet alene, og dermed er det ubrukelig i en effektvurdering. Paterson mfl. som derimot brukte kontrollgruppe med placebo fant lavere responsrate på 58%. Når det kommer til bivirkninger (tabell 6) er de to studiene beskjedne med å melde om dette. Det er kun blodtrykk, vekt og pulsfrekvens som er rapportert.

Resultatet ble likt i begge studier, og viser ingen signifikant blodtrykksøkning, men signifikante forskjeller i vekttnap og pulsfrekvens. Bruken av dette medikamentet på voksne med AD/HD har altså foreløpig liten vitenskapelig dokumentasjon og forskning bak seg.

Kombinasjon racemisk amfetamin og deksamfetaminm. (Eng. mixed amphetamine salts). (*Adderal*). De tre studiene jeg fant som beskriver bruken av denne typen medikamenter, er foretatt mellom 2001-2008 og består av et pasientmateriale på til sammen 554 pasienter. (Tabell 7) Alle er RCT, og strekker seg fra 4-7 uker i varighet. Alle tre studiene består av ulike variasjoner av amfetaminvarianter; en korttidsvirkende med en frigjøring, en med to-dose frigjøring og den siste med tre -dose frigjøring. De ulike formlene utprøves for å dekke hele dagsbehovet for medikasjon i en tablett. Effekten på AD/HD symptomer har responsrate på mellom 60-70 % (Spencer-01[47], Weisler-06[48]), og en av studiene (Wissler-06[48]) har utregnet effektstørrelse på 0.8. Denne siste verdien er imidlertid et gjennomsnitt av de ulike gruppene som fikk hhv. 20/40/60 mg, og må antas å kunne fått høyere verdi dersom alle hadde fått individualisert og optimalisert dose. Spencers studie[49] er den første til å undersøke QoL (Quality of Life) i denne medikamentgruppen (og den andre jeg har kommet over for alle behandlingsmåter i denne oppgaven). De tar for seg flere viktige spørsmål om hvordan det er å leve med diagnosen og eventuelle bivirkninger etter oppstart av medikasjonen. Dette er et veldig positivt steg som jeg håper kommende studier vil etterfølge. Brukerne svarte på spørsmål som hvordan det er å leve med AD/HD, generell tilfredshet, daglig fungering, kommunikasjon og medmenneskelige forhold. Samtlige spørsmål ble besvart som mer positivt med medikasjon i forhold til placebo. (Signifikans $p < 0.001 - 0.01$).

Hva gjelder bivirkninger (tabell 8) er evidensgrunnlaget lite. I det generelle viser det samme tendens til type bivirkninger som for metylfenidat og andre sentralstimulerende med søvnvaner, munntørrehet, kardiovaskulær påvirkning mfl. Likevel er det kun blodtrykk, puls og vekttnap som når statistisk signifikante verdier. I motsetning til metylfenidat ser det altså ut til at amfetamin- salter kan gi en påvirkning av blodtrykket, men man skal være forsiktig med å konkludere ettersom grunnlaget kun er basert på tre studier. Antall brukere som opplevde å få minst en bivirkning, var i Spencers studie i 2008 [49] 89.1% vs 64% i placebogruppen. Den mest rapporterte var insomni 29%, men kun 3.4% av disse var så alvorlig rammet at det krevde behandling. Denne studien har en mangel i at utregning av signifikansverdier ikke er rapportert.

Atomoksetin

Det er foretatt kun 4 studier av dette medikamentet i denne målgruppen, hvorav 3 er RCT. Studiene har alle brukt ulikt hovedresponsmål, og brukt ulike statistiske metoder som gjør de vanskelig å sammenligne umiddelbart. Dessuten er iallefall to av disse 4 studiene skrevet av forfattere som er nært knyttet til legemiddelfirmaer. Preparatet ble markedsført i Norge i april 2005. Hos voksne står det på listen over legemidler under særlig overvåking av bivirkninger. Medikamentet brukes unntaksvis på voksne i Norge dersom høyeste anbefalte dose metylfenidat ikke har ønsket virkning, metylfenidat gir uakseptable bivirkninger, eller tilleggslidelser utelukker bruk av metylfenidat[3]. Fordelen med dette medikament sammenlignet med metylfenidat er at dette ikke har misbrukerpotensial.

De fire studiene er foretatt i perioden 1998-2009, og til tross for bare 4 studier, et relativt høyt pasientantall på til sammen 764. Som vi ser at tabell 3 har alle studier vist signifikant bedring i AD/HD symptomer, men kun ved to tilfeller er det utregnet effektstørrelse som er hhv 0.35 og 0.40, som anses som moderat. En av studiene[24] har regnet ut at 52% responderer på behandling, ingen av de andre refererer andel respondere. I den siste studien foretatt i 2009 (Adler mfl[46]), er det positivt at de også har tatt med i vurderingen pasientens opplevelse av

livskvalitet med medikamentet. Her var det tydelig forskjell for de som fikk placebo og atomoksetin med bedring i livskvalitet for medikamentgruppen ($p=.005$). Michelsons mfl.[25] tar for seg to randomiserte kontrollerte studier med til sammen 536 voksne deltagere. Studien ekskluderte pasienter med komorbiditet, noe som kan gjøre at gruppen ikke er representativ for et generelt utvalg ADHD pasienter. Dette er faktisk den første store studien foretatt på voksne, så det er definitivt behov for ytterligere studier. Også over lengre tidsperioder. Når det gjelder bivirkninger (tabell 4) viser denne studien signifikant økning i systolisk BT og hjertefrekvens, men ikke diastolisk BT. Forfatterne oppfordrer til varsomhet ved bruk hos pasienter med kjent hypertensjon eller andre kardiovaskulære risikofaktorer. Her er det definitivt behov for ytterligere studier med gode studiedesign og en stor fordel om forfatterne videre hadde benyttet seg av de samme hovedresponsmål og statistiske analyser. Studiene har også vist høyt antall av bivirkninger i så vel placebogrupperne som i intervensjonsgrupperne, men ingen alvorlige bivirkninger over 6 mnd behandlingstid. Klinisk erfaring med atomoksetin er at dosering må trappes langsomt opp over flere måneder for å oppnå virkning og samtidig unngå store bivirkninger[55].

Bupropion

Evidensgrunnlaget for bruken av dette medikamentet, hviler på en pasientpopulasjon på 291 personer (tabell 9). Studiene er foretatt i perioden 2001-2005. I motsetning til de andre medikamentene nevnt hittil, er størstedelen av pasientmaterialet menn. Den lengste studien går over 8 uker (Wilens-05[28]), og det er kun denne som også har utregnet effektstørrelse. Effektstørrelsen er der 0.6, altså lavere enn for metylfenidat (1.3) og amfetamin- salter (0.8), men høyere enn for atomoxetin (0.4). Antall respondere varierer mellom 42%[28] og 66% (Reimherr[29]). Som er omtrent det samme som metylfenidat og amfetaminsalter.

Det er lite grunnlag i litteraturen for å si noe om bivirkninger, (tabell 10). Wilens -01[27] har gjort den grundigste rapporteringen. I Kupermans studie [26] hvor de sammenligner bupropion- metylfenidat- placebo, rapporterer 69% for bupropion, 75% for metylfenidat og 67% for placebo at de har hatt minst en bivirkning av medikamentet. Det vil ikke være grunnlag for å si noe om bivirkningsprofil ut fra de få studiene som er foretatt.

Psykososial behandling

Denne typen behandling startet sent på -90 tallet med åpne, ukontrollerte studier. Senere er det kommet flere studier til, men som nevnt tidligere, kun 3 RCT. Antall pasienter i disse studiene er naturlig nok langt færre enn i medikamentstudiene ettersom det er en behandlingsform som er mer omfattende. Pasientmaterialet er til sammen på 292 pasienter, og studiene er foretatt i tidsrommet 2002-2008. (Tabell 11) Behandlingstiden varierer fra 8 uker til 6 mnd, med oppfølgingstid opptil 1 år[31]). Av de 8 studiene jeg refererer til, er det minst 50% som medisineres for sin AD/HD i tillegg. Antall respondere varierer mellom 21-81% i de ulike studiene. Studien med lavest antall respondere (Virta mfl.) [50] har samtidig et mye lavere antall medisinererte (66%) enn den med høyest andel (Rostain&Ramsay)[51] hvor 100% hadde medisiner i tillegg. Flere av studiene ligger på omtrent samme nivå som for behandling med metylfenidat alene, men det ser ikke ut til at antall som er medisinererte i tillegg er direkte korrelert med oppnådd effektstørrelse. Altså må det være faktorer ved studiedesignet eller den statistiske utregningen som utgjør forskjellene. Alle studiene mangler dessverre solid statistisk styrke idet de fleste har kun 30-40 deltagere, og dessuten er intervensjonen ikke identisk i noen av studiene. Psykososial behandling er en interessant behandlingsform ettersom det er den eneste uten bivirkninger.

Studiene benytter seg av ulike teknikker, derfor vil jeg beskrive disse mer grundig for de tre randomiserte studiene som er foretatt.

EGENSKAPER VED behandlingen (Stevenson, 2002)[31]:

- Gruppevis behandling ledet av erfaren psykolog 2 timer ukentlig, over 8 uker.
- Bruk av personlig coach, arbeidsbok med hjemmeoppgaver.
- hadde de som mål å redusere ADHD symptomatologi, bedre organiseringsferdigheter, sinnetendens og selvfølelse.
- noen medisiner, andre ikke.

Den første RCT, er en australsk studie fra 2002. (Stevenson, mfl)[31].

22 pasienter ble randomisert til behandling, mens 21 ble satt på venteliste. I behandlingen ble det tatt opp temaer som skulle forbedre følgende problemområder: motivasjon, konsentrasjon, lytte-ferdighet, impulsivitet, organisering, sinnekontroll og selvfølelse. Hvert møte gikk ut på å evaluere en hjemmeoppgave og det forrige møtet, introduksjon av nye ferdigheter og forslag til nye hjemmeoppgaver. Hver deltager fikk under studien en støtteperson som skulle minne om å delta på møtene, delta selv, diskutere hjemmeoppgaver med sin pasient og ha minst en telefonkontakt med pasienten mellom møtene.

Antall respondere i %:

bedring i ADHD symptomer:

etter 8 uker: 36%

etter 2 mnd: 55%

etter 1 år: 50%

Bedrede

organisingsferdigheter:

etter 8 uker: 9%

etter 2 mnd: 22%

etter 1 år: 17%

respons målt som 33% reduksjon i hhv adhd rating scale og adult organization scale.

Effektstørrelser:

Redusert AdHd symptomatologi

1.4

Bedrede organiseringsferdigheter

1.2

Sinnekontroll 0.5

Organiseringsferdigheter 1.3

For effekt av studien, se figur 6 og 7.

For selvfølelse og sinnekontroll var det også signifikant forskjell sammenlignet med placebo etter 8 uker, men ikke like stor som ved ADHD symptomreduksjon og organiseringsferdigheter.

Idet studien fant en responsrate på 50% i bedring av symptomer, sammenligner de sine resultater med medikamentstudier, som har responsrater mellom 25-78%. Her må man imidlertid ha i mente det beskjedne antallet deltakere i denne studien, i forhold til det større antall som nå ligger til grunn for evidens av medikamentbruk. I studien utgjør eksempelvis 8 deltagere 36% av materialet. Det var ingen kontroll med medikamentdoser/endringer underveis, noe som kan utgjøre en feilkilde. Spesielt er dette en utfordring i tolkingen av resultatene etter 1 år, da studien ikke har registrert endringer eller bruk av medikament. Når det gjelder responsskjemaer var disse basert på kun selvrappoter, det ville vært ønskelig også med rapportering fra en eller flere eksterne personer i tillegg, for eksempel ektefeller andre som lever med pasienten i det daglige. Tolkningen av de statistiske analysene vanskeliggjøres ved bruk av ANOVA-tester, dessuten er rapporten forvirrende å lese da de benytter seg av effektstørrelser i resymeet uten å nevne dette i selve artikkelen.

Egenskaper ved Behandlingen (Stevenson, 2003)[32]:

- Mer basert på selvhjelp enn forrige studie.
- 3 opplæringsseksjoner med terapeut.
- bruk av selvhjelpsbok og hjemmeoppgaver.
- tildeling av coach som fulgte opp med kontrollerende og motiverende telefonsamtaler underveis.

Etter 8 ukers selvhjelps- psykoterapi behandling fant Stevenson mfl[32] signifikant bedring i ADHD symptomer og organiseringsferdigheter, men ikke for selvfølelse og sinne-kontroll. De fant også at det ikke var forskjell i respons hos de medisinerende og ikke- medisinerende, slik at man kan si responsen av psykoterapi ikke var avhengig av medisinering. Mulige feilkilder i denne studien er at responsvurdering baserte seg kun på egenvurderingsskjemaer. Dessuten er intervensjonsgruppen liten (n =17). En tredje faktor er at compliance til programmet ikke var under strengere kontroll enn at behandlere og coacher måtte stole på deltagerens muntlige og skriftlige rapport. Denne type behandling krever også mye motivasjon av pasienten selv, det er stor grunn til å tro at pasientene som valgte å følge programmet tilhører den relativt ressurssterke andel. Statistisk analyse i studien er satt opp på en måte som gjør den vanskelig å tolke, og å sammenligne med effekten av andre studier. Det er ikke brukt analyse med effektstørrelse.

Responsrate på adhd symptomer studien:

Etter 8 uker: 47%

Etter ca 4 mnd: 36%

(respons målt som 33%reduksjon i ADHD symptom rating scale)

Egenskaper ved behandlingen, (safren 2005)[33]:

- inntil da uprøvd kognitiv adferdsterapi.
- Alle deltakere var på forhånd stabilisert medikamentelt (sentralstimulerende eller antidepressiva), men hadde likevel residualsymptomer.
- Intervensjonsgruppen ble behandlet medikamentelt og med kognitiv terapi i tillegg, mens kontrollgruppen kun fikk sine faste medisiner.
- Behandlingen for intervensjonsgruppen var inndelt i 3 faste moduler (organisering og planlegging, håndtering av distraherbarhet og kognitiv restrukturering), dessuten valgfrie moduler (sinne/frustrasjonsbeherskelse, håndtering av prokastinasjon, kommunikasjonsferdigheter, stressreduksjon mfl.)
- Pasientene lærte helt konkrete strategier for å mestre de ulike temaene.

Den tredje RCT er en amerikansk studie fra 2005 (Safren mfl)[33] som har undersøkt virkning og gjennomførbarhet av en inntil da uprøvd kognitiv adferdsterapi.

Studien sier ikke noe om hvor lang tid behandling ble gitt, heller ikke om behandlingene foregikk individuelt eller på gruppenivå. Pasientene fikk ikke lik behandling verken medikamentelt eller psykoterapeutisk; pasientene var stabilisert med individuelle farmakologiske doser og preparater på forhånd, og fikk ulik psykoterapeutisk behandling etter individuelle symptomer. Det var ingen oppfølgingsperiode, noe som ville vært ønskelig for å si hvilken nytte en slik intervensjon ville hatt i praksis.

Antall deltagere i studien skulle også vært større for å oppnå en sikrere statistisk styrke.

Begrensninger ved studier på psykososial behandling mot ADHD hos voksne er for det første at det foreligger kun 3 randomiserte kontrollerte studier. Felles for disse studiene var få deltagere, noe som reduserer resultatenes statistisk styrke og pålitelighet vesentlig. Kun en av studiene brukte blindede observatører for bedømmelse av symptombedring og

kontrollgruppe. Det var også i de ulike studiene brukt ulike inklusjonskriterier for å finne pasienter som oppfylte kravene til diagnose, samt ulike mål for å vurdere symptombedring. Spesielt for ADHD pasienter som kan gå inn i nye aktiviteter med stor iver for så å gå lei etter en stund, ville det vært nyttig med oppfølgingsperioder over lengre tid. I alle studiene ble rusmisbrukere og de med vesentlig komorbiditet utelukket, slik at vi kan ikke si noe om virkning hos disse gruppene. Her er det imidlertid påpekt at komorbiditet bør behandles før en eventuell slik behandling kan igangsettes. Gjennomsnittsalder er forholdsvis høy i de kontrollerte studiene (35,5 og 45,5 år), og det vil være hensiktsmessig med studier foretatt også blant yngre voksne i fremtiden. Selv om konkrete forslag til måter å drive psykoterapi hos denne pasientgruppen allerede er å finne i litteraturen[52] ser likevel ut for at det er ennå et stykke å gå før utarbeidelse av felles retningslinjer for slik behandling kan foreligge.

V. KONKLUSJON

Jeg ønsket med denne oppgaven å finne hvilken dokumentasjon som ligger bak ulike benyttede behandlingsformer for voksne med ADHD, og hvilke ulike typer behandlinger som har støtte i forskningsbasert litteratur. For å kunne vurdere sannheten av studier som er foretatt, bør det for det første være foretatt et rikelig antall studier, samt at studiene bør ha et egnet design. Jeg fant under mitt arbeid at det var gjort svært få eller ingen studier på områder jeg ville forventet det. Da tenker jeg på studier som for eksempel tok for seg ulike dietter, fysisk aktivitet, tilpasninger i arbeidssituasjoner og ikke minst bruk av fettsyrer og homøopati som er behandlinger jeg hadde inntrykk av at det var solid forsket på. Slike områder fant jeg ingen dokumentasjon for hos voksne. Det som derimot var kvantitativt nesten enerådende dokumentert var medikament- studier. Den medikasjonen som er mest benyttet, nemlig metylfenidat, fant jeg også hadde klart best evidensgrunnlag med 830 deltagere fordelt på 9 RCT foretatt de siste 25 år. Den behandling som har nest best dokumentasjon er atomoksetin med 3 RCT og 764 deltagere, deretter gruppen blandede amfetamin- salter med tre RCT og et pasientantall på 554. Bupropion og deksamfetamin har et beskjedent antall på henholdsvis 291 og 143. For psykososial behandling er det 3 RCT med til sammen 109 deltagere. Hva gjelder effekt er det en utfordring å sammenstille de ulike studier ettersom det er benyttet ulike responsmål. Antall respondere og effektstørrelse er benyttet for enkelte av studiene, og sier noe om hvor mange som har effekt, og hvor god den er. Metylfenidat i høye doser har en effektstørrelse på 1.3, og antall respondere ligger på 50-70%. Dette er likevel urealistisk høye tall klinisk da den høye dosemengde benyttet vil gi betydelige bivirkninger. Psykososial terapi med samtidig medikasjon har oppnådd lignende og noe høyere effektstørrelser, men kombinasjonen ser faktisk ikke ut til å øke antall respondere. Amfetamin- salter har vist samme antall respondere, men er underlegen i effektstørrelse. Atomoksetin, bupropion og psykososial terapi alene er alle underlegne både hva gjelder effektstørrelse og antall respondere. Her har man imidlertid ikke like godt evidensgrunnlag, og spesielt hva gjelder psykososial terapi vil jeg tro det er et potensiale for å finne et optimalt program for pasientene som kan øke effekten. Ut fra forskningsresultater finnes derimot ikke i dag grunnlag for å anbefale psykososial terapi alene.

Hva gjelder bivirkninger er det ingen av behandlingene som har vist seg å ha noen alvorlige utfall. Mer eller mindre plagsomme bivirkninger er rapportert for alle medikamentene. De vanligste for sentralstimulerende midler, og også tilsynelatende ut fra nåværende dokumentasjon på atomoksetin, er munntørrhet, økt pulsfrekvens og nedsatt appetitt. Dokumentasjonsgrunnlaget er jevnt over tynnere for bivirkninger ettersom alle studier ikke rapporterer om disse. I tillegg går den lengste studien som er foretatt kun over 6 mnd, så det kan ennå ikke konkluderes med hva slags langtidseffekter og ikke minst bivirkninger medikamentene kan ha på lang sikt. Effekt og bivirkninger er selvsagt interessant, men hva

som også er av minst like stor betydning er hva slags livskvalitet pasientene oppnår med behandlingen. Kvalitative studier på hvordan pasientene opplever sitt liv med og uten behandlingsformene som finnes, ville vært viktig forskning slik jeg ser det for å kunne fastslå om dagens behandling er tilfredsstillende ikke bare i effektstudier og økonomisk, men også for de som lever sine liv med disse medisinene hver dag. Dette er noe forskningen har begynt å vise interesse for ved QoL (Quality of Life) analyser, og noe jeg håper flere vil inkludere i sine studier i fremtiden.

VI. FORKORTELSER

AAQoL = Adult ADHD Quality of Life. Evaluering av livskvalitet.

ADHD- CL = Attention deficit hyperactivity disorder – checklist.

ADHD-RS = ADHD Rating Scale.

Adult Organization Scale = mål på organiseringsferdigheter

AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale.

BADDS = Brown ADD Scale: ofte brukt i USA og inneholder en bredere skala uoppmerksomhetssymptomer, organiseringsvansker og emosjonell regulering.

40 punkts instrument for vurdering av ADHD symptomer hos voksne.

BDI = Beck- Depression Inventory = selvrapportering av stemningsleie.

CAARS-I = Conners Adult ADHD Rating Scale, Investigator report.

CAARS-S = Conners Adult ADHD Rating Scale- Self Report.

CGI = Clinical Global Impression. Klinikervurdering. Mål på mer generell fungering.

CGI- A = Clinical Global Impression for ADHD. Mål for nåværende grad av ADHD symptomer.

Klinikervurdering. Har flere undergrupper av spørsmål, eks GCI-ADHD-S = Clinical Global Impression for ADHD, severity of illness.

DLSEM = Davidson and Lang Self- Esteem Measure = mål for selvfølelse.

DSM-III-ADHD = Diagnostiske kriterier for ADHD i Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders 3. utgave.

DSM-IV-ADHD = Diagnostiske kriterier for ADHD i Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders 4. utgave.

SCL-16 = 16 av 90 punkter på SCL-90-R mest relevante for ADHD.

SCL-90 = Symptom Check List, diagnostiseringsverktøy i psykiatrien.

STAXI = State – Trait Anger Expression Inventory. Vurdering av sinnekontroll.

VAS = Visual Analogue Scale, mål av generell helsestatus.

WRADDS = Wender- Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale.

VII. REFERANSER

1. Davidson MA. (2008) ADHD in adults. *Journal of attention disorders*, 8: 628-641.
2. Sakkyndig team for hyperkinetisk forstyrrelse/ADHD for helseregionene sør og øst. Ullevål Universitetssykehus. Uprøvende behandling med sentralstimulerende legemidler til voksne med hyperkinetisk forstyrrelse/ADHD. Rapport til sosial og helsedirektoratet, 2004, feb.
3. Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD. Oslo: Sosial og helsedirektoratet., 2005. (Rapport/ Sosial – og helsedirektoratet
4. Zeiner P, red. Barn og unge med ADHD. Vollen: Tell forlag, 2004: 18-71.
5. Aanonsen NO, red. ADHD, diagnose, klinikk og behandling hos voksne. 1.utg, 1.oppl. Oslo; Gyldendal Norsk Forlag AS, 2000: 9-20.
6. Hoem S. ADHD. En håndbok for voksne med ADHD. 1. utg, 2. oppl. Oslo; Gyldendal Norsk Forlag AS. 2004:26-67.
7. Asherson P, Chen W, Craddock B, et al. (2007). Adult attention- deficit hyperactivity disorder: recognition and treatment in general adult psychiatry. *British journal of Psychiatry* 190: 4-5
8. Barkley RA. Attention- Deficit Hyperactivity Disorder, A handbook for diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: The Guilford Press, 2006: 264-288.
9. Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000): Age dependent decline of ADHD symptoms revisited: impact of remission definition and symptom subtype. *Am J Psychiatry*,157: 816- 818.
10. Barkley RA. Attention- Deficit Hyperactivity Disorder, A handbook for diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: The Guilford Press, 2006: 76-111.

11. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC et al. (2004) Gender effects on attention – deficit/ hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*, 55, 692-700.
12. Wilens T, Spencer T, Biederman J. (1995) Are attention deficit hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorders really related? *Harv Rev Psychiatry*, 3: 260-262.
13. Aanonsen NO, red. ADHD, diagnose, klinikk og behandling hos voksne. 1.utg, 1.oppl. Oslo; Gyldendal Norsk Forlag AS, 2000: 71-90.
14. Murphy KR, Russel A, Barkley A et al. (2002) Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational and clinical history, *J of Nerv Ment dis*, 190: 147- 157.
15. Zeiner P. Barn og unge med ADHD. Vollen, Tell forlag, 2004: 114-128
16. Barkley RA. Attention- Deficit Hyperactivity Disorder, A handbook for diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: The Guilford Press, 2006: 219-237.
17. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, et al. (1976) Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, 33: 1453-1460.
18. Faraone SV, Spencer T, Alardi, et al. (2004) Meta- analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 24: 24-29.
19. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. (2008) Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention- deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology* 197: 1-11.
20. Legemiddelverkets nettsider: www.legemiddelverket.no
21. Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, et al. (1999). A randomised, double- blind, placebo- controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 494 – 502.
22. Weiss M, Hechtman L, The Adult ARG (2006) A randomized double blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/ hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 67: 611- 619.
23. Barkley RA. Attention- Deficit Hyperactivity Disorder, A handbook for diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: The Guilford Press, 2006: 608-637.
24. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al (1998) Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 155: 693 – 695.
25. Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. (2003) Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo- controlled studies. *Biol Psychiatry*, 53: 112-120.
26. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney G, et al. (2001) Bupropion SR vs. Methylphenidate vs. Placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry*. 13: 129-134.
27. Wilens, T.E., Spencer, T.J., Biederman, J., Girard, K., Doyle, R., Prince, J., et al. (2001). A controlled trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 158, 282-288.
28. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP et al (2005) Bupropion XL in adults with attention- deficit/ hyperactivity disorder: a randomized, placebo- controlled study. *Biol Psychiatry* 57: 793- 801.
29. Reimherr FW, Hedges DW, Strong RE, et al (2005) Bupropion SR in adults with ADHD: A short- term, placebo- controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 1: 245 – 251.
30. Hesslinger B, Tebartz v Elst L, Nyberg E et al. (2002) Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 177-184.
31. Stevenson CS, Whitmont S, Bornholt L et al. (2002) A cognitive remediation programme for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Austr and New Zeal J of Psychiatry*. 36: 610-616.
32. Stevenson CS, Stevenson RJ, Whitmont S. (2003) A self-directed psychosocial intervention with minimal therapist contact for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical psychology and psychotherapy* 10: 93-101.
33. Safren S, Otto WM, Sprich S et al. (2005) Cognitive behavioural therapy for ADHD in medication- treated adults with continued symptoms. *Behaviour research and therapy* 43: 831-842.
34. Holtmann M, Stadler C. (2006) Electroencephalographic biofeedback for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence. *Expert rev. Neurotherapeutics* 6(4): 533-540.
35. Richardson A. (2006) Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *International review of Psychiatry* 18(2): 155-172.
36. Mattes JA, Boswell L, Oliver H. (1984) Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry*. 41: 1059- 1063.
37. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR, et al. (1985) A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry*. 142: 547-552.
38. Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C. (1985) Attention deficit disorders in adults. *Clin Neuropharmacol*. 142: 547-552.

39. Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al. (1995) A double blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood onset attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 434-443.
40. Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, et al (2004) Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention deficit/ hyperactivity disorder. A randomized placebo- controlled double- blind cross- over trial. *Psychol Med*, 34: 973 – 982.
41. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al (2005) A large, double- blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57: 456 – 463.
42. Biederman J, Mick E, Surman C, et al (2006) A randomized, placebo- controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 59: 829- 835.
43. Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, et al (2007) Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61: 1380 – 1387.
44. Rösler M, Fisher R, Ammer R et al (2009) A randomised, placebo- controlled, 24-week, study of low-dose extended- release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259(2): 120-129.
45. Wilens TE, Prince BJ, Spencer TJ et al. (2006) Stimulants and sudden death: What do a physician do? *Pediatrics* 118:1215-1219.
46. Adler LA, Spencer T, Brown TE, et al. (2009) Once –daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A 6- month, double- blind trial. *J Clin Psychopharmacol*. 29(1): 44-50.
47. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al (2001) Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention- deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58: 775 – 782.
48. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, et al. (2006) Mixed amphetamine salts extended release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectr*, 11: 625 – 639.
49. Spencer TJ, Landgraf JM, Adler LA et al (2008) Attention- deficit/ Hyperactivity disorder- Specific Quality of life With Triple- Bead mixed amphetamine salts (SPD465) in adults: Results of a randomized, double- blind, placebo- controlled study. *J Clin Psychiatry* 69: 1766-1775.
50. Virta M, Vedenpää A, Grönros N et al (2008) Adults with ADHD benefit from cognitive behaviourally oriented group rehabilitation: a study of 29 participants. *J Att disorders*. 12(3): 218-226.
51. Ramsay JR, Rostain AL (2006) A combined treatment approach for adults with ADHD – results of an open study of 43 patients. *J of Attention Disorders* 10(2): 150-159.
52. Ramsay JR, Rostain AL (2007) Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: Current evidence and future directions. *Professional Psychology: research and practice*, 38(4): 338-346.
53. Philipsen A, Richter H, Peters J et al (2007) Structured group psychotherapy in adults with attention deficit hyperactivity disorder, results of an open multicentre study. *Journ of Nervous and Ment Disease* 195:1013-1019.
54. Solanto MV, Marks DJ, Mitchell KJ et al (2008) Development of a new psychosocial treatment for adult ADHD. *J Atten Disord* 11(6): 738-736.
55. Personlig meddelelse av Nils Olav Aanonsen, avdelingsoverlege ved Avdeling for voksenhabilitering, Ullevål Universitetssykehus.